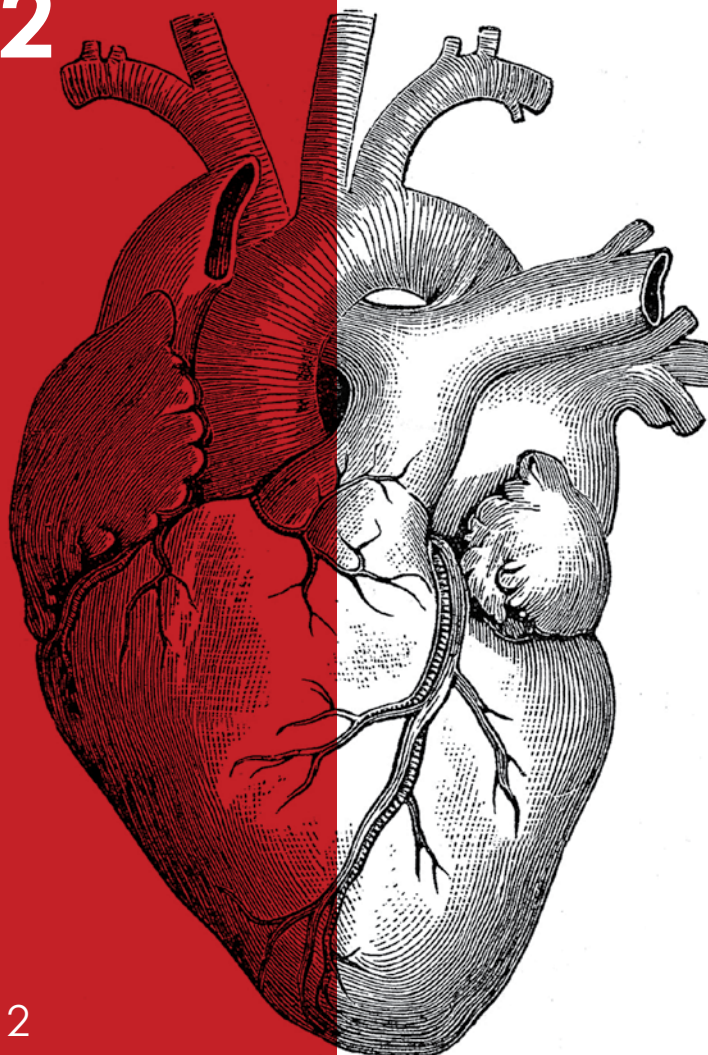


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

40

ТОМ 18
2022

КАРДИОЛОГИЯ И АНГИОЛОГИЯ № 2

Оценка влияния полиморфных вариантов генов ABCB1 и CYP3A5 на развитие кровотечений и уровни остаточной равновесной концентрации апиксабана

8

Рациональное использование антикоагулянтов как способ снижения риска развития острого повреждения почек

22

Эффективность триметазидина в качестве монотерапии при стабильной ишемической болезни сердца

28



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПОКАЗАВШИЙ СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ БЕЗ ТИТРАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСНФ#1-3



Реклама

* Имеется в виду сочетание характеристик: снижения относительного риска сердечно-сосудистой смерти как компонента первичной конечной точки в исследовании DAPA-HF и отсутствия необходимости титровать дозу далаглифлозина для пациентов с ХСНФ вие зависимости от СД 2 типа.



1 таблетка 10 мг¹



1 раз в сутки¹



без титрации¹



включен в ЖНВЛП⁴ и ОНЛС⁵, в рекомендации по ХСН²

ФОРСИГА, 10 мг (далаглифлозин). Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ПП-002596. Торговое название: Форсига (FORSIGA). Международное непатентованное название: далаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показание к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии, когда применение метформина невозможно из-вду intolerантности; комбинированной терапии с метформинем, производными сульфонилмочевины (в том числе в комбинации с метформинем), тиазолидиннами, ингибиторами дипептидилтипазы 4 (ДПП-4) (в том числе в комбинации с метформинем), агонистами рецепторов глюкокортикоидного полимера-1 (ПП-1) эксцелатом пролонгированного действия в комбинации с метформинем; препаратом инсулина (в том числе в комбинации с метформинем), пазозидинамицили препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии, стартовой комбинированной терапии с метформинем, при диссоциации данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или другими и более факторами сердечно-сосудистого риска*, для снижения риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. * возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность (H-F) функциональный класс по классификации (NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения GFR, наступления терминальной стадии почечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Противопоказания: * гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к далаглифлозину или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата. * Сахарный диабет 1-го типа. * Диабетический кетоацидоз. * Нарушение функции почек при расчетной СКФ (СКФ) < 25 мл/мин/1,73 м² (для начала терапии). ** в связи с ограниченным опытом применения в клинических исследованиях. * Терминальная стадия почечной недостаточности, безлоковая проводная диализа (в связи с ограниченным опытом применения в клинических исследованиях). * Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. * Беременность и период грудного вскармливания. * Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности далаглифлозина в данной возрастной популяции). С осторожностью: печеночная недостаточность легкой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышение показателя гемоглобина. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что применение далаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностики беременности терапия далаглифлозином должна быть прекращена. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли далаглифлозин или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя включать риск для новорожденных/младенцев. Далаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи, с рекомендованной СД. Мониторинг: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформинем, производными сульфонилмочевины (в том числе в комбинации с метформинем), пазозидинамицили препаратами ДПП-4 (в том числе в комбинации с метформинем), агонистами рецепторов ПП-1 – эксцелатом пролонгированного действия, в комбинации с метформинем, ингибиторами ингибиторами дипептидилтипазы 4 (в том числе в комбинации с метформинем) или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препарата Форсига или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинированная терапия с метформинем: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина – 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. СД у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или другими и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая болезнь почек. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Побочные

действие. Профиль безопасности далаглифлозина оценивали в клинических исследованиях безопасности и эффективности далаглифлозина при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в период постструктурного наблюдения. Профиль безопасности далаглифлозина по изучаемым в исследованиях показателям был сопоставим. Тяжелая гипогликемия и диабетический кетоацидоз наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции не были дозозависимыми. Возможные на фоне терапии далаглифлозином нежелательные реакции распространены по системно-органному классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$), нечасто ($\geq 1/1000$), редко ($\geq 1/10000$), очень редко ($< 1/10000$) и неизвестной частоты (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Инфекционные и паразитарные заболевания: частота* – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции⁶, инфекции мочевыводящих путей⁶; нечасто** – вульвовагинальный зуд, грибовидные инфекционные заболевания; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (гагренга фуури). * Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипонатриемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулинами); нечасто** – снижение ОЦК⁷, жажда; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД2⁸). * Нарушения со стороны нервной системы: частота* – головокружение. * Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто** – запор, спазмы в рту. * Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота* – сыпь; очень редко – ангионевротический отек. * Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: частота* – боль в спине. * Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота* – дисурия, полиурия; нечасто** – иктерия. * Лабораторные и инструментальные данные: частота* – дислипидемия⁹, повышение значения гемоглобина⁹, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии⁹; нечасто** – повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии⁹. * Представлены данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата. * См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации. * Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции включают, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: вульвовагинальный грибовидный инфекцию, вагинальную инфекцию, баланит, баланит, инфекция половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекция половых органов, инфекция половых органов у мужчин, инфекция половых путей: частота* – дисурия, полиурия; нечасто** – иктерия. * Инфекции мочевыводящих путей включают следующие предпочтительные термины: перичеревные в поезде уретры частота* инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочевого тракта, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простаты. * Снижение ОЦК включает следующие предпочтительные термины: обезвоживание, гипотензия, артериальная гипотензия. * Полиурия включает предпочтительные термины: полиурия, полиурия и усиление диуреза. * Средние изменения значения гемоглобина от исходных значений составили 2,30% в группе далаглифлозина 10 мг по сравнению с 0,43% в группе плацебо. Значения гемоглобина $> 55\%$ отмечены у 1,3% пациентов, получавших далаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. * Средние изменения скорости гломерулярной фильтрации в процентах от исходных значений в группе далаглифлозина 10 мг и группе плацебо, соответственно, составили общий холестерин 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин-LDL 6,0% по сравнению с 2,7%; холестерин-LHDL 2,9% по сравнению с 1,0%; триглицериды -2,7% по сравнению с 0,7%. * Отмечено в исследовании ODCARE. Частота основана на годовом показателе. * ИР отмечена при постструктурном наблюдении. * Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулезная сыпь, сыпь, сыпь с зудом, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследований (группа, получавшая далаглифлозин) n=5936, контрольная группа n=3403) частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших далаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частоты нечасто. * Отмечены у $\geq 2\%$ пациентов, принимавших далаглифлозин в дозе 10 мг на $\geq 1\%$ чаще, чем в группе плацебо. ** Отмечены у $\geq 0,2\%$ пациентов и на $\geq 0,1\%$ чаще и у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе далаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вие зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПП-002596 от 21.08.2014 г.

ХСНФ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СС – сердечно-сосудистой, СН – сердечная недостаточность.
 #1 События первичной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть, госпитализация и ислоточное обращение по поводу СН. ** Влияние неотложного обращения по причине СН.
 #2 Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПП-002596 от 21.08.2014 г. 2. Клинические рекомендации: Хроническая сердечная недостаточность. 2020. https://scadbio.net/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf (дата обращения 14.10.2020). 3. McMurry JW et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21; 381(21):1955-2008. 4. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения 5. Перечень лекарств для обеспечения отдельных граждан. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, со всей инструкцией по медицинскому применению препарата.

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 40.
Кардиология и ангиология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru
Руководитель проекта
«Кардиология и ангиология»
С. ПАРХОМЕНКО
(s.parkhomenko@medcongress.su)

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 40.
Cardiology and Angiology

ISSN 2307-3586

© **Medforum Medical Information Agency**
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru
Advertising Manager
‘Cardiology and Angiology’
S. PARKHOMENKO
(s.parkhomenko@medcongress.su)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNAYZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Тираж 15 500 экз. Выходит 4 раза в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

- С.В. БАТЮКИНА, М.С. ЧЕРНЯЕВА, К.Б. МИРЗАЕВ,
Ш.П. АБДУЛЛАЕВ, Ж.А. СОЗАЕВА, П.О. БОЧКОВ,
О.Д. ОСТРОУМОВА, Д.А. СЫЧЕВ
Взаимосвязь полиморфных вариантов гена ABCB1
(rs2032582, rs1045642, rs1128503) и гена CYP3A5 (rs776746)
с развитием геморрагических осложнений у пациентов
с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании
с хронической болезнью почек на фоне приема аликсабана 8

Ретроспективные исследования

- Н.А. ШАТАЛОВА, С.В. БАТЮКИНА, М.С. ЧЕРНЯЕВА,
А.И. КОЧЕТКОВ, Е.Ю. ЭБЗЕЕВА, О.Д. ОСТРОУМОВА
Антихолинергическая нагрузка у пациентов
с фибрилляцией предсердий 16

Обзор

- Н.А. ШАТАЛОВА, Ю.А. ИСААКЯН, С.В. БАТЮКИНА,
М.В. КЛЕПИКОВА, А.И. КОЧЕТКОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА
Оральные антикоагулянты и острое повреждение почек:
как снизить риски 22

Клиническая практика

- О.А. ПОЛЯКОВА, А.И. КОЧЕТКОВ, Е.В. МИРОНОВА,
О.Д. ОСТРОУМОВА
Эффективность триметазида в качестве монотерапии
при стабильной ишемической болезни сердца 28

Медицинский форум

- Оптимизация терапии у пациентов с хронической
сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса:
ваш ход! 36
- Двухлетнее льготное лекарственное обеспечение
пациентов с инфарктом миокарда 44
- Время действовать: управляй риском пациента
с артериальной гипертензией эффективно 56
- Теория вероятностей в ишемической болезни сердца –
от случайности к закономерности 68
- Расширенное заседание клинико-экспертной комиссии.
Разбираем правовые вопросы кардиологических случаев 78
- Практическая аритмология:
от первичного приема до хирургического лечения.
Диалоги в ординаторской 84
- Дискуссионный клуб экспертов
«Артериальная гипертензия в вопросах и ответах» 92

Леркамен®

Лерканидипин



Реклама



Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата «Леркамен»® (международное непатентованное наименование: лерканидипин, дозы 10 мг и 20 мг)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению.** Артериальная гипертензия I-II степени у взрослых пациентов. **Способ применения и дозы.** Внутрь по 10 мг (1 таблетка препарата Леркамен® 10 или 1/2 таблетки препарата Леркамен® 20) 1 раз в сутки не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг (2 таблетки препарата Леркамен® 10 или 1 таблетка препарата Леркамен® 20). Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через 2 недели после начала приема препарата. Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть практически не содержит натрия. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или любому компоненту препарата; застойная сердечная недостаточность без лечения; нестабильная стенокардия; обструкция выносящего тракта левого желудочка; острый инфаркт миокарда и в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин) включая пациентов, находящихся на диализе; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены); одновременное применение с мощными ингибиторами СYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тропандомицин); с циклоспорином; одновременное применение с грейпфрутом или грейпфрутовым соком. **С осторожностью.** Синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора); дисфункция левого желудочка сердца; ишемическая болезнь сердца; нарушения функции печени средней степени тяжести; нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести; перитонеальный диализ; одновременное применение с индукторами/субстратами изофермента СYP3A4, мидазоламом, метопрололом, дигоксином; хроническая сердечная недостаточность (до начала применения препарата необходимо достичь компенсации хронической сердечной недостаточности); пожилой возраст. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях и при обобщении данных постмаркетингового опыта применения являются следующие: периферические отеки, головная боль, приливы, тахикардия и сердцебиение.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® 10 ЛСР-007057/09-250822 от 25.08.2022 г. и Леркамен® 20 ЛСР-006976/08-230822 от 23.08.2022 г.

1. Barrios V, et al. ELYPSE STUDY. Blood Pressure, 2002; 11: 95-100.

Антигипертензивная эффективность и переносимость лерканидипина в повседневной клинической практике: исследование ELYPSE. В исследовании ELYPSE оценивали эффективность и переносимость лерканидипина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I или 2 степени. Это было открытое, наблюдательное, многоцентровое исследование в реальной клинической практике. Главной целью исследования была оценка антигипертензивной эффективности и переносимости препарата. Вторичная цель состояла в оценке комплаенса пациента. Лерканидипин 10 мг в сутки назначали пациентам (n=9059), которым было показано применение дигидропиридиновых антагонистов кальция. Длительность наблюдения 3 месяца. Средний возраст пациентов 63 года. Результаты: исходное АД 160±10/96±7 мм рт.ст., ЧСС 77±9 уд в мин. Через 3 месяца наблюдения АД составило 141±11/83±7 мм рт.ст. и ЧСС 75±8 уд в мин (p <0.001). Общая частота нежелательных явлений (НЯ) составила 6,5%, среди которых наиболее часто наблюдались головная боль (2,9%), отек ног (1,2%), приливы (1,1%) и сердцебиение (0,6%). Отмена терапии из-за НЯ составила менее 1%. В этом исследовании лерканидипин продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость в повседневной клинической практике.

2. Leonetti G, et al. COHORT Study. Am J Hypertens. 2002 Nov;15(11):932-40.

Переносимость длительного лечения лерканидипином по сравнению с амлодипином и лацидипином у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. В исследовании COHORT изучали профиль переносимости лерканидипина по сравнению с двумя другими антагонистами кальция (амлодипин и лацидипин) у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. Это многоцентровое, двойное слепое, в параллельных группах исследование, с участием 828 пожилых пациентов, ≥60 лет, рандомизированных в группы лерканидипина 10 мг/день (n=420), амлодипина 5 мг/день (n=200) или лацидипина 2 мг/день (n=208). При неудовлетворительном контроле АД дозу препарата удваивали, далее к терапии добавляли эналаприл или атенолол (при необходимости - диуретики). Пациентов наблюдали в среднем 12 месяцев. Первичной конечной точкой исследования была оценка частоты развития периферического отека в трех группах лечения. Также безопасность препаратов оценивалась на основании частоты развития других нежелательных явлений, симптомов, изменений самочувствия пациента, частоте сердечных сокращений, лабораторных тестах и ЭКГ. Результаты: У пациентов, получавших амлодипин, значительно чаще наблюдались отеки ног (19%; p<0.001) и чаще встречались случаи раннего отказа от терапии из-за отека (8,5%); по сравнению с лерканидипином (9% и 2,1%) и лацидипином (4% и 1,4%). Также симптомы, связанные с отеком (отек и тяжесть в нижних конечностях), значительно чаще (P<0,01) возникали при применении амлодипина (50% и 45% соответственно), чем при применении лерканидипина (35% и 33%) и лацидипина (34% и 31%). Большинство случаев отеков ног возникло в течение первых 6 месяцев, при этом разница между видами лечения была очевидна с момента начала лечения. Другие побочные эффекты, связанные с приемом препарата, не различались между видами лечения. Артериальное давление было одинаково эффективно снижено в трех группах. В группе лерканидипина в течение 6 месяцев АД, измеренное стоя, достоверно снизилось с 169 ± 11/ 98 ± 7 до 140 ± 15/84 ± 9 мм Hg (P<0.01). Случае ортостатической гипотензии во время исследования не зарегистрировано. Два липофильных дигидропиридиновых антагониста кальция, лерканидипин и лацидипин, обладают антигипертензивным действием, сравнимым с таковым амлодипина, но имеют лучший профиль переносимости.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. RU-LE1-01-2022-v02-print. Дата последнего утверждения/пересмотра 10.2022

По лицензии Recordati
000 «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская наб. д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Contents

Clinical Studies

- S.V. BATYUKINA, M.S. CHERNYAEVA, K.B. MIRZAEV,
Sh.P. ABDULLAEV, J.A. SOZAEVA, P.O. BOCHKOV,
O.D. OSTROUMOVA, D.A. SYCHEV
Relationship Between Polymorphic Variants of the ABCB1 Gene
(rs2032582, rs1045642, rs1128503) and the CYP3A5
Gene (rs776746) with the Development of Hemorrhagic
Complications in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation
in a Combination with Chronic Kidney Disease
in the Background of Apixaban 8

Retrospective Studies

- N.A. SHATALOVA, S.V. BATYUKINA, M.S. CHERNYAEVA,
A.I. KOCHETKOV, Ye.Yu. EBZEEVA, O.D. OSTROUMOVA
Anticholinergic Load in Patients with Atrial Fibrillation 16

Review

- N.A. SHATALOVA, Yu.A. ISAAKYAN, S.V. BATYUKINA,
M.V. KLEPIKOVA, A.I. KOCHETKOV, O.D. OSTROUMOVA
Oral Anticoagulants and Acute Kidney Injury:
How to Reduce Risks 22

Clinical Practice

- O.A. POLYAKOVA, A.I. KOCHETKOV, E.V. MIRONOVA,
O.D. OSTROUMOVA
The Effectiveness of Trimetazidine as Monotherapy
in the Stable Coronary Heart Disease 28

Medical Forum

- Optimization of Therapy in Patients with Chronic Heart
Failure and Low Ejection Fraction: Your Move! 36
- Two-Year Preferential Drug Provision for Patients
with Myocardial Infarction 44
- Time to Act: Manage the Risk of a Patient
with Hypertension Effectively 56
- Probability Theory in Coronary Heart Disease –
from Randomness to Regularity 68
- Extended Meeting of the Clinical Expert Commission.
We Analyze the Legal Issues of Cardiac Cases 78
- Practical Arrhythmology:
from Initial Admission to Surgical Treatment.
Dialogues in the Resident's Office 84
- Discussion Club of Experts 'Arterial Hypertension
in Questions and Answers' 92



Антиангинальный препарат¹

Шаг навстречу качеству жизни у пациентов со стабильной стенокардией^{2,3}



Реклама

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РАНЕКСА®.

Показания к применению: стабильная стенокардия. Препарат Ранекса® показан к применению у взрослых. Препарат Ранекса® предназначен для применения в составе комплексной терапии для симптоматического лечения стабильной стенокардии напряжения в случае недостаточной эффективности и/или непереносимости антиангинальных препаратов «первого ряда» (таких, как бета-адреноблокаторы и/или блокаторы «медленных» кальциевых каналов). **Режим дозирования и способ применения:** Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. Таблетки препарата Ранекса® следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости, не измельчая, не разламывая и не разжевывая. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата, поэтому его можно принимать вне зависимости от приема пищи. При появлении побочных эффектов, вызванных приемом препарата Ранекса® (например, головокружение, тошнота или рвота), необходимо уменьшить разовую дозу до 500 мг. Если после этого симптомы не исчезнут, применение препарата должно быть прекращено. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); почечная недостаточность средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса IA (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид, соталол), за исключением амиодарона; беременность; период грудного вскармливания. **С осторожностью:** Печеночная недостаточность легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью); почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин); возраст старше 65 лет; пациенты с низкой массой тела (60 кг и менее); хроническая сердечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (III-IV функциональные классы по классификации NYHA); синдром врожденного удлиненного интервала QT или семейный анамнез удлиненного интервала QT; диагностированное приобретенное удлинение интервала QT; сниженная активность изофермента CYP2D6 («медленные метаболиторы»); одновременное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, дилтиазем, флуконазол, эритромицин); одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)); одновременное применение с ингибиторами P-гликопротеина (P-gp) (например, верапамил, циклоспорин). У пациентов с сочетанием нескольких из вышеперечисленных состояний возможно усиление действия ранолазина, в т.ч. увеличивается риск возникновения дозозависимых побочных эффектов. При применении препарата Ранекса® у пациентов с несколькими из вышеперечисленных факторов необходим регулярный мониторинг состояния с целью раннего выявления побочных эффектов, при необходимости может потребоваться снижение дозы или отмена препарата. Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. Препарат Ранекса®, в дозировке 1000 мг содержит лактозы моногидрат, пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат. **Побочное действие:** Побочные эффекты, наблюдаемые у пациентов, принимающих препарат Ранекса®, в большинстве случаев характеризуются легкой или средней степенью выраженности и развиваются обычно в течение первых 2 недель применения. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами при применении препарата Ранекса® являются головокружение, головная боль, запор, тошнота, рвота, астения.

Подробная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Ранекса® ЛП-Н(000550)-(PГ-RU)-040222 от 04.02.2022

1. Общая характеристика лекарственного препарата Ранекса® ЛП-Н(000550)-(PГ-RU)-040222 от 04.02.2022. 2. Alexopoulos D. et al. Int J Cardiol. 2016; 205: 111-6. 3. Diedrichs H. et al. J Clin Exp Cardiol. 2015; 6 (12): 1-6.

Отпускается по рецепту врача.

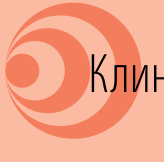
Информация для специалистов здравоохранения.

RU_Ran_05_2022_v1_print. Одобрено 09.2022

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок В, Тел: (495) 785-01-00; факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

² Госпиталь для ветеранов войн № 2

³ Научно-исследовательский институт молекулярной медицины и персонализированной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Взаимосвязь полиморфных вариантов гена ABCB1 (rs2032582, rs1045642, rs1128503) и гена CYP3A5 (rs776746) с развитием геморрагических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек на фоне приема апиксабана

С.В. Батюкина¹, М.С. Черняева, к.м.н.², К.Б. Мирзаев, д.м.н.³, Ш.П. Абдуллаев, к.б.н.³, Ж.А. Созаева³, П.О. Бочков, к.б.н.³, О.Д. Остроумова, д.м.н., проф.¹, Д.А. Сычев, д.м.н., проф., академик РАН¹

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Батюкина, batyukina.svetlana@yandex.ru

Для цитирования: Батюкина С.В., Черняева М.С., Мирзаев К.Б. и др. Взаимосвязь полиморфных вариантов гена ABCB1 (rs2032582, rs1045642, rs1128503) и гена CYP3A5 (rs776746) с развитием геморрагических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек на фоне приема апиксабана. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (40): 8–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-40-8-15

Одной из возможных причин повышенного риска развития кровотечений на фоне приема апиксабана может быть наличие полиморфных вариантов генов, участвующих в его метаболизме.

Цель – изучить влияние полиморфных вариантов генов ABCB1 (rs2032582, rs1045642, rs1128503) и CYP3A5 (rs776746) на развитие кровотечений и уровни остаточной равновесной концентрации ($C_{min,ss}/D$) апиксабана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) стадий С3–С4.

Материал и методы. Обследовано 67 пациентов с ФП и ХБП, получавших апиксабан в дозе 5 или 2,5 мг два раза в сутки (средний возраст 84 [75; 91] года). Ретроспективно были оценены геморрагические осложнения, измерена $C_{min,ss}/D$ апиксабана в плазме крови и проведен фармакогенетический анализ.

Результаты. У пациентов с гетерозиготным аллелем AG гена CYP3A5 (rs776746) кровотечения на фоне терапии апиксабаном отмечались чаще, чем у пациентов с гомозиготным аллелем, – 83,3 и 47,3% случаев соответственно ($p = 0,023$). Кроме того, у пациентов с аллелем AG гена CYP3A5 (rs776746) по сравнению с пациентами с аллелем GG гена CYP3A5 (rs776746) была несколько выше $C_{min,ss}/D$ апиксабана в плазме крови – 31,95 [15,2; 35,8] и 20,95 [13,2; 34,3] нг/мл соответственно ($p = 0,368$).

Статистически значимых отличий в количестве кровотечений и в $C_{min,ss}/D$ апиксабана в плазме крови у обследованных пациентов в зависимости от наличия полиморфных вариантов гена ABCB1 (rs2032582, rs1045642 и rs1128503) не обнаружено.

Вывод. У пациентов с ФП и ХБП с гетерозиготным аллелем AG гена CYP3A5 (rs776746) количество кровотечений на фоне приема апиксабана выше.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, нежелательные лекарственные реакции, кровотечения, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан, фармакокинетика, фармакогенетика



Введение

Для профилактики тромбоэмболических осложнений пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) показана антикоагулянтная терапия. Предпочтение отдается прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК) [1].

Несмотря на то что риск геморрагических осложнений на фоне применения ПОАК ниже, чем при использовании альтернативных схем антикоагулянтной терапии [2], проблема безопасности ПОАК остается актуальной, особенно у пациентов с сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП). Согласно статистическим данным, около 50% пациентов с ФП имеют почечную недостаточность какой-либо степени [3], и риск кровотечений на фоне приема оральных антикоагулянтов увеличивается с нарастанием тяжести ХБП [4].

Метаболизм апиксабана по сравнению с другими ПОАК в меньшей степени затрагивает почки: его почечный клиренс в среднем составляет 27%, а большая его часть выводится через кишечник [5]. При этом степень снижения функции почек коррелирует с концентрацией апиксабана в крови [6].

Одним из наиболее перспективных направлений в отношении профилактики развития нежелательных реакций является фармакогенетика. Результаты ряда исследований демонстрируют влияние полиморфных вариантов различных генов на метаболизм ПОАК [7–9]. Например, в исследовании Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) [10, 11] выявлена ассоциация между наличием полиморфных вариантов генов ABCB1 и CES1 и концентрацией дабигатрана в плазме, а также связь одного полиморфного варианта гена CES1 с риском развития кровотечения. В одной из публикаций описан клинический случай, в котором наличие у пациента гомозиготных вариантных аллелей гена ABCB1 и, возможно, изменение активности фермента CYP3A4/5 привело к снижению элиминации ривароксабана и, как следствие, стало причиной кровотечения [8]. Однако существуют исследования, в которых влияние генетических факторов на риск развития кровотечений на фоне терапии ПОАК не подтверждено [12–14]. Поэтому вопрос о взаимосвязи полиморфизмов генов и фармакокинетики ПОАК остается открытым, что диктует необходимость продолжения изучения данного вопроса.

Цель настоящего исследования состояла в оценке влияния полиморфных вариантов гена ABCB1 (rs2032582, rs1045642, rs1128503) и гена CYP3A5 (rs776746) на $C_{\min,ss}/D$ апиксабана в крови и развитие геморрагических осложнений у пациентов с неклапанной ФП в сочетании с ХБП.

Материал и методы

Протокол исследования рассмотрен и одобрен этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 16 от 25 ноября 2020 г.).

Дизайн исследования: поперечное (одномоментное) исследование с ретроспективной оценкой геморрагических осложнений.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет с неклапанной ФП в сочетании с ХБП стадий С3а, С3б, С4, принимавшие апиксабан. По формуле СКД-ЕРІ на основании уровня креатинина оценивали скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Стадия ХБП устанавливалась в зависимости от СКФ: С3а (45–59 мл/мин/1,73 м²), С3б (30–44 мл/мин/1,73 м²), С4 (15–29 мл/мин/1,73 м²) [15]. Пациенты принимали апиксабан в дозе 5 мг два раза в сутки или при наличии двух или более из следующих характеристик: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) – в дозе 2,5 мг два раза в сутки [16].

Критерии невключения в исследование:

- возраст < 18 лет;
- беременность;
- лактация;
- наличие протезированных клапанов или митрального стеноза средней/тяжелой степени;
- СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ;
- клиренс креатинина (КК) по формуле Кокрофта – Голта < 15 мл/мин;
- обратимые причины ФП (оперативные вмешательства на сердце, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем);
- клинически значимое активное кровотечение на момент включения в исследование;
- хирургические операции высокого риска;
- травмы головного и спинного мозга;
- переломы в течение предыдущих трех месяцев;
- постоянный прием антиагрегантных препаратов;
- обильное кровотечение любой локализации;
- состояние после перенесенного геморрагического инсульта (или ишемического инсульта с геморрагической трансформацией) в течение последних 12 месяцев;
- внутричерепное кровотечение в анамнезе;
- стадия обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки;
- анемия (Hb < 100 г/л) или тромбоцитопения (< 100 × 10⁹/л) любой этиологии;
- известные артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга (из анамнеза);
- системные заболевания соединительной ткани (васкулиты, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и др.) по данным анамнеза;
- заболевания крови, влияющие на гемостаз;
- онкологические заболевания (анамнестические данные);
- выраженная печеночная недостаточность (классы В и С по шкале Чайлда – Пью) или почечная недостаточность (КК < 15 мл/мин);
- тяжелые психические расстройства;
- длительный прием препаратов с доказанным нефротоксическим действием (нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики, цитостатики и др.);

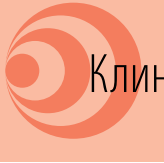


Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Пациенты, включенные в исследование (n = 67)
Средний возраст, лет, Ме [C25; C75]	84 [75; 91]
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	41 (61,2) / 26 (38,8)
ХБП стадии С3а, абс. (%)	31 (46,3)
ХБП стадии С3б, абс. (%)	20 (29,9)
ХБП стадии С4, абс. (%)	16 (23,9)
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	36 (53,7)
Постоянная форма ФП, абс. (%)	25 (37,3)
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	5 (7,5)
CHA(2)DS(2)-VASc, балл, Ме [C25; C75]	5 [4; 6]
HAS-BLED, балл, Ме [C25; C75]	3 [2; 3]
Высокий риск кровотечений (≥ 3 балла по шкале HAS-BLED), абс. (%)	34 (50,7)
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [C25; C75]	27,9 [24,8; 32,04]
САД, мм рт. ст., Ме [C25; C75]	130 [126; 140]
ДАД, мм рт. ст., Ме [C25; C75]	80 [70; 80]
ЧСС, уд./мин., Ме [C25; C75]	78 [70; 84]
Креатинин, ммоль/л, Ме [C25; C75]	119 [97,8; 149]
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [C25; C75]	43 [31; 49]
Гемоглобин, г/л, Ме [C25; C75]	117 [105; 131,5]
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме [C25; C75]	209 [168,5; 246,5]
Артериальная гипертензия, абс. (%)	65 (97)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	24 (35,8)
ИБС: стенокардия, абс. (%)	39 (58,2)
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	8 (11,9)
ХСН ФК I–III NYHA, абс. (%)	58 (86,6)
ХСН ФК I NYHA, абс. (%)	3 (4,5)
ХСН ФК II NYHA, абс. (%)	46 (68,7)
ХСН ФК III NYHA, абс. (%)	9 (13,4)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, абс. (%)	21 (31,3)
Заболевания периферических артерий, абс. (%)	11 (16,4)
Язвенная болезнь желудка и/или ДПК, абс. (%)	10 (14,9)
ДГПЖ, абс. (%)	12 (17,9)
Анемия, абс. (%)	31 (46)
Сахарный диабет, абс. (%)	23 (34,3)
Доза аписабана:	
■ 2,5 мг 2 раза/сут, абс. (%)	35 (52,2)
■ 5 мг 2 раза/сут, абс. (%)	32 (47,8)

Примечание. САД – систолическое артериальное давление. ДАД – диастолическое артериальное давление. ЧСС – частота сердечных сокращений. ИБС – ишемическая болезнь сердца. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. ФК – функциональный класс. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов). ДПК – двенадцатиперстная кишка. ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Ме – медиана.

Таблица 2. Сопутствующая фармакотерапия у обследованных пациентов

Показатель	Пациенты, включенные в исследование (n = 67)
Бета-адреноблокаторы, абс. (%)	53 (79,1)
Диуретики, абс. (%)	50 (74,6)
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, абс. (%)	54 (80,6)
Блокаторы кальциевых каналов, абс. (%)	15 (22,4)
Статины, абс. (%)	37 (55,2)
Антиагрегантная терапия, абс. (%)	2 (2,98)
Ацетилсалициловая кислота, абс. (%)	2 (2,98)
Клопидогрел, абс. (%)	1 (1,5)
Сахароснижающие препараты, абс. (%)	19 (28,4)
Ингибиторы протонной помпы, абс. (%)	19 (28,4)
Среднее количество одновременно назначенных лекарственных средств, Ме [C25; C75]	9 [7; 10]
5 и более одновременно назначенных препаратов, абс. (%)	63 (94,1)
10 и более одновременно назначенных препаратов, абс. (%)	27 (40,3)

- отказ предоставить информированное согласие;
 - ожидаемая низкая приверженность лечению;
 - ожидаемая продолжительность жизни менее двух лет.
- Геморрагические осложнения (за весь период приема аписабана, но не более 12 месяцев) оценивали с использованием специального опросника по кровотечениям [17].

Для фармакокинетического тестирования осуществляли забор крови в вакуумные пробирки с литий-гепарином Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co.Ltd, Китай) емкостью 6 мл через 13–15 часов после последнего приема аписабана. Материал хранили при температуре -28 °С до момента проведения тестирования. С помощью жидкостного хроматографа Agilent 1200, совмещенного с масс-спектрометром Agilent 6410, определяли $C_{min,ss}$. Поскольку суточная доза аписабана была различной (5 или 10 мг в сутки), $C_{min,ss}$ аписабана корректировали относительно суточной дозы лекарственного средства ($C_{min,ss}/D$).

Для фармакогенетического исследования выполняли забор 4 мл крови в вакуумные пробирки VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) с КЗ ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Материал хранили при температуре -28 °С до момента проведения тестирования. Используя ДНК-амплификатор CFX96 Touch Real Time System с помощью наборов SNP-Скрин, анализировали полиморфизм rs2032582, rs1045642, rs1128503 гена ABCB1 и полиморфизм rs776746 гена CYP3A5.

Генотипирование проводили в Научно-исследовательском институте молекулярной и персонализированной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. В исследование было включено 67 пациентов с ФП в сочетании с ХБП стадий С3а–С4 (26 (38,8%) мужчин, 41 (61,2%) женщина в возрасте от 58 до 96 лет, средний возраст 84 [75; 91] года), находившихся на терапии аписабаном и проходивших стационарное лечение в многопрофильном стационаре г. Москвы с 20 мая по 20 ноября 2021 г. (табл. 1).



Из сопутствующих заболеваний пациенты чаще всего страдали артериальной гипертензией (АГ) (97%) и имели хроническую сердечную недостаточность (ХСН) (86,6%).

Анализ лекарственной терапии показал, что подавляющее большинство пациентов (94,1%) получали пять и более лекарственных средств одновременно (табл. 2). Из сопутствующей терапии большинство пациентов (80,6%) принимали препараты из группы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Антиагрегантная терапия была назначена 2 (2,98%) пациентам. Один из них получал комбинацию ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела (табл. 2).

Статистическую обработку данных выполняли на основании программного пакета SPSS Statistics 23.0. Нормальность распределения полученных параметров оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Описание выборки для ненормально распределенных параметров проводили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей (C25 и C75), для нормально распределенных параметров – путем определения среднего значения (mean, M) со стандартным отклонением (standart deviation, SD). Категориальные переменные оценивали с помощью точного критерия Фишера, непараметрические показатели – критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми показатели считали при $p < 0,05$.

Результаты

При изучении полиморфизма rs2032582 гена ABCB1 распределение по генотипам оказалось следующим: 25 (37,3%) пациентов с диким генотипом GG, 30 (44,8%) пациентов с гетерозиготным генотипом GT и 12 (17,9%) пациентов с генотипом TT. При изучении полиморфизма rs1045642 гена ABCB1 распределение по генотипам выглядело так: 17 (25,4%) пациентов с диким генотипом CC, 37 (55,2%) пациентов с гетерозиготным генотипом CT и 13 (19,4%) пациентов с генотипом TT. При оценке полиморфизма rs1128503 гена ABCB1 распределение по генотипам было следующим: 23 (34,3%) пациента с диким генотипом CC, 33 (49,3%) пациента с гетерозиготным генотипом CT и 11 (16,4%) пациентов с генотипом TT. Распределение всех генотипов соответствовало принципу равновесия Харди – Вайнберга. Распределение генотипов полиморфных вариантов rs2032582, rs1045642 и rs1128503 гена ABCB1 представлено в табл. 3.

При сравнении генотипов полиморфных вариантов rs2032582, rs1045642 и rs1128503 гена ABCB1 различий в отношении $C_{min,ss}/D$ апиксабана и количества кровотечений не установлено (табл. 4).

При исследовании полиморфизма rs776746 гена CYP3A5 генотипы распределились так: 55 (82,1%) – гомозиготы с генотипом GG и 12 (17,9%) – гетерозиготы с генотипом AG. Распределение этих генотипов соответствовало принципу равновесия Харди – Вайнберга (табл. 5).

Таблица 3. Распределение генотипов полиморфизма rs2032582, rs1045642 и rs1128503 гена ABCB1

Генотип	Количество пациентов, абс.	Частота, %	Равновесие Харди – Вайнберга	
			χ^2	p value
rs2032582 гена ABCB1				
GG	25	37,3	0,258	0,879
GT	30	44,8		
TT	12	17,9		
rs1045642 гена ABCB1				
CC	17	25,4	0,962	0,618
CT	37	55,2		
TT	13	19,4		
rs1128503 гена ABCB1				
CC	23	34,3	0,02	1,00
CT	33	49,3		
TT	11	16,4		

Таблица 4. Полиморфные варианты (rs2032582, rs1045642 и rs1128503) гена ABCB1, $C_{min,ss}/D$ апиксабана и наличие кровотечений у обследованных пациентов (n = 67)

Генотип	$C_{min,ss}$ апиксабана, нг/мл, Me [C25; C75]	$C_{min,ss}/D$ апиксабана, нг/мл/кг, Me [C25; C75]	Количество пациентов с кровотечениями на фоне приема апиксабана, абс. (%)
rs2032582 гена ABCB1			
GG	150,8 [112,2; 193,95]	27,98 [13,7; 36,5]	14 (56)
GT	165,7 [90,97; 229,6]	20,5 [14,5; 31,1]	14 (46,7)
TT	160,9 [82,2; 317,4]	23,8 [9,7; 34,3]	8 (66,7)
Значимость различий, p	p1 = 0,839 p2 = 0,835 p3 = 0,670	p1 = 0,272 p2 = 0,451 p3 = 0,923	p1 = 0,491 p2 = 0,794 p3 = 0,241
rs1045642 гена ABCB1			
CC	150,7 [96,5; 237,1]	26,7 [12,9; 35,1]	10 (58,8)
CT	174,8 [118,95; 218,9]	23,4 [17,1; 35,6]	19 (51,4)
TT	91,3 [48,95; 313,8]	17,2 [6,2; 31,95]	7 (53,8)
Значимость различий, p	p4 = 0,641 p5 = 0,363 p6 = 0,274	p4 = 0,955 p5 = 0,229 p6 = 0,147	p4 = 0,609 p5 = 0,785 p6 = 0,877
rs1128503 гена ABCB1			
CC, n = 23	139,9 [94,8; 185,3]	26,7 [12,5; 35,9]	13 (56,5)
CT, n = 33	175,8 [92,99; 229,6]	20,5 [14,5; 31,1]	13 (43,3)
TT, n = 11	144,7 [86,1; 319,2]	26,7 [14,5; 35,2]	7 (63,6)
Значимость различий, p	p7 = 0,518 p8 = 0,637 p9 = 0,783	p7 = 0,419 p8 = 0,885 p9 = 0,571	p7 = 0,341 p8 = 0,983 p9 = 0,249

Примечание. p1 – различия между генотипами GG и GT гена ABCB1 (rs2032582). p2 – различия между генотипами GG и TT гена ABCB1 (rs2032582). p3 – различия между генотипами GT и TT гена ABCB1 (rs2032582). p4 – различия между генотипами GG и GT гена ABCB1 (rs1045642). p5 – различия между генотипами GG и GT гена ABCB1 (rs1045642). p6 – различия между генотипами GG и GT гена ABCB1 (rs1045642). p7 – различия между генотипами GG и GT гена ABCB1 (rs1128503). p8 – различия между генотипами GG и GT гена ABCB1 (rs1128503). p9 – различия между генотипами GG и GT гена ABCB1 (rs1128503).

Таблица 5. Распределение генотипов полиморфизма rs776746 гена CYP3A5

Генотип	Количество пациентов, абс.	Частота, %	Равновесие Харди – Вайнберга	
			χ^2	p value
GG	55	82,1	0,109	0,741
AG	12	17,9		

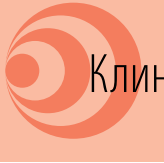


Таблица 6. Влияние полиморфизма rs776746 гена CYP3A5 на фармакокинетику апиксабана и развитие кровотечений

Показатель	Аллели		p (AG – GG)
	GG (n = 55)	AG (n = 12)	
C _{min,ss} апиксабана, нг/мл, Ме [C25; C75]	150,8 [94,8; 209,5]	168,8 [100,8; 297,8]	0,472
C _{min,ss} /D апиксабана, нг/мл/мг, Ме [C25; C75]	20,95 [13,2; 34,3]	31,95 [15,2; 35,8]	0,368
Кровотечение на фоне приема апиксабана, абс. (%)	26 (47,3)	10 (83,3)	0,023*

* Различия между группами статистически значимы.

При сравнении данных групп обнаружено, что среди носителей гетерозиготного аллеля AG кровотечения на фоне терапии апиксабаном имели место в 83,3% случаев, тогда как у носителей гомозиготного аллеля GG – в 47,3% (различия статистически значимы: p = 0,023). У носителей гетерозиготного аллеля AG средние значения C_{min,ss}/D также были выше апиксабана, но различие не достигло статистической значимости (p = 0,368) (табл. 6).

При сравнении клинических параметров в группах с генотипами GG и AG гена CYP3A5 (rs776746) у пациентов с генотипом GG зафиксирована более высокая частота сердечных сокращений, чем у пациентов с генотипом AG (p = 0,012). По всем другим анализируемым параметрам статистически значимых различий между группами не зарегистрировано (табл. 7).

Обсуждение

Возрастающая частота назначения апиксабана для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП обусловлена более высокой безопасностью препарата по сравнению с другими ПОАК [18]. Апиксабан является прямым пероральным обратимым и высокоселективным ингибитором фактора Ха [19, 20]. Ингибируя фактор Ха, апиксабан снижает образование тромбина и тромбов. Препарат не оказывает прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но косвенно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином [21].

Апиксабан преимущественно метаболизируется изоферментами CYP3A4/5 при незначительном участии изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2 [22].

В настоящее время наиболее изучена роль нефункционального варианта гена CYP3A5*3 (rs776746, A>G), который характеризуется сниженной экспрессией данного фермента. Носители генотипа CYP3A5*3/*3 не экспрессируют его вовсе [23].

S. Ueshima и соавт. [24] установили, что генотип CYP3A5*3 и функция почек являются потенциальными факторами, которые влияют на минимальные концентрации апиксабана. Минимальное отношение C/D апиксабана в плазме у пациентов с генотипами CYP3A5*1/*3 или *3/*3 статистически значимо

выше, чем у пациентов с генотипом CYP3A5*1/*1 (p < 0,05) [24].

В нашем исследовании при изучении полиморфных вариантов rs776746 гена CYP3A5 у пациентов с генотипом AG кровотечения в анамнезе встречались чаще, чем у пациентов с генотипом GG. Кроме того, у них отмечалась тенденция к повышению C_{min,ss}/D апиксабана в плазме крови. Возможно, различие в результатах обусловлено разными этническими группами пациентов: в исследовании S. Ueshima и соавт. [24] принимали участие пациенты азиатского происхождения, что не позволяет экстраполировать полученные результаты на другие расовые и этнические группы.

Наряду с этим существует исследование, в котором взаимосвязь полиморфизма гена CYP3A5 (rs776746) с концентрацией апиксабана не подтверждена [13].

В метаболизме апиксабана участвует белок-переносчик Р-гликопротеин (P-gp) [25], который в свою очередь кодируется геном ABCB1 [26, 27]. Поэтому различные полиморфизмы гена ABCB1 могут влиять на метаболизм апиксабана. Однако в настоящее время в немногочисленных исследованиях, оценивающих потенциальное влияние полиморфных вариантов гена ABCB1 на фармакокинетику апиксабана, не удалось подтвердить взаимосвязь полиморфных вариантов данного гена и концентрации апиксабана в крови [7, 13, 24]. Так, в ряде исследований взаимосвязь между полиморфными вариантами rs1045642 и rs4148738 гена ABCB1 и концентрацией апиксабана не доказана [14, 28].

Результаты нашего исследования сопоставимы с данными литературы: влияние полиморфных вариантов (rs2032582, rs1045642, rs1128503) гена ABCB1 на фармакокинетику апиксабана, равно как и на частоту развития кровотечений, не подтверждено. Отсутствие связи между изученными генетическими полиморфизмами гена ABCB1 и фармакокинетикой апиксабана может быть обусловлено наличием у него нескольких путей метаболизма с участием различных ферментов.

На текущий момент исследований, оценивающих потенциальную связь генетических вариантов с клиническими конечными точками у пациентов, принимающих апиксабан, немного. Анализируя данные о генотипах трех финских биобанков, ученые выявили связь гаплотипа ABCB1 с.2482–2236G>A с более низким риском кровотечений [29]. В нашем исследовании связь между полиморфными вариантами (rs2032582, rs1045642, rs1128503) гена ABCB1 и количеством кровотечений не установлена, что, вероятно, обусловлено небольшим объемом выборки.

Настоящее исследование имеет несколько ограничений: небольшая выборка пациентов, один собранный образец крови для определения C_{min,ss} апиксабана в плазме. Это не позволило нам оце-



нить влияние генетических факторов на пиковые концентрации аписабана в плазме. Кроме того, неоднозначные результаты исследования могут быть обусловлены отсутствием у пациентов крупных кровотоков в анамнезе. В результате не уда-

лось применить стратифицированный анализ, предусматривающий разделение кровотечений на малые и большие, как это было сделано в более крупных исследованиях с применением варфарина [30].

Таблица 7. Клинические параметры в зависимости от носительства полиморфизма rs776746 гена CYP3A5

Показатель	GG (n = 55)	AG (n = 12)	p (AG – GG)
Средний возраст, лет, Ме [C25; C75]	84 [75; 91]	86 [73,8; 90,8]	0,756
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	34 (61,8) / 21 (38,1)	7 / 5	0,822
ХБП стадии С3а, абс. (%)	26 (47,3)	5 (41,7)	0,724
ХБП стадии С3б, абс. (%)	16 (29,1)	4 (33,3)	0,771
ХБП стадии С4, абс. (%)	13 (23,6)	3 (25)	0,920
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	30 (54,5)	7 (58,3)	0,811
Постоянная форма ФП, абс. (%)	20 (36,4)	5 (41,7)	0,731
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	5 (9,1)	0	0,278
СНА(2)DS(2)-VAsC, балл, Ме [C25; C75]	5 [4; 6]	5 [4; 5,8]	0,334
HAS-BLED, балл, Ме [C25; C75]	3 [2; 3]	2 [2; 3]	0,806
Высокий риск кровотечений (≥ 3 балла по шкале HAS-BLED), абс. (%)	28 (50,9)	6 (50)	0,954
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [C25; C75]	28,8 [25,6; 33,2]	25,2 [23,4; 29,5]	0,071
САД, мм рт. ст., Ме [C25; C75]	135 [129; 150]	130 [117,8; 137,5]	0,108
ДАД, мм рт. ст., Ме [C25; C75]	80 [70; 80]	80 [71,3; 80]	0,896
ЧСС, уд./мин, Ме [C25; C75]	78 [72; 88]	71 [63,8; 76,5]	0,012*
Креатинин, ммоль/л, Ме [C25; C75]	117 [97; 146,8]	125,5 [106; 173,5]	0,396
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [C25; C75]	44 [31; 49]	41 [26,8; 46,8]	0,572
Гемоглобин, г/л, Ме [C25; C75]	116 [104; 132,5]	119 [105,8; 129,8]	0,826
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме [C25; C75]	204 [168,5; 268]	211,5 [174,8; 241,8]	0,748
Артериальная гипертензия, абс. (%)	54 (98,2)	11 (91,7)	0,791
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	20 (36,4)	4 (33,3)	0,843
ИБС: стенокардия, абс. (%)	32 (58,2)	7 (58,3)	0,992
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	6 (10,9)	2 (16,7)	0,577
ХСН ФК I–III NYHA, абс. (%)	47 (85,5)	11 (91,7)	0,567
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, абс. (%)	18 (32,7)	3 (25)	0,858
Заболевания периферических артерий, абс. (%)	9 (16,4)	2 (16,7)	0,980
Язвенная болезнь желудка и/или ДПК, абс. (%)	10 (18,2)	0	0,248
ДГПЖ, абс. (%)	9 (42,9)	3 (25)	0,491
Анемия, абс. (%)	25 (45,5)	6 (50)	0,775
Сахарный диабет, абс. (%)	20 (36,4)	3 (25)	0,678
Доза аписабана:			
■ 2,5 мг 2 раза/сут, абс. (%)	30 (54,5)	5 (41,7)	0,418
■ 5 мг 2 раза/сут, абс. (%)	25 (45,5)	7 (58,3)	0,418
Среднее количество одновременно назначенных препаратов, Ме [C25; C75]	9 [7; 10]	8,5 [7; 11,5]	0,902
5 и более одновременно назначенных препаратов, абс. (%)	52 (94,5)	11 (91,7)	0,666
10 и более одновременно назначенных препаратов, абс. (%)	22 (40)	5 (41,7)	0,818

* Различия между группами статистически значимы.

Примечание. САД – систолическое артериальное давление. ДАД – диастолическое артериальное давление. ЧСС – частота сердечных сокращений. ИБС – ишемическая болезнь сердца. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. ФК – функциональный класс. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов). ДПК – двенадцатиперстная кишка. ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы.



Заключение

У обследованных нами пожилых пациентов с неклапанной ФП и ХБП стадий 3–4 выявлена связь полиморфного варианта rs776746 гена CYP3A5 с развитием кровотечений. Кровотечения преобладали у пациентов с гетерозиготным аллелем AG по сравнению с носителями гомозиготного аллеля GG. При этом влияние полиморфного варианта rs776746 гена CYP3A5 на $C_{\min,ss}/D$ апиксабана оставалось минимальным. Полиморфизм гена ABCB1 (rs2032582, rs1045642 и rs1128503) не влиял на $C_{\min,ss}$ апиксабана и количество кровотечений.

Для определения роли фармакогенетических факторов в метаболизме апиксабана необходимы более масштабные исследования с участием различных этнических групп. ☞

Финансирование.

Работа поддержана грантом РНФ № 22-15-00251 «Персонализированное применение прямых оральных антикоагулянтов на основе фармакогеномного подхода».

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur. Heart J. 2021; 42 (5): 373–498.
2. Gómez-Outes A., Lecumberri R., Suárez-Gea M.L., et al. Case fatality rates of recurrent thromboembolism and bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants for the initial and extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review. J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2015; 20 (5): 490–500.
3. Boriani G., Savelieva I., Dan G.A., et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making – a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. Europace. 2015; 17 (8): 1169–1196.
4. Arnson Y., Hoshen M., Berliner-Sendrey A., et al. Risk of stroke, bleeding, and death in patients with nonvalvular atrial fibrillation and chronic kidney disease. Cardiology. 2020; 145 (3): 178–186.
5. Клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий», 2020 // congress-med.ru/assets/files/2020/2020-gossijskie-rekomendaczii-po-fp.pdf.
6. Регистр лекарственных средств России. Аликсабан // www.rlsnet.ru/active-substance/apiksaban-3099.
7. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. Thromb. Res. 2016; 145: 24–26.
8. Lorenzini K., Daali Y., Fontana P., et al. Rivaroxaban-induced hemorrhage associated with ABCB1 genetic defect. Front. Pharmacol. 2016; 19 (7): 494.
9. Vandell A.G., Lee J., Shi M., et al. An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of ABCB1 and SLCO1B1 polymorphisms on edoxaban exposure. Pharmacogenomics J. 2018; 18 (1): 153–159.
10. Reilly P.A., Lehr T., Haertter S., et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63 (4): 321–328.
11. Paré G., Eriksson N., Lehr T., et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. Circulation. 2013; 127 (13): 1404–1412.
12. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. J. Thromb. Haemost. 2017; 15 (2): 273–283.
13. Kryukov A.V., Sychev D.A., Andreev D.A., et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. Pharmgenomics Pers. Med. 2018; 22 (11): 43–49.
14. Roşian A.N., Roşian Ş.H., Kiss B., et al. Interindividual variability of apixaban plasma concentrations: influence of clinical and genetic factors in a real-life cohort of atrial fibrillation patients. Genes (Basel). 2020; 11 (4): 438.
15. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)» // cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2.
16. Аликсабан: инструкция по применению // www.lsgeotar.ru/apixaban.html.
17. Bowman M., Mundell G., Grabell J., et al. Generation and validation of the condensed MCMDM-1VWD bleeding questionnaire for von Willebrand disease. J. Thromb. Haemost. 2008; 6 (12): 2062–2066.
18. Hill N.R., Sandler B., Bergrath E., et al. A systematic review of network meta-analyses and real-world evidence comparing apixaban and rivaroxaban in nonvalvular atrial fibrillation. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2020; 26: 1–10.
19. Luetzgen J.M., Knabb R.M., He K., et al. Apixaban inhibition of factor Xa: microscopic rate constants and inhibition mechanism in purified protein systems and in human plasma. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2011; 26 (4): 514–526.
20. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? Thromb. Haemost. 2007; 5 (1): 60–64.



21. Савинова А.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А. и др. Фармакокинетика и фармакогенетика аписабана. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16 (5): 852–860.
22. Wang L., Zhang D., Raghavan N., et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. Drug Metab. Dispos. 2010; 38 (3): 448–458.
23. Werk A.N., Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. Clin. Pharmacol. Ther. 2014; 96 (3): 340–348.
24. Ueshima S., Hira D., Fujii R., et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. Pharmacogenet. Genomics. 2017; 27 (9): 329–336.
25. Walenga J.M., Adiguzel C., Adigüzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. Int. J. Clin. Pr. 2010; 64: 956–967.
26. Zhou S.F. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. Xenobiotica. 2008; 38 (7–8): 802–832.
27. Brambila-Tapia A.J. MDR1 (ABCB1) polymorphisms: functional effects and clinical implications. Rev. Invest. Clin. 2013; 65 (5): 445–454.
28. Roşian A.N., Iancu M., Trifa A.P., et al. An exploratory association analysis of ABCB1 rs1045642 and ABCB1 rs4148738 with non-major bleeding risk in atrial fibrillation patients treated with dabigatran or apixaban. J. Pers. Med. 2020; 10 (3): 133.
29. Lähteenmäki J., Vuorinen A.L., Pajula J., et al. Pharmacogenetics of bleeding and thromboembolic events in direct oral anticoagulant users. Clin. Pharmacol. Ther. 2021; 110 (3): 768–776.
30. Sund R. Quality of the Finnish Hospital Discharge Register: a systematic review. Scand. J. Public Health. 2012; 40 (6): 505–515.

Relationship Between Polymorphic Variants of the ABCB1 Gene (rs2032582, rs1045642, rs1128503) and the CYP3A5 Gene (rs776746) with the Development of Hemorrhagic Complications in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation in a Combination with Chronic Kidney Disease in the Background of Apixaban

S.V. Batyukina¹, M.S. Chernyaeva, PhD², K.B. Mirzaev, PhD³, Sh.P. Abdullaev, PhD³, J.A. Sozaeva³, P.O. Bochkov, PhD³, O.D. Ostroumova, PhD, Prof.¹, D.A. Sychev, PhD, Prof., Academician of RAS¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Hospital for War Veterans № 2

³ Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Svetlana V. Batyukina, batyukina.svetlana@yandex.ru

The presence of polymorphic variants of genes involved in its metabolism can be one of the possible causes of an increased risk of bleeding during apixaban administration.

The aim of this study was to investigate the influence of polymorphic variants of ABCB1 (rs2032582, rs1045642, rs1128503) and CYP3A5 (rs776746) genes on bleeding development and residual equilibrium concentration ($C_{min,ss}/D$) levels of apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) and C3–C4 stage chronic kidney disease (CKD).

Material and methods. Sixty-seven patients with AF and CKD who received apixaban at a dose of 5 mg or 2.5 mg 2 times daily (mean age 84 [75; 91] years) were examined. Hemorrhagic complications were retrospectively evaluated, $C_{min,ss}/D$ of apixaban in plasma was measured, and pharmacogenetic analysis was performed.

Results. Patients with heterozygous AG allele of CYP3A5 gene (rs776746) had more frequent occurrence of bleeding against the background of apixaban therapy than patients with homozygous GG allele: they were registered in 83.3% of patients with heterozygous AG allele of CYP3A5 gene (rs776746) and in 47.3% of patients with homozygous GG allele of CYP3A5 gene ($p = 0,023$). Also, patients with the AG allele of the CYP3A5 gene (rs776746) had slightly higher $C_{min,ss}/D$ of apixaban in plasma (31.95 [15.2; 35.8] and 20.95 [13.2; 34.3] ng/mL respectively; $p = 0.368$) compared to patients with the GG allele of the CYP3A5 gene (rs776746).

No statistically significant differences were found in the number of bleeds and in $C_{min,ss}/D$ of apixaban in blood plasma in the examined patients depending on the presence of polymorphic variants of the ABCB1 gene (rs2032582, rs1045642 and rs1128503).

Conclusion. Patients with AF and CKD with heterozygous AG allele of CYP3A5 gene (rs776746) have a greater number of bleeding events against the background of apixaban administration.

Key words: atrial fibrillation, chronic kidney disease, adverse drug reactions, bleeding, direct oral anticoagulants, apixaban, pharmacokinetics, pharmacogenetics



¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

² Госпиталь для ветеранов войн № 2, Москва

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Антихолинергическая нагрузка у пациентов с фибрилляцией предсердий

Н.А. Шаталова¹, С.В. Батюкина¹, М.С. Черняева, к.м.н.², А.И. Кочетков, к.м.н.¹, Е.Ю. Эбзеева, к.м.н.¹, О.Д. Остроумова, д.м.н., проф.^{1,3}

Адрес для переписки: Наталья Андреевна Шаталова, natalia.sh2018@gmail.com

Для цитирования: Шаталова Н.А., Батюкина С.В., Черняева М.С. и др. Антихолинергическая нагрузка у пациентов с фибрилляцией предсердий. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (40): 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-40-16-21

Актуальность. Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых частых нарушений ритма сердца у лиц пожилого и старческого возраста. Хроническая болезнь почек (ХБП) – одна из наиболее часто выявляемых сопутствующих патологий у пациентов с ФП. Существует множество исследований о снижении когнитивных функций у пациентов с ФП, однако патофизиологические механизмы когнитивных нарушений до конца не изучены. В частности, подобные нарушения могут быть обусловлены приемом антихолинергических средств.

Цель исследования – проанализировать лекарственные назначения у пациентов старше 65 лет с ФП и ХБП с позиции уровня антихолинергической нагрузки (АХН).

Материал и методы. Проанализировано 180 историй болезни пациентов с ФП и ХБП стадии С3а и пациентов с ФП и ХБП стадий С3б и С4 терапевтического отделения (первая и вторая группы соответственно) и 238 историй болезни пациентов с аналогичными заболеваниями кардиологического отделения (третья и четвертая группы) Госпиталя ветеранов войн № 2 г. Москвы. Для оценки АХН использовали шкалу АСВ (Anticholinergic Cognitive Burden Scale).

Результаты. В каждом отделении большинство пациентов имели общую сумму баллов 1 по шкале АХН (48 (49,5%) больных первой группы, 31 (38%) пациент второй группы, 64 (43,5%) пациента третьей группы, 26 (28,6%) больных четвертой группы). Пациентов с 2 баллами по шкале АСВ насчитывалось 38 (39%), 31 (38%), 64 (43,5%) и 26 (28,6%) соответственно. Наиболее часто назначаемыми препаратами с АХН были метопролол, фуросемид, изосорбида динитрат, варфарин и дигоксин как в монорежиме, так и в комбинации.

Вывод. Подавляющее большинство госпитализированных пациентов с ФП и ХБП в возрасте старше 65 лет получают препараты с антихолинергическим действием, что требует оптимизации фармакотерапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, нежелательные лекарственные реакции, антихолинергическая нагрузка

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых распространенных нарушений сердечного ритма, частота которого возрастает по мере старения западного населения [1]. При этом ФП считается одной из наиболее часто диагностируемых сердечных аритмий у пожилых людей [2]. Прогрессирующее увеличение возраста представляет один из самых сильных факторов риска развития ФП, а у больных с ФП пожилой и старческий возраст считают одним из самых сильных предикторов смертности, он является составной частью шкалы CHA2DS2-VASc [3].

В ряде исследований доказано влияние ФП на снижение когнитивных функций у пожилых людей и повышение риска развития деменции [4, 5]. Впервые взаимосвязь

между ФП и когнитивными нарушениями отмечалась в Роттердамском исследовании, проведенном в Нидерландах. Исследователи зафиксировали более чем двукратное увеличение распространенности деменции у пациентов с ФП в возрасте 55 лет и старше [6]. ФП диагностирована у 195 из 6584 пациентов, деменция – у 276, когнитивные нарушения – у 635 человек. В немецком исследовании с участием 122 пациентов с ФП без инсульта в анамнезе и 564 пациентов без ФП, прошедших тестирование когнитивных функций, у больных с ФП результаты соответствующих когнитивных тестов, характеризующих способность к обучению, память и исполнительные (управляющие) функции, были статистически значимо хуже [7].



О повышенном риске деменции, ассоциированной с ФП, сообщалось во вторичном анализе исследований ONTARGET и TRASCEND [8], финском исследовании сердечно-сосудистых факторов риска, старения и деменции (CAIDE) [9] и других работах [10].

Несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие связь ФП с нарушением когнитивных функций, а также возникновением деменции, патофизиологические механизмы этой взаимосвязи требуют уточнения. Течение ФП нередко осложняется сопутствующей патологией. В частности, у пациентов с неклапанной ФП, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, широко распространена (26–32%) хроническая болезнь почек (ХБП) [11]. Согласно данным обсервационных исследований, ФП предрасполагает к развитию и прогрессированию ХБП. Так, у пациентов с ФП риск развития ХБП на 64% выше, чем у пациентов без ФП [12].

Снижение когнитивных функций у пациентов с ФП и ХБП может быть обусловлено приемом лекарственных средств (ЛС), блокирующих действие ацетилхолина в отношении М-холинорецепторов. Подобные средства называются антихолинэргическими [13].

Антихолинэргическая нагрузка (АХН) – кумулятивный эффект при назначении одного или нескольких средств с антихолинэргическими свойствами [13]. Обычно антихолинэргические препараты назначают пожилым больным, поскольку именно эти препараты используются для лечения многих возраст-ассоциированных заболеваний [14]. Типичными примерами являются ЛС, применяемые при инфекциях мочевыводящих путей, бронхиальной астме, эпизодах возбуждения, а также антагонист витамина К варфарин.

Поскольку холинэргическая система головного мозга играет важную роль в обучении, памяти и эмоциональной регуляции [15], имеются теоретические основания полагать, что использование антихолинэргических препаратов способно непреднамеренно усугубить психологические проблемы у пациентов данной возрастной когорты. Так, по данным ряда исследований, длительная АХН ассоциируется с ухудшением когнитивных функций, снижением физического статуса, повышением риска падений [16].

P. Hanlon и соавт. [17] провели количественную оценку АХН в большой когорте пациентов пожилого и среднего возраста с использованием десяти различных шкал АХН. Полученные результаты продемонстрировали, что использование антихолинэргических препаратов достаточно распространенное (8–18%) явление и АХН ассоциируется с развитием неблагоприятных исходов.

С учетом взаимосвязи между воздействием антихолинэргических средств и плохими клиническими исходами у пожилых лиц представляется целесообразной точная количественная оценка АХН для определения соотношения риска и пользы при назначении или отмене некоторых ЛС [18].

Существует множество шкал для количественной оценки АХН, в частности шкала антихолинэргических препаратов (ADS) [19], шкала антихолинэргической когнитивной нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB) [20], шкала антихолинэргического риска (ARS) [21]. Чаще применяется шкала ACB, где все ЛС распределены на четыре

категории – от отсутствия антихолинэргической активности (оценка – 0) до высокой антихолинэргической активности (оценка – 3). Баллы рассчитываются путем подсчета по каждому отдельному ЛС, которое принимает пациент, а затем их суммируют для получения общего балла.

Многие исследователи признают важность учета потенциальных рисков при назначении ЛС с центральными антихолинэргическими эффектами при оказании медицинской помощи пожилым пациентам, особенно при наличии у них когнитивных расстройств.

Исходя из сказанного, целью настоящего исследования стал анализ лекарственных назначений у пациентов старше 65 лет с ФП и ХБП в аспекте уровня АХН.

Материал и методы

Проанализировано 180 историй болезни пациентов терапевтического отделения и 238 историй болезни пациентов кардиологического отделения Госпиталя ветеранов войн № 2 г. Москвы. Для анализа использовали шкалу антихолинэргической нагрузки ACB [20]. Критериями включения в исследование служили:

- 1) наличие ФП;
- 2) возраст пациента в период госпитализации – 65 лет и старше.

Сравнительная характеристика пациентов, получавших лечение в терапевтическом и кардиологическом отделениях, представлена в табл. 1 и 2 соответственно.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ФП и ХБП, проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении

Показатели	Группа 1: ФП + ХБП стадии С3а (n = 98)	Группа 2: ФП + ХБП стадий С3б и С4 (n = 82)
Средний возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	88 [82; 90]	88 [85; 91]
Женщины/мужчины, абс. (%)	80 (82)/18 (18)	70 (85)/12 (15)
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	38 (39)	30 (37)
Постоянная форма ФП, абс. (%)	55 (56)	46 (56)
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	4 (4)	5 (6)
Средняя СКФ, мл/мин/1,73 м ²	51,9 [48; 54,84]	36 [32; 41]
Индекс коморбидности Чарлсон, балл, Ме [Q1; Q3]	7 [6; 8]	7,5 [6; 8]
CHA2DS2-VASc, балл, Ме [Q1; Q3]	6 [5; 7]	6 [5; 7]
Средний балл по HAS-BLED, Ме [Q1; Q3]	3 [3; 4]	3 [2,25; 3]
Максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента), Ме [Q1; Q3]	7 [6; 9]	8 [6; 9]
Артериальная гипертензия, абс. (%)	98 (100)	82 (100)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	21 (21)	26 (32)
Стенокардия II–III ФК, абс. (%)	82 (84)	71 (87)
ХСН ФК I–III NYHA, абс. (%)	98 (100)	82 (100)
Инсульт в анамнезе, абс. (%)	33 (34)	24 (29)
Заболевания периферических артерий, абс. (%)	11 (11)	9 (11)
Сахарный диабет, абс. (%)	24 (24)	32 (39)
Язвенная болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, абс. (%)	17 (17)	9 (11)

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации. ФК – функциональный класс. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов).



Пациенты терапевтического отделения были разделены на две группы (первую и вторую) в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (расчет осуществлялся по формуле СКД-ЕП) [22]. Первую группу составили 98 пациентов (в частности, 18 мужчин (18%)) с ХБП стадии С3а (средний возраст – 88 [82; 90] лет), вторую – 82 пациента (в том числе 12 (15%) мужчин) с ХБП стадий С3б и С4 (средний возраст – 88 [85; 91] лет). По результатам анализа историй болезни пациенты кардиологического отделения были также разделены на две группы (третью и четвертую). В третью группу вошли 147 пациентов (в том числе 42 мужчины) с ХБП стадии С3а (средний возраст – 85 [78; 90] лет), в четвертую – 91 пациент

(в частности, 18 мужчин) с ХБП стадий С3б и С4 (средний возраст – 82 [88; 92] года).

Исходя из данных историй болезни, индекс коморбидности Чарлсон у пациентов первой группы терапевтического отделения составил 7, пациентов второй группы – 7,5, у пациентов третьей и четвертой групп кардиологического отделения – 6 и 7 соответственно. Медиана максимального количества назначенных препаратов в первой группе составила 7, во второй – 8, в третьей и четвертой – 8. Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью программного пакета IBMSPSS Statistics Base 22.0.

Результаты

Терапевтическое отделение. Согласно результатам анализа, у пациентов первой и второй групп медиана АХН составила 1 [1; 2] балл (табл. 3). В первой группе пациентов с суммой баллов 1 по шкале АХН насчитывалось 48 (49,5%), во второй – 31 (38%). В первой группе наиболее часто назначаемым препаратом с АХН был метопролол (n = 35), за ним следовал фуросемид (n = 8). Во второй группе лидировал фуросемид (n = 15), второе место занимал метопролол (n = 14).

По шкале АХН пациентов с суммой баллов 2 в первой группе насчитывалось 38 (39%), во второй – 31 (38%). У пациентов обеих групп в листах назначений имела место комбинация двух препаратов с АХН 1 балл. Кроме того, в листах назначений чаще встречалась комбинация фуросемида и метопролола (19 (19%) пациентов в первой группе и 21 (26%) – во второй). На втором месте по частоте встречаемости в обеих группах оказалась комбинация фуросемида и изосорбида динитрата (6 (6%) и 7 (8,5%) пациентов соответственно).

Общий балл 3 по шкале АХН имел место у 6 (6%) пациентов первой и 6 (7%) пациентов второй группы. В первой группе 4 (4%) пациента получили комбинацию метопролола, фуросемида, изосорбида динитрата и 2 (2%) пациента – комбинацию фуросемида, изосорбида динитрата, галоперидола. Во второй группе 4 (4%) пациента использовали комбинацию метопролола, фуросемида, изосорбида динитрата, 1 (1,2%) пациент – комбинацию метопролола, фуросемида и дигоксина и 1 (1,2%) пациент – комбинацию фуросемида, изосорбида динитрата, галоперидола.

В первой группе, согласно листам назначений, выявлен один пациент с 4 баллами по шкале АХН. Ему была назначена комбинация из четырех препаратов с 1 баллом (метопролол + фуросемид + изосорбида динитрат + варфарин). Во второй группе оказались 2 (2,4%) пациента с 4 баллами по шкале АХН. В первом случае это была комбинация из четырех препаратов с 1 баллом (метопролол + фуросемид + изосорбида динитрат + варфарин), во втором – комбинация препарата с 1 баллом фуросемида и препарата с 3 баллами метоклопрамида.

Кардиологическое отделение. Медиана суммарного балла по шкале АХН в обеих группах составила 1 [1; 2] (табл. 4). С суммой баллов 1 по шкале АХН в третьей группе было 64 (43,5%) пациента, в четвертой – 26 (28,6%). По шкале АХН пациентов с общим баллом 2 в третьей группе было 33 (36%), в четвер-

Таблица 2. Характеристика пациентов с ФП и ХБП, проходивших стационарное лечение в кардиологическом отделении

Показатели	Группа 1: ФП + ХБП стадии С3а (n = 147)	Группа 2: ФП + ХБП стадий С3б и С4 (n = 91)
Средний возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	85 [78; 90]	82 [88; 92]
Женщины/мужчины, абс. (%)	105 (71,4)/42 (28,6)	73 (80,2)/18 (19,8%)
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	61 (42)	36 (40)
Постоянная форма ФП, абс. (%)	73 (49)	45 (49,5)
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	13 (9)	10 (11)
Средняя СКФ, мл/мин/1,73 м ²	52 [48; 56]	39 [31; 42]
Индекс коморбидности Чарлсон, балл, Ме [Q1; Q3]	6 [6; 8]	7 [6; 8]
CHA2DS2-VASc, балл, Ме [Q1; Q3]	5 [5; 6]	6 [5; 7]
Средний балл по HAS-BLED, балл, Ме [Q1; Q3]	3 [2; 3]	3 [3; 3]
Максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента), Ме [Q1; Q3]	7 [6; 9]	7 [6; 9]
Артериальная гипертензия, абс. (%)	147 (100)	90 (99)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	47 (32)	43 (47)
Стенокардия II–III ФК, абс. (%)	117 (79)	80 (88)
ХСН ФК I–III NYHA, абс. (%)	146 (99)	91 (100)
Инсульт в анамнезе, абс. (%)	33 (22)	35 (38)
Заболевания периферических артерий, абс. (%)	20 (14)	19 (21)
Сахарный диабет, абс. (%)	37 (25,2)	23 (25)
Язвенная болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, абс. (%)	23 (15,6)	14 (15,4)

Таблица 3. Сравнительная характеристика АХН у пациентов с ФП и ХБП стадий 3–4, проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении

Показатели	Группа 1: ФП + ХБП стадии С3а (n = 98)	Группа 2: ФП + ХБП стадий С3б и С4 (n = 82)
АХН, балл, Ме [Q1; Q3]	1 [1; 2]	1 [1; 2]
Количество пациентов с 0 баллов по шкале АХН, абс. (%)	5 (5,1)	11 (13,4)
Количество пациентов с 1 баллом по шкале АХН, абс. (%)	48 (49,5)	31 (38)
Количество пациентов с 2 баллами по шкале АХН, абс. (%)	38 (39)	31 (38)
Количество пациентов с 3 баллами по шкале АХН, абс. (%)	6 (6)	6 (7)
Количество пациентов с 4 баллами по шкале АХН, абс. (%)	1 (1)	2 (2,4)



той – 37 (25%), суммарным баллом 3 по шкале АХН – 15 (10,2%) и 12 (13,2%) соответственно. С суммарным баллом 4 по шкале АХН в каждой группе насчитывалось по два пациента (1,4 и 2,1% соответственно).

Пациентам третьей группы с суммарным баллом 1 из препаратов с антихолинергической активностью чаще назначали метопролол – 39 (26,5%), а также фуросемид – 20 (13,6%). В четвертой группе на первом месте оказался фуросемид (13 (14,2%) пациентов), далее следовал метопролол (12 (13%) больных).

У пациентов обеих групп с общим баллом 2 лидировала комбинация метопролола и фуросемида (оба ЛС по 1 баллу по шкале АХН): 18 (12,2%) пациентов третьей группы, 19 (21%) – четвертой. На втором месте в третьей группе оказалась комбинация фуросемида и метопролола. В четвертой группе назначалась комбинация фуросемида и изосорбида динитрата.

У пациентов обеих групп с суммарным баллом 3 по шкале АХН наиболее часто назначаемой комбинацией препаратов с антихолинергической активностью стала комбинация метопролола, фуросемида и изосорбида динитрата (6 (4%) пациентов третьей группы, 7 (7,7%) – четвертой). Второе место в третьей группе заняла комбинация фуросемида, метопролола и варфарина (1 (2%) пациент), в четвертой – комбинация метопролола, фуросемида и дигоксина (3 (3%) пациента).

Суммарный балл 4 по шкале АХН имел место у двух пациентов в каждой группе. В третьей группе один пациент получал комбинацию метопролола, фуросемида, дигоксина, варфарина, другой – комбинацию метопролола, фуросемида, изосорбида динитрата, дигоксина. В четвертой группе один пациент принимал препарат с 3 баллами по шкале АХН – клемастин в сочетании с метопрололом с 1 баллом по шкале АХН, другой – комбинацию метопролола, фуросемида, дигоксина, варфарина.

Обсуждение

Одним из важнейших этапов прогноза возникновения нежелательных реакций является использование шкал оценки АХН [19, 23]. Шкала АХН АСВ считается наиболее распространенной и наиболее полной. При ее разработке учитывалась информация о почти 500 ЛС, которые чаще всего назначаются в Системе медицинского обслуживания ветеранов Бостона. Каждому ЛС, поименованному в списке, присуждаются баллы в зависимости от степени АХН. ЛС помещают в одну из трех шкал, различающихся по силе и наличию/отсутствию у данного ЛС клинических проявлений антихолинергической активности.

Согласно шкале АХН, степень АХН подразделяется на умеренную (1 балл) и значительную (2 и 3 балла).

Препараты с умеренными антихолинергическими эффектами проявляют антихолинергическую активность (плазма крови) или сродство к мускариновым рецепторам *in vitro*. Тем не менее в ходе исследований влияние на когнитивные функции не установлено. У ЛС со значительной степенью АХН выявлено клинически значимое влияние на когнитивные функции: согласно результатам исследований, риск развития когнитивных нарушений у пациентов, имеющих хотя бы 1 балл по шкале АСВ, в 1,45 раза выше, чем у тех, у кого АХН нет [24].

Таблица 4. Сравнительная характеристика АХН у пациентов с ФП и ХБП стадий 3–4, проходивших стационарное лечение в кардиологическом отделении

Показатели	Группа 3: ФП + ХБП стадии С3а (n = 147)	Группа 4: ФП + ХБП стадий С3б и С4 (n = 91)
АХН, балл, Ме [Q1; Q3]	1 [1; 2]	1 [1; 2]
Количество пациентов с 0 баллов по шкале АХН, абс. (%)	27 (18,4)	21 (23)
Количество пациентов с 1 баллом по шкале АХН, абс. (%)	64 (43,5)	26 (28,6)
Количество пациентов с 2 баллами по шкале АХН, абс. (%)	37 (25)	33 (33)
Количество пациентов с 3 баллами по шкале АХН, абс. (%)	15 (10,2)	12 (13,2)
Количество пациентов с 4 баллами по шкале АХН, абс. (%)	2 (1,4)	3 (3,3)

Помимо препаратов, классифицируемых как антихолинергические, в шкалу АСВ входят ЛС, обладающие холинолитическими свойствами, но не классифицируемые как таковые. Например, преднизолон, теофиллин, дигоксин, нифедипин, ранитидин, дипиридамол, кодеин, каптоприл характеризуются холинолитическими свойствами [25].

Как показало наше исследование, большинство пациентов обеих групп в каждом отделении имели 1 балл по шкале АХН. У пациентов с количеством баллов > 1 обычно в листе назначений имела место комбинация из нескольких препаратов с 1 баллом по шкале АХН. Важно обращать внимание на препараты со слабым антихолинергическим потенциалом при назначении и обзоре ЛС. Результаты ряда исследований также указывают на высокую частоту назначения низкопотенциальных антихолинергических препаратов, особенно ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, у пожилых пациентов [26, 27]. Кумулятивный антихолинергический эффект, ассоциированный с более высокими баллами по шкалам АХН, связан с повышенным риском госпитализаций и смертности [28, 29].

В нашем исследовании наиболее часто назначаемыми препаратами как в терапевтическом, так и в кардиологическом отделении были преимущественно препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы: метопролол, фуросемид, изосорбида динитрат, дигоксин, варфарин. Данные препараты назначались как в монорегиме, так и в комбинации. Как уже отмечалось, каждый из этих препаратов имеет 1 балл по шкале АХН.

Fr. Erolı и соавт. [30] в ходе экспериментального исследования полипрагмазии на взрослых самках мышей отметили, что применение более пяти препаратов, одним из которых является метопролол, влечет за собой значительное снижение когнитивных функций. У лабораторных животных наблюдалось значительное ухудшение распознавания объектов и контекстуальной памяти, связанной со страхом, а также значительное снижение определенных белков, участвующих в путях, необходимых для консолидации этих типов воспоминаний, по сравнению с животными, находившимися на стандартной диете.



K.L. Lanctôt и соавт. (2014) [31] оценивали когнитивные функции у пациентов с ишемической болезнью сердца, получавших препараты с АХН. По результатам исследования, около 50% пациентов принимали метопролол или атенолол, способные проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывающие антиадренергическое действие, но не продемонстрировавшие заметного связывания с мускариновыми рецепторами *in vitro*. Бета-блокаторы были исключены из шкалы АСВ, чтобы выяснить, остается ли предполагаемый антихолинергический риск значимым предиктором когнитивных функций. Основные анализы были повторены с использованием шкалы в модели, которая также контролировала использование метопролола или атенолола. Увеличение по шкале АСВ на одну единицу замедлило выполнение тестов ТМТ-А и ТМТ-В на 4 и 10 секунд соответственно. В этой модели применение метопролола или атенолола ассоциировалось с худшими результатами тестов ТМТ-А ($\beta = 0,224$; $p = 0,006$), ТМТ-В ($\beta = 0,217$; $p = 0,009$) и названия животных ($\beta = -0,221$; $p = 0,007$). М.-Р. Fortin и соавт. (2017) [32] провели анализ назначений препаратов с АХН на амбулаторном этапе у пациентов пожилого возраста: 50% испытуемых ($n = 67$) был рекомендован как минимум один препарат с АХН, а 16% ($n = 21$) – два и более. Самыми распространенными в данном исследовании препаратами с АХН были

сердечно-сосудистые (фуросемид, гидрохлоротиазид, дигоксин), антидепрессанты (пароксетин, сертралин, флуоксетин) и спазмолитические ЛС (оксибутина гидрохлорид). Количество препаратов с антихолинергическими свойствами, которые принимали пациенты, ассоциировалось со снижением производительности при выполнении заданий, оценивающих вербальную память ($p < 0,05$). Батареи нейропсихологических тестов выявили статистически значимое неблагоприятное влияние применения препаратов с антихолинергической активностью на эпизодическую вербальную память. Взаимосвязи АХН с результатами тестирования других когнитивных функций не установлено.

Заключение

Назначение медикаментозной терапии пациентам с полиморбидной патологией требует тщательного подхода. Важно соблюдать осторожность при назначении препаратов с АХН, поскольку неправильный выбор препарата значительно увеличивает риск возникновения нежелательных реакций. Сказанное особенно актуально для пациентов пожилого и старческого возраста, когда вопрос сохранности когнитивных функций стоит максимально остро. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Sumeet S.C., Rasmus H., Kumar N., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129 (8): 837–847.
2. Gerald V.N., Helen V., Jay L., Kathy L.S. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am. J. Cardiol*. 2009; 104 (11): 1534–1539.
3. Gregory Y.H.L. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at 'moderate risk' [CHADS₂ score=1]: Simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. *Thromb. Haemost.* 2010; 103 (4): 683–685.
4. Graff-Radford J., Madhavan M., Vemuri P., et al. Atrial fibrillation, cognitive impairment, and neuroimaging. *Alzheimers Dement.* 2016; 12 (4): 391–398.
5. Washida K., Kowa H., Hamaguchi H., et al. Validation of the R2CHADS2 and CHADS2 scores for predicting post-stroke cognitive impairment. *Intern. Med.* 2017; 56 (20): 2719–2725.
6. Ott A., Breteler M.M., Bruyne M.C., et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. *The Rotterdam Study. Stroke*. 1997; 28 (2): 316–321.
7. Stefan K., Christian O., Thomas D., et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (17): 2125–2132.
8. Marzona I., O'Donnell M., Teo K., et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ*. 2012; 184 (6): 329–336.
9. Rusanen M., Kivipelto M., Levälähti E., et al. Heart diseases and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based CAIDE study. *J. Alzheimers Dis.* 2014; 42 (1): 183–191.
10. Nan L., Tze-Fan C., Chia-Jen L., et al. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation – a nationwide population-based cohort study. *Int. J. Cardiol.* 2015; 199: 25–30.
11. Proietti M., Deirdre A.L., Lip G.Y.H. Chronic kidney disease, time in therapeutic range and adverse clinical outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: observations from the SPORTIF trials. *EBioMedicine*. 2016; 8: 309–316.
12. Stefil M., Nabrdalik K., Lip G.Y.H. Renal disease and atrial fibrillation. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2021; 13 (1): 95–112.
13. Сычев Д.А., Орехов Р.Е. Шкала антихолинергической нагрузки как метод борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016; 25 (4): 81–84.
14. Moore A.R., O'Keefe S.T. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging*. 1999; 15 (1): 15–28.
15. Van Waarde A., Ramakrishnan N.K., Rybczynska A.A., et al. The cholinergic system, sigma-1 receptors and cognition. *Behav. Brain Res.* 2011; 221 (2): 543–554.
16. Risacher S.L., McDonald B.C., Tallman E.F., et al. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurol.* 2016; 73 (6): 721–732.



17. Hanlon P, Quinn T.J., Gallacher K.I., et al. Assessing risks of polypharmacy involving medications with anticholinergic properties. *Ann. Fam. Med.* 2020; 18 (2): 148–155.
18. Byrne C.B., Walsh C., Cahir C., et al. Anticholinergic and sedative drug burden in community-dwelling older people: a national database study. *BMJ Open.* 2018; 8 (7): e022500.
19. Boustani M., Campbell N., Stephanie M., et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Ageing Health.* 2008; 4 (3): 311–320.
20. Carnahan R.M., Lund B.C., Perry P.J., et al. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J. Clin. Pharmacol.* 2006; 46 (12): 1481–1486.
21. James R.L., Salow M.J., Michael C.A., McGlinchey R.E. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168 (5): 508–513.
22. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3786.
23. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. СПб.: ЦОП «Профессия», 2016.
24. Han L., McCusker J., Cole M., et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161 (8): 1099–1105.
25. Mintzer J., Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J. R. Soc. Med.* 2000; 93 (9): 457–462.
26. Green A.R., Reifler L.M., Boyd C.M., et al. Medication profiles of patients with cognitive impairment and high anticholinergic burden. *Drugs Aging.* 2018; 35 (3): 223–232.
27. Richardson K., Fox C., Maidment I. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ.* 2019; 367: l6213.
28. Gnjidic D., Hilmer S.N., Hartikainen S., et al. Impact of high risk drug use on hospitalization and mortality in older people with and without Alzheimer's disease: a national population cohort study. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e83224.
29. Mate K.E., Kerr K.P., Pond D., et al. Impact of multiple low-level anticholinergic medications on anticholinergic load of community-dwelling elderly with and without dementia. *Drugs Aging.* 2015; 32 (2): 159–167.
30. Erol F., Johnell K., Latorre-Leal M., et al. Long-term exposure to polypharmacy impairs cognitive functions in young adult female mice. *Ageing (Albany NY).* 2021; 13 (11): 14729–14744.
31. Lanctôt K.L., O'Regan J.B., ScSchwartz Y. Assessing cognitive effects of anticholinergic medications in patients with coronary artery disease. *Psychosomatics.* 2014; 55 (1): 61–68.
32. Fortin M.P., Rouch I., Dauphinot V., et al. Effects of anticholinergic drugs on verbal episodic memory function in the elderly: a retrospective, cross-sectional study. *Drugs Aging.* 2011; 28 (3): 195–204.

Anticholinergic Load in Patients with Atrial Fibrillation

N.A. Shatalova¹, S.V. Batyukina¹, M.S. Chernyaeva, PhD², A.I. Kochetkov, PhD¹, Ye.Yu. Ebzeeva, PhD¹, O.D. Ostroumova, PhD, Prof.^{1,3}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Hospital for War Veterans № 2

³ Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical

Contact person: Natalia A. Shatalova, natalia.sh2018@gmail.com

Relevance. Atrial fibrillation (AF) is one of the most frequent cardiac arrhythmias among elderly people. Chronic kidney disease (CKD) is one of the most common comorbidities in patients with AF. There are many studies on cognitive decline in patients with AF, but the pathophysiological mechanisms of cognitive impairment have not been fully studied. One of the reasons may be taking anticholinergic drugs.

The purpose of the study was the analysis of drug prescriptions in patients over 65 years of age with AF and CKD in terms of the level of anticholinergic load (ACL).

Material and methods. 238 case histories of the cardiology department and 180 case histories of patients of the therapeutic department of the Veterans of Wars Hospital № 2 in Moscow were analyzed. In each department, patients were divided into 2 groups: patients with AF in combination with CKD C3a and patients with AF in combination with CKD C3b and C4. The Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) was used to assess ACL.

Results. In each department, the largest number of patients had a total score of 1 on the AHN scale (48 people (49.5%) in group 1, 31 (38%) in group 2, 64 people (43.5%) in group 3, 26 people (28.6%) in group 4).

The number of patients with 2 points on the ACB scale was 38 (39%), 31 (38%), 64 (43.5%) and 26 (28.6%), respectively, in groups 1, 2, 3 and 4. The most commonly prescribed drugs with ACL were metoprolol, furosemide, isosorbide dinitrate, warfarin and digoxin, both in monotherapy and in combination.

Conclusion. The vast majority of hospitalized patients with AF and CKD over the age of 65 receive drugs with anticholinergic action, which dictates the need to optimize pharmacotherapy.

Key words: atrial fibrillation, chronic kidney disease, adverse drug reactions, anticholinergic burden

Оральные антикоагулянты и острое повреждение почек: как снизить риски

Н.А. Шаталова¹, Ю.А. Исаакян², С.В. Батюкина¹, М.В. Клепикова, к.м.н.¹,
А.И. Кочетков, к.м.н.¹, О.Д. Остроумова, д.м.н., проф.^{1,2}

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Шаталова Н.А., Исаакян Ю.А., Батюкина С.В. и др. Оральные антикоагулянты и острое повреждение почек: как снизить риски. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (40): 22–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-40-22-27

Острое повреждение почек (ОПП) является жизнеугрожающим событием, ассоциируемым с быстрым развитием дисфункции органа. Выделяют множество причин, способных вызвать данное опасное состояние, в том числе прием оральных антикоагулянтов. Оральные антикоагулянты представляют собой группу лекарственных средств, предотвращающих тромботические события, и широко применяются в терапевтической практике. Рациональное использование антикоагулянтов способно снизить риск развития ОПП, а в ряде случаев оказать нефропротективный эффект.

Ключевые слова: острое повреждение почек, оральные антикоагулянты, антагонисты витамина К, варфарин, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан, дабигатран, ривароксабан, рецепторы, активированные протеазами, нефропротекция

Острое повреждение почек (ОПП) – синдром стадийного нарастающего острого поражения почек от минимальных нарушений почечной функции до ее полной утраты [1]. Под ОПП следует понимать быстрое развитие дисфункции органа в результате непосредственного воздействия ренальных или экстраренальных повреждающих факторов. ОПП часто развивается у больных в критическом состоянии и становится независимым фактором риска смерти [1].

Международной инициативой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) было предложено единое определение ОПП, подразумевающее наличие любого из следующих признаков [2]: нарастание уровня сывороточного креатинина > 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов, или увеличение уровня креатинина более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным (если это известно либо предполагается, что это произошло в течение предшествующих семи дней), или снижение объема мочи до < 0,5 мл/кг/ч в течение шести часов. ОПП диагностируется при наличии хотя бы одного из перечисленных критериев. При этом подчеркивается, что понятие ОПП включает острую почечную недостаточность, но ею не ограничивается [2].

В последние годы наблюдается рост частоты случаев заболеваний почек в целом и ОПП в частности. Так,

частота ОПП у пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, может достигать 60% [3–7]. В общей популяции на 100 тыс. населения выявляется от 181 до 288 случаев ОПП, и частота выявляемости заболевания неуклонно растет [1, 8–10]. При анализе результатов недавно опубликованных исследований установлено, что заболеваемость ОПП в общей популяции достигает 0,25%, что сравнимо с заболеваемостью инфарктом миокарда [11–15]. Смертность от ОПП превышает суммарную смертность от таких заболеваний, как рак молочной железы, рак предстательной железы, сахарный диабет и сердечная недостаточность [11, 16].

Причины развития ОПП разнообразны: специфические поражения почек, такие как острый интерстициальный нефрит, острые гломерулярные и сосудистые повреждения, неспецифические состояния, в частности ишемия или интоксикация, а также экстраренальная патология, приводящая, например, к развитию преренальной азотемии или острой постренальной обструктивной нефропатии [2, 6, 11]. Причины развития ОПП в развитых и развивающихся странах различны. Кроме того, информация об этиологии ОПП неоднородна и зависит от обстоятельств возникновения ОПП – на амбулаторном этапе или в стационаре и от конкретного отделения, где проводится лечение ОПП (отделение интенсивной терапии или другие отделения стационара) [2, 11].

Одним из этиологических факторов ОПП является применение нефротоксичных препаратов. В этом случае употребляется термин «ЛИ ОПП» (лекарственно-индуцированное ОПП). Развитие ЛИ ОПП ассоциируется с применением большого количества лекарственных средств из разных групп, чаще с терапией антибактериальными, противовирусными и противогрибковыми средствами, блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), противоопухолевыми средствами и др.

Нефротоксичные препараты становятся причиной развития ОПП у 20–30% больных [2]. Помимо антибактериальных средств, преимущественно аминогликозидов и амфотерицина В, весомый вклад в развитие ЛИ ОПП вносят блокаторы РААС, НПВП и противоопухолевые препараты, в меньшей степени бисфосфонаты [2, 17–23].

Прием оральных антикоагулянтов также может ассоциироваться с развитием ЛИ ОПП [24]. Выделяют понятие «нефропатия, ассоциированная с приемом антикоагулянтов» (anticoagulant-related nephropathy). Такая форма нефропатии представляет собой форму ОПП, на структурном уровне характеризующуюся массивными гломерулярными кровоизлияниями с обтурацией почечных канальцев эритроцитами и эритроцитарными цилиндрами [24].

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что антагонисты витамина К (АВК) по сравнению с прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) обладают большим потенциалом в индукции лекарственно-индуцированной нефропатии, и на фоне их приема может наблюдаться более выраженное и быстрое прогрессирование снижения функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [25–27]. Вероятно, это связано с тем, что помимо антикоагуляции АВК реализуют и дополнительные эффекты, выполняющие роль индукторов повреждения почек. Здесь центральное место отводится кальцификации сосудистой стенки [28, 29].

Показано, что АВК способны приводить к угнетению карбоксилирования матричного Gla-белка – важного ингибитора медиальной и интимальной сосудистой кальцификации, функционирование которого зависит от доступности витамина К [30, 31]. Помимо этого на повышение риска кальцификации сосудов при приеме АВК может влиять снижение витамин-К-зависимого карбоксилирования остеокальцина, периостина и периостин-подобного фактора в остеобластах с нарушением их активации, снижением тропности к костной ткани, ее деминерализацией и повышением содержания кальция во внутренней среде и крови [32].

Преимущества ПОАК перед варфарином в снижении риска развития ЛИ ОПП продемонстрированы в ряде работ [33–36]. Так, в национальном когортном исследовании, проведенном в Тайване [33], у пациентов с ФП с наличием ($n = 14\ 699$) или

отсутствием сопутствующей хронической болезни почек (ХБП) ($n = 60\ 522$), получавших аписабан, или дабигатран, или ривароксабан, или варфарин в период с 1 июня 2012 г. по 31 декабря 2016 г., в условиях реальной клинической практики оценивали риски возникновения ЛИ ОПП. В отличие от варфарина терапия всеми тремя ПОАК ассоциировалась со статистически значимо более низким риском ОПП как у пациентов без ХБП (для аписабана отношение рисков (ОР) 0,65, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,60–0,72, для дабигатрана ОР 0,68, 95% ДИ 0,64–0,74, для ривароксабана ОР 0,73, 95% ДИ 0,68–0,79), так и больных с ХБП (для аписабана ОР 0,50, 95% ДИ 0,45–0,56, для дабигатрана ОР 0,54, 95% ДИ 0,49–0,59, для ривароксабана ОР 0,53, 95% ДИ 0,49–0,58). Годовая заболеваемость ОПП последовательно возрастала по мере увеличения суммарного балла по шкале CHA2DS2-VASc для пациентов, получавших как ПОАК, так и варфарин, независимо от сопутствующей ХБП. При многофакторном регрессионном анализе подтверждено, что терапия всеми тремя ПОАК ассоциировалась с более низким риском ЛИ ОПП по сравнению с применением варфарина независимо от сопутствующей ХБП [33].

Сходные данные получены в систематическом обзоре и метаанализе [34] рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований, опубликованном в 2021 г. В анализ вошли 18 исследований и данные о 285 201 пациенте с ФП: 118 863 пациента получали варфарин, 166 338 – ПОАК. В группе ПОАК отмечалась более низкая частота неблагоприятных почечных исходов по сравнению с группой варфарина: более низкий риск ОПП (ОР 0,70, 95% ДИ 0,64–0,76; $p < 0,001$), более низкий риск ухудшения функции почек, трактуемого как снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) $> 25\%$ (ОР 0,83, 95% ДИ 0,73–0,95; $p = 0,006$), более низкий риск удвоения уровня креатинина в сыворотке крови (ОР 0,58, 95% ДИ 0,41–0,82; $p = 0,002$) и, наконец, более низкий риск достижения терминальной стадии почечной недостаточности (ОР 0,82, 95% ДИ 0,78–0,86; $p < 0,001$).

ПОАК имели преимущества перед варфарином в снижении заболеваемости ОПП у пациентов с ФП и в другом исследовании [35] ретроспективного дизайна ($n = 3657$; средний период наблюдения – $3,3 \pm 0,9$ года). После выполнения процедуры псевдорандомизации частота ОПП в группе варфарина и ПОАК составила 8,9 и 4,4% соответственно ($p < 0,001$).

Имеющиеся данные позволяют говорить, что с точки зрения снижения риска развития ОПП и в силу наличия широкого спектра важных плеiotропных нефропротективных эффектов среди ПОАК особое место занимает ривароксабан – прямой ингибитор Ха фактора свертывания (препарат Ксарелто®).

В ретроспективном когортном исследовании [36] с участием пациентов с неклапанной ФП ($n = 9769$) сравнивали влияние варфарина и ПОАК (аписабан,

дабигатран и ривароксабан) на четыре «почечные» конечные точки:

- 1) снижение расчетной СКФ на $\geq 30\%$;
- 2) удвоение уровня креатинина крови;
- 3) развитие ОПП;
- 4) дебют почечной недостаточности.

Среди прочих результатов исследования установлено, что в отличие от варфарина терапия ПОАК в целом ассоциировалась со снижением риска падения СКФ на $\geq 30\%$ (ОР 0,77, 95% ДИ 0,66–0,89; $p < 0,001$), удвоения сывороточного креатинина (ОР 0,62, 95% ДИ 0,40–0,95; $p = 0,03$) и ОПП (ОР 0,68, 95% ДИ 0,58–0,81; $p < 0,001$). Среди отдельных ПОАК по сравнению с варфарином только ривароксабан статистически значимо влиял на максимальное количество конечных точек: снижал риск ОПП (ОР 0,69, 95% ДИ 0,57–0,84), уменьшал риск падения СКФ на $\geq 30\%$ (ОР 0,73, 95% ДИ 0,62–0,87) и удвоения креатинина (ОР 0,46, 95% ДИ 0,28–0,75). Другой ингибитор Ха фактора свертывания – аликсабан в отличие от варфарина не продемонстрировал статистически значимого влияния ни на одну почечную конечную точку. В свою очередь на фоне применения дабигатрана выявлено уменьшение риска ОПП и риска снижения СКФ на $\geq 30\%$ [36]. М. Böhm и соавт. [28] оценивали риски развития ОПП, прогрессирования ХБП до стадии 5 и возникновения показаний для проведения гемодиализа среди пациентов с неклапанной ФП, у которых впервые в жизни была инициирована терапия либо ривароксабаном ($n = 36\ 318$), либо варфарином ($n = 36\ 218$). В общей популяции участников исследования ХБП стадий 3 и 4 исходно присутствовала у 5 и 1% пациентов соответственно, протеинурия – у 2%. По сравнению с варфарином ривароксабан на 19% (95% ДИ 13–25) обеспечивал снижение риска ОПП и на 18% (95% ДИ 9–26) уменьшал риск прогрессирования ХБП до стадии 5 или возникновения потребности в гемодиализе [28].

В основе подобных преимуществ ривароксабана (препарат Ксарелто®) в аспекте риска ОПП и нефропротекции лежит ряд дополнительных эффектов помимо антикоагулянтного. Согласно имеющимся данным, центральная роль здесь принадлежит рецепторам, активируемым протеазами (protease-activated receptors, PAR), и способности ривароксабана подавлять их активность [29, 37–39]. Указанные рецепторы выступают в роли посредников в эффектах системы гемостаза на такие универсальные патофизиологические процессы, как воспаление и ремоделирование тканей. PAR представляют собой рецепторы, сопряженные с G-белками, относятся к классу А последних (или родопсин-подобных) и преимущественно организованы в пределах липидных рафт (микродоменов плазматической мембраны, богатых гликофинголипидами и холестеринном) [39]. На сегодняшний день идентифицировано четыре типа PAR (PAR1, PAR2, PAR3 и PAR4). В отличие от класса С- рецепторов, сопряженных с G-белками, являющихся облигатными димерами и в основном участвующих в метаболических процессах, PAR могут

функционировать и как протомеры, и как гетеродимеры [39]. Эта особенность позволяет PAR активировать многообразные сигнальные пути в той или иной ткани, в тех или иных условиях, а также в различном временном континууме. PAR участвуют в реализации клеточного ответа, в качестве инициатора развития которого выступают различные звенья коагуляционного гемостаза, например фактор IIa (взаимодействует с PAR1, PAR3 и PAR4), активированный протеин С (PAR1 и PAR3), фактор Ха (PAR2), плазмин (PAR1 и PAR4), а также протеазы, не принимающие участия в каскаде гемостаза, например матриксная металлопротеиназа 1 (реализует свои эффекты через PAR1), триптаза и матриптаза (PAR2), катепсин G (PAR4) и катепсин S (PAR2) [40]. PAR широко представлены в различных структурных элементах почки: в эндотелиоцитах сосудистой системы почек экспрессируются PAR1 и PAR2, в подоцитах – PAR2 и PAR3 [39]. При остром повреждении клубочков на фоне воспаления клетки, инфильтрирующие клубочек нефрона, и потенциально собственно клеточные элементы почки, вовлеченные в патологический процесс, начинают экспрессировать коагуляционные протеазы, что приводит к активации каскада коагуляции [40]. Затем на поверхности поврежденных клеток клубочка происходит сборка комплексов, состоящих из факторов свертывания Ха и V, что в свою очередь интенсифицирует образование тромбина. В дальнейшем фактор Ха и тромбин индуцируют прогрессирующую дисфункцию гломерулярных клеток через PAR2 и PAR1 соответственно. Причем передача сигналов тромбина через PAR1 может включать сопутствующую активацию и PAR2, что указывает на важную роль последнего в ОПП [39].

В экспериментальных исследованиях ингибирование фактора Ха (прямой терапевтический эффект ривароксабана) способствовало уменьшению выраженности поражения почек у лабораторных грызунов с мезангиопролиферативным гломерулонефритом. Это свидетельствует о значимости трансдукции сигналов на уровне клеток мезангия через PAR2 [40, 41]. Подобные результаты говорят и о том, что запуск специфических внутриклеточных сигнальных путей факторами свертывания в почках может способствовать усугублению тяжести, в частности быстро прогрессирующего гломерулонефрита независимо от образования фибрина, принимающего участие в формировании «полулуний» в клубочке [39]. Таким образом, нокаут PAR1 или PAR2 уменьшает прогрессирование экспериментального гломерулонефрита у мышей, демонстрируя, что передача сигналов PAR управляет этим гломерулярным заболеванием, опосредованным иммунными клетками.

Факторы коагуляционного гемостаза могут играть роль и в прогрессировании повреждения канальцевой системы почек, сходным образом реализуя свои эффекты через PAR [39]. Как известно, плазмин активирует натриевые и кальциевые каналы проксимальных тубул при протеинурии, соответствующей критериям нефротического диапазона [39]. Кроме того, тромбин может стимулировать пролиферацию и провоспалительные

изменения в культуре клеток проксимальных канальцев человека [42]. С позиции роли PAR в усугублении повреждения канальцев следует отметить, что описанные выше патологические сдвиги в тубулярной системе почек оказались воспроизводимыми с помощью пептидов, активирующих именно PAR2 (но не другие их подтипы). Здесь необходимо снова напомнить, что для PAR2 соответствующим лигандом является фактор свертывания Ха, который ингибирует ривароксабан, тем самым потенциально способствуя уменьшению выраженности повреждения канальцев почек.

Дополнительную роль в ренопротективных эффектах ривароксабана могут играть его антиатеросклеротический потенциал и благоприятное влияние на функцию эндотелия, ведь ОПП (прежде всего на уровне клубочка) в своем инициальном звене имеет повреждение микроциркуляторного русла почек [30, 38, 43, 44]. Как уже отмечалось, фактор Ха взаимодействует с PAR-1 и PAR-2, и повышение экспрессии именно этих типов рецепторов отмечается в очагах поражения эндотелия сосудов, в том числе атеросклеротического генеза [30]. Помимо гемостатического эффекта фактор Ха ассоциируется с такими типовыми патофизиологическими состояниями, как воспаление, фиброз тканей и ремоделирование сосудистого русла, участвует в реализации сигнальных путей при воспалении, а также повышает экспрессию молекул клеточной адгезии и провоспалительных цитокинов (прежде всего интерлейкина 1-бета и фактора некроза опухоли альфа) [30]. Более того, фактор Ха стимулирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов (представляющих собой компонент атеросклеротических бляшек) посредством активации PAR2, изменяя тем самым состав и процесс аккумуляции экстрацеллюлярного матрикса [30]. О важной роли PAR2 в генезе воспаления свидетельствует тот факт, что, согласно экспериментальным данным, снижение их экспрессии ведет к уменьшению выраженности воспалительных изменений, а индукция окислительного стресса, наоборот, увеличивает количество функционирующих PAR2 [45–47].

В контексте указанных патофизиологических взаимосвязей между Ха фактором свертывания и поражением сосудистого русла необходимо отметить, что ривароксабан как прямой ингибитор последнего доказал свои ангиопротективные эффекты, опосредованные PAR2 (в том числе на уровне почек), в ряде исследований:

- ✓ уменьшал выраженность повреждения почек у пациентов с артериальной гипертензией [37];
- ✓ улучшал функцию эндотелия по данным эндотелий-зависимой вазодилатации в условиях экспериментально индуцированного сахарным диабетом [38];
- ✓ замедлял прогрессирование атеросклероза, снижал скорость накопления липидов в сосудистой стенке и повышал стабильность атеросклеротических бляшек за счет подавления провоспалительной активности макрофагов (пенистых клеток) и супрессии матриксной металлопротеиназы 9 [43];

✓ подавлял образование неоинтимы при моделировании механического повреждения эндотелия [44]. В исследовании X. Yao и соавт. [37] среди ингибиторов Ха фактора свертывания в сравнении с варфарином только ривароксабан (но не аписабан) снижал риск развития ОПП и удвоения уровня креатинина крови, а также замедлял прогрессивное уменьшение СКФ. Подобные ренопротективные эффекты ривароксабана, вероятно, отчасти отражают способность препарата снижать в целом сердечно-сосудистый риск, которая не доказана на сегодняшний день у других ПОАК [48, 49].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies, COMPASS) [48, 49] изучали преимущества добавления ривароксабана к терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. В исследовании COMPASS ривароксабан обеспечивал снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инсульта и инфаркта миокарда на 24%. Не исключено, что такое выраженное положительное влияние препарата в виде снижения сердечно-сосудистого и почечного риска может быть связано с его дополнительными плейотропными эффектами, особенностями модулирования активности PAR2-рецепторов, отличными от таковых аписабана, а также потенциальными различиями в иммуногенности молекул препаратов (возможно, более низкой у ривароксабана), поскольку в генезе ОПП ведущую роль нередко играют иммунологические механизмы. Но, безусловно, все указанные предположения требуют изучения в рамках специально спланированных крупномасштабных исследований.

Следует отметить, что ривароксабан (препарат Ксарелто®) доказал эффективность и в замедлении темпов прогрессирования ХБП [34, 50]. Необходимо подчеркнуть удобство его применения у пациентов с данным заболеванием. Основным критерием выбора дозы Ксарелто® при ФП является клиренс креатинина: при значении данного показателя ≥ 50 мл/мин доза препарата составляет 20 мг один раз в сутки, при клиренсе креатинина в диапазоне 15–49 мл/мин препарат применяется в дозе 15 мг один раз в сутки. При повышении клиренса креатинина от < 50 мл/мин до ≥ 50 мл/мин дозу Ксарелто® увеличивают до 20 мг один раз в сутки. У пациентов с ФП, перенесших чрескожное коронарное вмешательство со стентированием коронарных артерий, Ксарелто® в составе двойной терапии с ингибитором рецепторов P2Y12 используется в уменьшенной до 15 мг один раз в сутки дозе при клиренсе креатинина ≥ 50 мл/мин и уменьшенной до 10 мг один раз в сутки дозе при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин. По истечении 12 месяцев после вмешательства ингибитор рецепторов P2Y12 отменяют и дозу Ксарелто® увеличивают до стандартной (в соответствии с клиренсом креатинина). ☺

Литература

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения. М., 2014.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2 (1): 1–126.
3. Ghane S.F., Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J. Renal Inj. Prev.* 2015; 4 (3): 57–60.
4. Sales G., Foresto R. Drug-induced nephrotoxicity. *Assoc. Med. Bras.* 2020; 66 (1): 82–90.
5. Kaufman J., Dhakal M., Patel B., Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1991; 17 (2): 191–198.
6. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (5): 930–936.
7. Schetz M., Dasta J., Goldstein S., Golper T. Drug induced acute kidney injury. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2005; 11 (6): 555–565.
8. Ali T., Khan I., Simpson W., et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18 (4): 1292–1298.
9. Wang H.E., Muntner P., Chertow G.M., et al. Kidney injury and mortality in hospitalized patients. *Am. J. Nephrol.* 2012; 35 (4): 349–355.
10. Thakar C.V., Christianson A., Freyberg R., et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (9): 2552–1558.
11. Смирнов А.В., Румянцев А.И. Острое повреждение почек. Ч. I. *Нефрология.* 2020; 24 (1): 67–95.
12. Kane-Gill S.L., Goldstein S.L. Drug-induced acute kidney injury: a focus on risk assessment for prevention. *Crit. Care Clin.* 2015; 31 (4): 675–684.
13. Ympa Y.P., Sakr Y., Reinhart K., Vincent J.L. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am. J. Med.* 2005; 118 (8): 827–832.
14. Gruberg L., Weissman N.J., Pichard A.D., et al. Impact of renal function on morbidity and mortality after percutaneous aortocoronary saphenous vein graft intervention. *Am. Heart J.* 2003; 145 (3): 529–534.
15. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R., et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005; 294 (7): 813–818.
16. Anathhanam S., Lewington A.J. Acute kidney injury. *J. R. Coll. Physicians Edinb.* 2013; 43 (4): 323–328.
17. Tisdale J.E., Miller D.A. Drug induced diseases: prevention, detection, and management. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2018.
18. Izzedine H., Perazella M.A. Anticancer drug-induced acute kidney injury. *Kidney Int. Rep.* 2017; 2 (4): 504–514.
19. Mehta R.L., Awdishu L., Davenport A., et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88 (2): 226–234.
20. Perazella M.A. Update on the renal effects of anticancer agents. *J. Onco-Nephrology.* 2017; 1 (3): 170–178.
21. Finkel K., Perazella M., Cohen E. Chemotherapy and radiation related kidney diseases. *Onco-Nephrology.* 2019; 4: 127–196.
22. Paller M.S. Drug-induced nephropathies. *Med. Clin. North Am.* 1990; 74 (4): 909–917.
23. Jackson B., Matthews P.G., McGrath B.P., et al. Angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension: frequency of reversible renal failure. *Lancet.* 1984; 1 (8370): 225–226.
24. Mason N.A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and renal function. *Ann. Pharmacother.* 1990; 24 (5): 496–505.
25. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Andersson U., et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2016; 1 (4): 451–460.
26. Fordyce C.B., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y., et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF. *Circulation.* 2016; 134 (1): 37–47.
27. Brodsky S., Eikelboom J., Hebert L.A. Anticoagulant-related nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29 (12): 2787–2793.
28. Böhm M., Ezekowitz M.D., Connolly S.J., et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (23): 2481–2493.
29. Coleman C.I., Kreutz R., Sood N., et al. Rivaroxaban's impact on renal decline in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a US MarketScan Claims Database Analysis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2019; 25: 1076029619868535.
30. Han K.H., O'Neill W.C. Increased peripheral arterial calcification in patients receiving warfarin. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (1): e002665.
31. Van Gorp R.H., Schurgers L.J. New insights into the pros and cons of the clinical use of vitamin K antagonists (VKAs) versus direct oral anticoagulants (DOACs). *Nutrients.* 2015; 7 (11): 9538–9557.
32. Rennenberg R.J., van Varik B.J., Schurgers L.J., et al. Chronic coumarin treatment is associated with increased extracoronary arterial calcification in humans. *Blood.* 2010; 115 (24): 5121–5123.

33. Chan Y.H., Yeh Y.H., Hsieh M.Y., et al. The risk of acute kidney injury in Asians treated with apixaban, rivaroxaban, dabigatran, or warfarin for non-valvular atrial fibrillation: a nationwide cohort study in Taiwan. *Int. J. Cardiol.* 2018; 265: 83–89.
34. Tufano A., Coppola A., Contaldi P., et al. Oral anticoagulant drugs and the risk of osteoporosis: new anticoagulants better than old? *Semin. Thromb. Hemost.* 2015; 41 (4): 382–388.
35. Luo S., Derbas L.A., Wen Y., et al. Oral anticoagulants and relative risk of acute kidney injury in patients with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Am. Heart J. Plus: Cardiol. Res. Pract.* 2022; 15: 100132.
36. Lee W.C., Lee P.W., Wu P.J., et al. The impact on renal function after long-term use of anticoagulants in atrial fibrillation patients. *Thromb. J.* 2021; 19 (1): 98.
37. Yao X., Tangri N., Gersh B.J., et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70 (21): 2621–2632.
38. Ichikawa H., Shimada M., Narita M., et al. Rivaroxaban, a direct factor Xa inhibitor, ameliorates hypertensive renal damage through inhibition of the inflammatory response mediated by protease-activated receptor pathway. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8 (8): e012195.
39. Pham P.T., Fukuda D., Yagi S., et al. Rivaroxaban, a specific FXa inhibitor, improved endothelium-dependent relaxation of aortic segments in diabetic mice. *Sci. Rep.* 2019; 9: 11206.
40. Madhusudhan T., Kerlin B.A., Isermann B. The emerging role of coagulation proteases in kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016; 12 (2): 94–109.
41. Nomura K., Liu N., Nagai K., et al. Roles of coagulation pathway and factor Xa in rat mesangioproliferative glomerulonephritis. *Lab. Invest.* 2007; 87 (2): 150–160.
42. Tanaka M., Arai H., Liu N., et al. Role of coagulation factor Xa and protease-activated receptor 2 in human mesangial cell proliferation. *Kidney Int.* 2005; 67 (6): 2123–2133.
43. Vesey D.A., Cheung C.W., Kruger W.A., et al. Thrombin stimulates proinflammatory and proliferative responses in primary cultures of human proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2005; 67 (4): 1315–1329.
44. Hara T., Fukuda D., Tanaka K., et al. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2015; 242 (2): 639–646.
45. Hara T., Fukuda D., Tanaka K., et al. Inhibition of activated factor X by rivaroxaban attenuates neointima formation after wire-mediated vascular injury. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 820: 222–228.
46. Ferrell W.R., Lockhart J.C., Kelso E.B., et al. Essential role for proteinase-activated receptor-2 in arthritis. *J. Clin. Investig.* 2003; 111 (1): 35–41.
47. Aman M., Hirano M., Kanaide H., Hirano K. Upregulation of proteinase-activated receptor-2 and increased response to trypsin in endothelial cells after exposure to oxidative stress in rat aortas. *J. Vasc. Res.* 2010; 47 (6): 494–506.
48. Cicala C., Pinto A., Bucci M., et al. Protease-activated receptor-2 involvement in hypotension in normal and endotoxemic rats in vivo. *Circulation.* 1999; 99 (19): 2590–2597.
49. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al. COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (14): 1319–1330.
50. Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial. *Can. J. Cardiol.* 2017; 33 (8): 1027–1035.

Oral Anticoagulants and Acute Kidney Injury: How to Reduce Risks

N.A. Shatalova¹, Yu.A. Isaakyan², S.V. Batyukina¹, M.V. Klepikova, PhD¹, A.I. Kochetkov, PhD¹, O.D. Ostroumova, PhD, Prof.^{1,2}

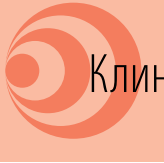
¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² I.M. Sechenov First Moscow Medical State University

Contact person: Olga D. Ostroumova, ostroumova.olga@mail.ru

Acute kidney injury (AKI) is a life-threatening event and represents the rapid development of organ dysfunction. There are many reasons that can cause this dangerous condition, including taking oral anticoagulants. Oral anticoagulants are a group of drugs that prevent thrombotic events, and are widely used in therapeutic practice. Rational use of anticoagulants in patients can reduce the risk of AKI and in some cases even have a nephroprotective effect.

Key words: acute kidney injury, oral anticoagulants, vitamin K antagonists, warfarin, new oral anticoagulants, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, protease-activated receptors, nephroprotection



¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

² Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»

Эффективность триметазидина в качестве монотерапии при стабильной ишемической болезни сердца

О.А. Полякова, к.м.н.¹, А.И. Кочетков, к.м.н.¹, Е.В. Миронова, к.м.н.²,
О.Д. Остроумова, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Ольга Александровна Полякова, docpolyakova.olga@gmail.com

Для цитирования: Полякова О.А., Кочетков А.И., Миронова Е.В., Остроумова О.Д. Эффективность триметазидина в качестве монотерапии при стабильной ишемической болезни сердца. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (40): 28–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-40-28-34

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ведущая причина смерти и инвалидизации взрослого населения в мире. Ключевую позицию в структуре причин смерти от ССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), самой часто встречающейся формой которой является стабильная стенокардия. Целями лечения пациентов с хронической стенокардией должны быть облегчение симптомов и снижение уровня смертности. Это позволит больным чувствовать себя лучше и жить дольше. Традиционный гемодинамический подход к лечению ИБС основан на том, что увеличение подачи кислорода и снижение потребности кардиомиоцитов в кислороде улучшают симптомы. Однако данные клинических исследований демонстрируют, что около трети пациентов, несмотря на проводимую антиангинальную терапию, продолжают испытывать ангинозные боли. Традиционная тактика ведения пациентов со стабильной стенокардией, как правило, предусматривает использование препаратов, влияющих на параметры кровообращения (частоту сердечных сокращений, уровень артериального давления). Тем не менее существует группа метаболически активных агентов, проявляющих антиишемический эффект за счет совершенно других, не гемодинамических механизмов. В статье представлен клинический случай, демонстрирующий эффективность монотерапии триметазидином при стабильной ИБС, когда применение препаратов первой линии (бета-блокаторов, антагонистов кальция и нитратов) не представляется возможным. Триметазидин модулирует метаболизм сердца без изменения гемодинамических функций, поэтому его использование в данной клинической ситуации оптимально. Он благотворно влияет на воспалительный профиль и функцию эндотелия и демонстрирует различные преимущества за счет уменьшения количества и интенсивности приступов стенокардии и улучшения клинических признаков и симптомов ишемии миокарда в монорежиме, а также в комбинации с другими антиангинальными средствами. Модуляторы сердечного метаболизма открывают путь к более глубокому пониманию ИБС и ее общих клинических проявлений как энергетического расстройства, а не только дисбаланса между потребностью и поставкой кислорода и метаболитов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, антиангинальная терапия, антиангинальные препараты, триметазидин

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в основном ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются ведущей причиной смерти и инвалидизации взрослого населения в мире. По обновленным данным исследования глобального бремени болезней (GBD, Global Burden of Disease

Study 2019), включавшего информацию из 204 стран, число смертей от ССЗ за последние 30 лет увеличилось с 12,1 до 18,6 млн [1]. Разработанный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) показатель количества лет жизни с поправкой на инвалидность – DALY (disability-adjusted life years) за указанный период



удвоился – с 17,7 до 34,4 млн. При этом одной из основных причин DALY в глобальном масштабе является ИБС [1, 2]. В Российской Федерации за 2018 г. смертность от ИБС составила 308,7 на 100 тыс. населения [3]. К самой многочисленной группе пациентов с ИБС относятся больные со стабильной стенокардией, ежегодный показатель смертности среди которых по-прежнему составляет 2–3%, что в два раза превышает аналогичный показатель у пациентов без ИБС [4]. В данном аспекте улучшение тактики лечения пациентов со стабильной стенокардией остается одной из приоритетных задач общественного здравоохранения. Между тем, несмотря на успехи медикаментозной терапии данного заболевания, почти треть пациентов, принимающих антиангинальные препараты, продолжают испытывать симптомы стенокардии, существенно снижающие качество жизни [5]. Не случайно в последних клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома (2019) [6] и рекомендациях Минздрава России по стабильной ИБС (2020) [4] сказано, что медикаментозное лечение стабильной ИБС преследует две основные цели: минимизирование и купирование симптомов и улучшение прогноза за счет снижения риска смерти и нефатального инфаркта миокарда.

Безусловно, для оптимального лечения необходимо глубокое понимание патофизиологии стабильной ИБС, поскольку механизмы, усугубляющие ишемию миокарда, могут варьироваться от пациента к пациенту [5]. Ранее считалось, что ишемия миокарда – прямое следствие только дисбаланса между потреблением и поставкой кислорода и метаболитов [7]. Тем не менее традиционный гемодинамический подход к терапии ИБС не привел к ожидаемому увеличению выживаемости, предотвращению развития симптомов стенокардии и повышению качества жизни пациентов. Обычно большим со стабильной стенокардией назначают два-три антиангинальных препарата, таких как нитраты, бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов. Но поскольку эти агенты влияют на гемодинамику, сочетание нескольких лекарственных средств сопряжено с увеличением риска развития побочных эффектов [8]. Кроме того, при регулярном приеме нитратов может развиваться толерантность. Следовательно, в таких случаях необходимо менять фармакологический подход, отдавая предпочтение альтернативным и в то же время эффективным методам лечения. В связи с этим медикаментозная терапия стабильной стенокардии предполагает применение препаратов, влияющих не только на улучшение кровотока и гемодинамики, но и на метаболические пути развития ишемии.

Действительно, в клинической практике врач нередко сталкивается с ситуацией, требующей индивидуального подхода к пациенту со стабильной стенокардией. Поэтому следовать традиционному алгоритму подбора антиангинальной терапии не всегда удается. В качестве примера приводим историю болезни 63-летней пациентки со стенокардией напряжения II функционального класса (ФК). В этом случае лечебный эффект был достигнут при назначении монотерапии триметазидином 70 мг (Депренорм® ОД, ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия).

Клинический случай

Большая Д., 63 года, пенсионерка. Жалобы на момент обращения на общую слабость, неприятные (жгучие) боли за грудиной при физической нагрузке средней интенсивности (ходьба в быстром темпе, подъем по лестнице на третий этаж) и выраженном психоэмоциональном напряжении, продолжающиеся не более пяти минут и проходящие в состоянии покоя.

Анамнез болезни. Пациентка считает себя больной последние один-два года, когда впервые стала отмечать боли в области сердца, купирующиеся в течение нескольких минут в состоянии покоя, снижение толерантности к физической нагрузке (болевого синдром за грудиной при умеренной физической нагрузке). Наличие в анамнезе гипертонической болезни отрицает. По словам пациентки, на приеме у врача ранее уровень систолического артериального давления (АД) достигал 135 мм рт. ст., при этом привычное АД составляет 120–115/70 мм рт. ст., пульс в покое на протяжении многих лет – менее 60 ударов в минуту (в среднем, по данным дневника самоизмерения АД и пульса, – 50–55 ударов в минуту). Отмечается также выраженная реакция на психоэмоциональный стресс: возникновение давящей боли за грудиной, купируемой в покое, обычно после дыхательных практик. Наблюдается у кардиолога по месту жительства с диагнозом «ИБС: стенокардия напряжения II ФК». Рекомендованную лекарственную терапию принимала нерегулярно. Побочные эффекты возникали даже при использовании низких доз дигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов. Пациентка отмечала возникновение головокружения, отека голени и стоп, головных болей. Лечащим врачом препараты данного класса были отменены и заменены на органические нитраты длительного действия, в том числе моонитраты, характеризующиеся лучшей переносимостью по сравнению с динитратами. Однако через неделю приема они также были отменены из-за возникновения выраженной головной боли. Последние две недели лекарственные средства не принимает. В результате была направлена в поликлиническое отделение Центральной клинической больницы «РЖД-Медицина» для дообследования и лечения.

Анамнез жизни. В детском возрасте перенесла корь, ветрянку, оспу, во взрослом возрасте – хронический гастрит, не ассоциированный с *Helicobacter pylori*, последнее обострение – более пяти лет назад. Наблюдается у гастроэнтеролога, соблюдает диету, при проведении плановой фиброгастроуденоскопии (три года назад) патологии не выявлено. Последние семь лет беспокоят боли в спине, в области крупных суставов. Наблюдается у невропатолога (проходила курс лечения на аппарате «АЛМАГ» – десять сеансов, принимала местно нестероидные противовоспалительные препараты с положительным эффектом), специалиста по остеопорозу (последний курс лечения препаратами кальция и витамина D₃ – полгода назад; денситометрия в начале 2018 г. – выписка не предоставлена). Осмотрена гинекологом две недели назад, выявлена сухость влагалища, назначена терапия. Гинекологический анамнез: две беременности, один аборт, одни роды, климакс с 56 лет,



заместительную гормональную терапию не получала; четыре месяца назад выполнена маммография – со слов пациентки, без патологии. Острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, вирусные гепатиты, ВИЧ, туберкулез отрицает. Травм и операций не было. Аллергологический анамнез не отягощен. Курит около семи лет – полпачки сигарет в день (индекс курения – 3,5 пачка/лет), алкоголем не злоупотребляет. Профессиональные вредности отрицает, работала заместителем начальника региональной службы. Наследственность не отягощена.

Объективный статус в момент обращения. Состояние удовлетворительное. Рост – 170 см, вес – 68 кг, индекс массы тела – 23,5 кг/м², окружность талии – 82 см. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы и слизистые оболочки физиологической окраски, влажности, не изменены, высыпаний нет. Отеков нет. Форма грудной клетки правильная, частота дыхательных движений – 18 в минуту, перкуторный звук над легкими ясный легочный, при аускультации – дыхание с жестким оттенком, хрипов нет. Пульс – 50 ударов в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД в положении сидя: правая рука – 120/80 мм рт. ст., левая рука – 117/77 мм рт. ст. Границы относительной сердечной тупости не расширены. При аускультации сердца тоны слегка приглушены, ритмичные. Пульсация тыльной артерии стопы сохранена с обеих сторон. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется, перкуторно вертикальный размер по правой среднеключичной линии – 10 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования:

- клинический анализ крови и общий анализ мочи: без отклонений от нормальных значений;
- биохимический анализ крови: общий белок – 76,7 г/л, общий билирубин – 17 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза – 16,5 ЕД/л, аспаргатаминотрансфераза – 19,5 ЕД/л, креатинин – 81,4 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ – 65 мл/мин/1,73 м²), мочевина – 4 ммоль/л, глюкоза – 4,7 ммоль/л, общий холестерин – 4,03 ммоль/л, триглицериды – 0,7 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 2,3 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,3 ммоль/л, натрий – 138,5 ммоль/л, калий – 4,55 ммоль/л, хлор – 104,5 ммоль/л;
- электрокардиограмма (ЭКГ в 12 отведениях): синусовая брадикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 52 удара в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца;
- суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру: синусовая брадикардия, средняя ЧСС – 56 ударов в минуту, максимальная ЧСС днем – 82 удара в минуту, ночью – 62 удара в минуту, минимальная ЧСС днем – 50 ударов в минуту, ночью – 48 ударов в минуту. Максимальное удлинение интервала PQ до 0,19 секунды на фоне минимальной ЧСС. Нарушений ритма и проводимости не выявлено. Диагностически значимой депрессии сегмента ST при данной ЧСС не обнаружено;

- эхокардиография (ЭхоКГ): правое предсердие, апикальная четырехкамерная позиция – 3,8 × 4,7 см. Правый желудочек, парастеральная позиция – 2,5 см, свободная стенка – 0,4 см. Левое предсердие, парастеральная позиция – 3,9 см, апикальная четырехкамерная позиция – 4,0 × 5,1 см. Конечно-систолический размер левого желудочка (ЛЖ) в парастеральной позиции – 2,7 см, конечно-диастолический размер – 4,4 см. Толщина межжелудочковой перегородки в парастеральной и четырехкамерной позициях – 0,9 см, задняя стенка ЛЖ – 0,8 см. Индекс массы миокарда ЛЖ – 67,9 г/м². Фракция выброса по Симпсону – 69%, конечно-систолический объем ЛЖ – 27 мл, конечно-диастолический объем – 85 мл, ударный объем – 58 мл. Аортальный клапан трехстворчатый, створки плотные, раскрытие створок – 1,9 см. Митральный клапан – створки плотные, движение противофазное, раскрытие створок – 2,8 см. Аорта – стенки плотные, диаметр корня – 3,0 см. Нижняя полая вена – 2,1 см, коллабирование больше 50%. Систолическое давление в легочной артерии – 21 мм рт. ст. При доплероэхокардиографии регургитация 1-й степени на митральном и трикуспидальном клапанах;

- тредмил-тест: проведен тест с дозированным ступенчатым возрастанием интенсивности ходьбы на бегущей дорожке по классическому протоколу BRUCE. Исследование проводилось в отсутствие антиангинальной терапии в течение двух недель. Исходно: на ЭКГ – синусовая брадикардия, средняя ЧСС – 53 в минуту, АД – 118/78 мм рт. ст. Достигнута нагрузка в 5,5 МЕТ (69%), на высоте нагрузки ЧСС – 83 в минуту (61% от субмаксимальной ЧСС, прогнозируемой для данной возрастной группы). АД при максимальной нагрузке – 140/80 мм рт. ст. Продолжительность нагрузки – 7 минут 20 секунд. При нагрузке зарегистрирована горизонтальная депрессия сегмента ST во II, III, aVF и левых грудных отведениях до 1,3 мм, нарушения ритма и проводимости не зафиксированы. На высоте нагрузки пациентка жаловалась на выраженную общую усталость, дискомфорт за грудиной без иррадиации. Восстановительный период – 12 минут 2 секунды, АД – 122/76 мм рт. ст. ЧСС – 58 ударов в минуту. Жалобы купировались самостоятельно. Заключение: проба сомнительная. Толерантность к нагрузке средняя. Реакция АД по нормотоническому типу. Нарушения ритма и проводимости не индуцированы (рис. 1).

На основании жалоб, анамнеза и данных лабораторно-инструментальных методов исследования был подтвержден диагноз ИБС: стенокардии напряжения II ФК. Из-за плохой переносимости дигидропиридиновых антагонистов кальция и нитратов, невозможности применения бета-блокаторов в связи с брадикардией было принято решение назначить пациентке метаболическую антишемическую терапию триметазидином (Депренорм® ОД, ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) в дозе 70 мг один раз в сутки утром. С целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений помимо антиангинальной терапии также были назначены антиагрегант (ацетилсалициловая кислота с гидроокисью магния) в дозе 75 мг один

раз в сутки вечером (КардиАСК® Магний, ЗАО «Канон-фарма продакшн», Россия) и аторвастатин в дозе 20 мг (Аторвастатин, ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) с дальнейшей титрацией.

Через две недели на контрольном визите пациентка отметила улучшение общего самочувствия, отсутствие ангинозных болей в области сердца при физической нагрузке и психоэмоциональном напряжении, повышение толерантности к физическим нагрузкам. Кроме того, однократный режим дозирования препарата Депренорм® ОД способствовал повышению приверженности пациентки постоянному приему антиангинальной терапии. При объективном осмотре АД – 120/80 мм рт. ст., пульс ритмичный с частотой 57 ударов в минуту. На ЭКГ и ЭхоКГ в динамике – без значимых изменений. При контрольном тредмил-тесте, выполненном по протоколу BRUCE: исходно на ЭКГ синусовая брадикардия с частотой ритма 57 ударов в минуту, АД – 115/75 мм рт. ст. Максимальная мощность нагрузки – 7,0 МЕТ. Продолжительность нагрузки – 7 минут 50 секунд. Максимально выполненная нагрузка – 8,9 МЕТ (127%), на высоте нагрузки ЧСС – 120 в минуту. АД при максимальной нагрузке – 142/80 мм рт. ст. Во время нагрузки пациентка жалоб не предъявляла. При ЧСС выше 110 ударов в минуту в левых грудных отведениях зарегистрирована косовосходящая депрессия сегмента ST до 0,3 мм, нарушения ритма и проводимости не зафиксированы. Восстановительный период длился 11 минут 40 секунд. За это время пациентка жалоб не предъявляла, АД – 120/78 мм рт. ст., ЧСС – 61 удар в минуту. Заключение: проба отрицательная. Толерантность к нагрузке высокая. Реакция АД по нормотоническому типу. Нарушения ритма и проводимости не индуцированы (рис. 2). В связи с тем что на фоне лечения приступы ангинозных болей не рецидивировали, увеличилась толерантность к физической нагрузке, отмечалась положительная динамика по данным инструментального обследования, терапия хорошо переносилась, пациентке рекомендовали продолжать прием триметазида с контрольным проведением нагрузочного теста через три месяца.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность монотерапии триметазидином, на фоне которой была достигнута одна из двух основных целей лечения стабильной стенокардии – купировался болевой синдром, повысилось качество жизни пациентки.

Применение метаболической терапии при ишемии миокарда признано патогенетически обусловленным более 20 лет назад [9]. Во время легкой или умеренной ишемии миокарда кардиомиоциты для поддержания ионных градиентов и гомеостаза обмена кальция вырабатывают адекватное количество молекул аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) за счет ускорения поглощения глюкозы [8]. Однако при длительной и тяжелой ишемии, несмотря на высокую скорость образования лактата, миокард продолжает получать часть энергии за счет бета-окисления жирных кислот [10]. При таком переключении метаболических путей из-за конкурентного взаимодействия субстратов происходит ингибиро-

вание окисления глюкозы. Энергетически более выгодным способом производства молекул АТФ является полное окисление жирных кислот, но не глюкозы. Однако этот процесс требует более высокого потребления кислорода. В условиях ишемии, когда не происходит адекватного поступления кислорода к кардиомиоцитам, окисление жирных кислот способствует не только снижению синтеза молекул энергии, но и накоплению недоокисленных продуктов обмена веществ и активных форм кислорода, еще больше угнетающих работу митохондриальной

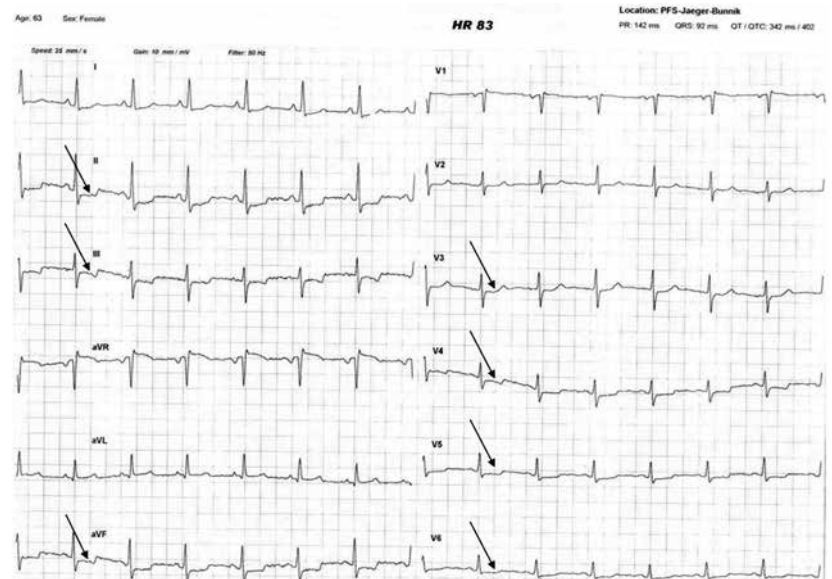


Рис. 1. Результат тредмил-теста больной Д. 63 лет (стрелками показана горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V3–V6 (максимально до 1,3 мм) на высоте нагрузки)

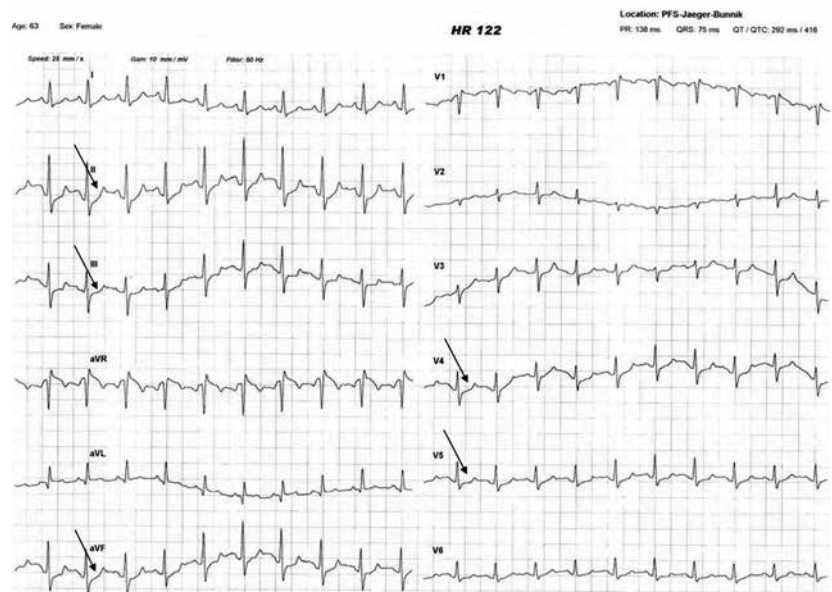


Рис. 2. Результат тредмил-теста больной Д. 63 лет на фоне терапии триметазидином – Депренорм® ОД один раз в сутки утром (стрелками показана косовосходящая депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF и V4–V5 (максимально до 0,4 мм) на высоте нагрузки; по сравнению с исходным результатом тредмил-теста – положительная динамика)



дыхательной цепи [7]. Эти метаболические изменения приводят к сократительной недостаточности и электрической нестабильности сердечной мышцы, усугубляя тем самым ишемию и провоцируя нарушения сердечного ритма. Стратегии медикаментозного влияния на модуляцию метаболизма энергетических субстратов направлены либо на стимуляцию окисления глюкозы, либо на ингибирование окисления жирных кислот [11]. Последнее достигается за счет прямого блокирования ферментов, участвующих в бета-окислении.

Триметазидин является первым препаратом в классе метаболической защиты ишемического миокарда [12]. Эффект триметазида основан на ингибировании фермента, катализирующего терминальную реакцию бета-окисления жирных кислот, – длинноцепочечный 3-кетоацилкофермент А тиолазу (3-KAT), за счет чего происходит смещение метаболизма сердечной энергии с окисления жирных кислот на окисление глюкозы [13]. Эти метаболические изменения подтверждены в клинических условиях: триметазидин действительно повышает уровни высокоэнергетических фосфатов в миокарде у пациентов с сердечной недостаточностью [14].

Согласно данным метаанализа 23 рандомизированных исследований, триметазидин улучшает симптомы стенокардии по сравнению с плацебо или другими антиангинальными препаратами [15].

Кокрейновский метаанализ показал, что антиангинальные эффекты данного препарата сопоставимы с эффектами других антиангинальных средств [16].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании TRIMetazidine in POland (TRIMPOL) II [17], в котором участвовали 426 пациентов со стабильной стенокардией, оценивали противоишемическую эффективность и переносимость триметазида в дозе 20 мг три раза в день в комбинации с метопрололом в дозе 50 мг два раза в день. В результате через 12 недель применения комбинации метаболического агента с бета-блокатором отмечались значимое сокращение времени до депрессии сегмента ST на 1 мм при проведении тредмил-теста, улучшение толерантности к физической нагрузке, уменьшение частоты приступов стенокардии по сравнению с приемом метопролола и плацебо. Аналогичная эффективность наблюдалась и в подгруппе пациентов с рецидивирующей стенокардией, которым была выполнена реваскуляризация: время до депрессии сегмента ST увеличилось (более 80 секунд) по сравнению с группой плацебо ($p < 0,01$). Такой же значимый результат отмечался и в отношении времени продолжительности нагрузки ($p = 0,03$). Среднее количество приступов стенокардии в неделю у пациентов, получавших триметазидин, снизилось по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо ($p < 0,01$) [17].

A.P. Michaelides и соавт. в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании с участием пациентов со стенокардией, у которых были симптомы, несмотря на прием пропранолола, продемонстрировали, что добавление триметазида снижает в два раза среднее количество приступов стенокардии по сравнению с добавлением изосорбида динитрата [18].

В исследовании VASCO-angina study оценивали эффективность влияния триметазида на функциональную способность 1962 пациентов в возрасте старше 50 лет с симптомами стабильной стенокардии напряжения [19]. Исследователи изучали не только антиангинальную способность триметазида, но и безопасность стандартных и высоких доз с модифицированным высвобождением (70 и 140 мг в день) у бессимптомных и симптомных лиц, получавших фоновое лечение атенололом. В результате переносимость физической нагрузки в группе пациентов, принимавших триметазидин, была статистически значимо выше, чем в группе плацебо ($p = 0,004$). Таким образом, исследование VASCO-angina подтвердило эффективность и переносимость стандартных и высоких доз триметазида у пациентов с хронической стабильной стенокардией, получавших фоновые бета-адреноблокаторы [19].

Кроме того, в метаанализе 218 исследований с участием 19 028 пациентов также показано улучшение толерантности к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией (по данным стресс-теста): +46 секунд (95% доверительный интервал (ДИ) 28–66) для общей продолжительности нагрузки, +55 секунд (95% ДИ 35–77) для депрессии сегмента ST на 1 мм и +54 секунды (95% ДИ 24–84) для времени до начала стенокардии в пользу триметазида [20].

В исследовании, выполненном научными сотрудниками медицинского университета им. И.И. Мечникова, трехмесячная терапия триметазидином (35 мг два раза в день) у пациентов с микрососудистой стенокардией ассоциировалась с лучшим контролем симптомов стенокардии по сравнению с традиционной терапией (бета-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов, статины, антиагреганты, нитраты длительного действия) [21]. Более того, наблюдалось улучшение функции эндотелия и перфузии миокарда [21]. Особенность данного метаболического агента заключается в том, что все эти эффекты происходят без какого-либо обнаруживаемого хронотропного или вазомоторного эффекта.

Метаанализ 17 исследований, проведенный D. Gao и соавт. [22], показал значительный защитный эффект триметазида в отношении общей смертности, сердечно-сосудистых событий и госпитализации. Кроме того, исследователи сообщают о некоторых противовоспалительных и кардиопротективных свойствах триметазида: ослабляя активацию нейтрофилов, он защищает постишемическое сердце от повреждения, опосредованного нейтрофилами [23].

Заключение

Уникальность данного клинического случая состоит в том, что из-за устойчивой брадикардии, отека синдрома на фоне приема дигидропиридиновых антагонистов кальция не представлялось возможным назначить пациентке первую линию антиангинальной терапии, предусматривающую, в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России по стабильной ИБС (2020) [4], применение бета-адреноблокаторов и/или блокаторов кальциевых каналов. Последующая лечебная тактика при низкой ЧСС (менее 60 ударов в минуту) подразумевала назначение препаратов второй линии из группы



антигипоксантов/антиоксидантов или органических нитратов [4]. Однако их использование также оказалось невозможным из-за развития частого для них побочного эффекта – «нитратной» головной боли. В результате препаратом выбора стал триметазидин, который, согласно рекомендациям по лечению стабильной ИБС, относится к препаратам второй линии терапии стабильной ИБС [4] и эффективен в отношении улучшения общего самочувствия, купирования приступов ангинозных болей и увеличения толерантности к физической нагрузке.

В клиническом случае описан позитивный клинический эффект препарата триметазида – Депренорм® ОД (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия). Согласно позиции ВОЗ и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, препараты, прошедшие исследования на биоэквивалентность и терапевтическую эквивалентность оригинальным препаратам, можно применять в клинической практике вместо оригинальных. Такие лекарственные средства являются взаимозаменяемыми [24, 25]. Препарат Депренорм® ОД имеет доказанную биоэквивалентность оригинальному препарату триметазида [26]. Кроме того, в российском многоцентровом открытом рандомизированном исследовании КАРДИОКАНОН [26] с участием 120 пациентов со стабильной стенокардией II–III ФК в двух параллельных группах эффекты препарата Депренорм® ОД были сопоставимы с эффектами оригинальных препаратов: в обеих группах зафиксированы сопоставимое снижение уровня систолического и диастолического АД ($p = 0,22$ и $p = 0,10$ соответственно), ЧСС ($p = 0,22$), уровня холестерина липопротеинов низкой плотности ($p = 0,21$),

липопротеинов высокой плотности ($p = 0,15$), общего холестерина ($p = 0,07$), уменьшение частоты приступов стенокардии в неделю ($p = 0,06$) и количества принятых таблеток нитроглицерина в неделю для купирования ангинозных болей ($p = 0,06$) [26].

Использование триметазида при стабильной стенокардии нашло отражение в последних российских и европейских клинических рекомендациях [4, 6]. В них сказано, что триметазидин следует добавлять к терапии препаратами первой линии в случае их недостаточной эффективности, а также рассматривать в качестве препарата выбора для снижения частоты ангинозных приступов и улучшения толерантности к физической нагрузке у пациентов, которые имеют противопоказания или у которых симптомы неадекватно контролируются бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов и нитратами длительного действия либо на фоне терапии указанными лекарственными средствами у них появляются нежелательные реакции, требующие снижения дозы или отмены препарата. Рекомендуется рассмотреть возможность более раннего назначения триметазида у пациентов с артериальной гипотензией и/или брадикардией из-за отсутствия у него гемодинамического эффекта [4, 6].

Таким образом, триметазидин является единственным метаболическим цитопротектором, эффективность которого подтверждена в экспериментальных и клинических исследованиях, его использование закреплено в рекомендациях. Исходя из этого, данный препарат следует активно включать в схемы лечения пациентов со стабильной ИБС. ☺

Статья подготовлена при поддержке компании ЗАО «Канонфарма продакшн».

Литература

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76 (25): 2982–3021.
2. Huang K.S., Guha-Sapir D., Tao Q.L., et al. Disability-Adjusted Life Years (DALYs) due to Ischemic Heart Disease (IHD) associated with natural disasters: a worldwide population-based ecological study. *Global Heart.* 2021; 16 (1): 30.
3. Здравоохранение в России 2019: статистический сборник. М.: Росстат, 2019.
4. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (11): 4076.
5. Balla C., Pavasini R., Ferrari R. Treatment of angina: where are we? *Cardiology.* 2018; 140 (1): 52–67.
6. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (3): 407–477.
7. Guarini G., Huqi A., Morrone D., et al. Trimetazidine and other metabolic modifiers. *Eur. Cardiol.* 2018; 13 (2): 104–111.
8. Dalal J.J., Mishra S. Modulation of myocardial energetics: an important category of agents in the multimodal treatment of coronary artery disease and heart failure. *Indian Heart J.* 2017; 69 (3): 393–401.
9. Opie L.H. Proof that glucose-insulin-potassium provides metabolic protection of ischaemic myocardium? *Lancet.* 1999; 353 (9155): 768–769.
10. Rosano G.M., Spoletini I., Vitale C. Evaluating the metabolic approach to treatment of diabetic coronary patients. *IJC Metabolic & Endocrine.* 2013; 1: 4–6.
11. Jaswal J.S., Keung W., Wang W., et al. Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation – a novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1813 (7): 1333–1350.
12. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol. Rev.* 2005; 85 (3): 1093–1129.
13. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ. Res.* 2000; 86 (5): 580–588.
14. Fragasso G., Perseghin G., De Cobelli F., et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (8): 942–948.



15. Peng S., Zhao M., Wan J., et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int. J. Cardiol.* 2014; 177 (3): 780–785.
16. Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. WITHDRAWN: trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 3(3): CD003614.
17. 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): 2267–2274.
18. Michaelides A.P., Spiropoulos K., Dimopoulos K., et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. *Clin. Drug Invest.* 1997; 13: 8–14.
19. Vitale C., Spoletini I., Malorni W., et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina – the VASCO-angina study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (2): 1078–1081.
20. Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko A., et al. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology.* 2011; 120 (2): 59–72.
21. Leonova I.A., Boldueva S., Zakharova O., et al. P887. Trimetazidine improves symptoms and reduces microvascular dysfunction in patients with microvascular angina. *Eur. Heart J.* 2017; 38 (suppl 1): 198.
22. Gao D., Ning N., Niu X., et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart.* 2011; 97 (4): 278–286.
23. 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): 271–278.
24. World Health Organization. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. WHO Technical Report Series № 1003, Annex 6. 2017. Accessed November 18, 2022 // digidocollections.net/medicinedocs/documents/s23245en/s23245en.pdf.
25. Food and Drug Administration. Orange book: approved drug products with therapeutic equivalence evaluations, 41st edition. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Office of Medical Products and Tobacco, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Generic Drugs and Office of Generic Drug Policy. 2021. Accessed November 18, 2022 // www.fda.gov/media/71474/download.
26. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2012; 8 (2): 179–184.

The Effectiveness of Trimetazidine as Monotherapy in the Stable Coronary Heart Disease

O.A. Polyakova, PhD¹, A.I. Kochetkov, PhD¹, E.V. Mironova, PhD², O.D. Ostroumova, PhD, Prof.¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Central Clinical Hospital 'Russian Railways-Medicine'

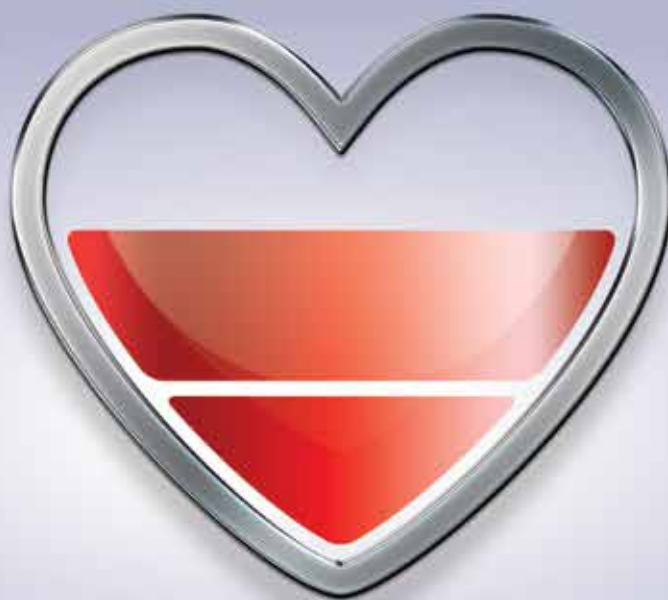
Contact person: Olga A. Polyakova, docpolyakova.olga@gmail.com

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death and disability of the adult population worldwide. The key position in the structure of causes of death from CVD is occupied by coronary heart disease, the most common form of which is stable angina pectoris. The goals of treating patients with chronic angina should focus on relieving symptoms and reducing the mortality rate so that the patient can feel better and live longer. The traditional hemodynamic approach to the treatment of coronary heart disease is based on the fact that an increase in the supply of oxygen and a decrease in the oxygen demand of cardiomyocytes will improve the symptoms. However, the data of clinical studies demonstrate that about a third of patients, despite the ongoing antianginal therapy, continue to experience anginal pain. The traditional approach to the treatment of stable angina pectoris mainly includes drugs that affect the parameters of blood circulation (heart rate, blood pressure level), but there is also a group of metabolically active agents that have an anti-ischemic effect due to completely different, non-hemodynamic mechanisms. The article presents a clinical case demonstrating the effectiveness of trimetazidine monotherapy in the treatment of stable coronary heart disease, provided that there is no possibility of using first-line drugs (beta-blockers, calcium antagonists and nitrates). Trimetazidine modulates the metabolism of the heart without changing hemodynamic functions, therefore it is an optimal option in this clinical situation. It has a beneficial effect on the inflammatory profile and endothelial function and demonstrates various advantages by reducing the number and intensity of angina attacks and improving the clinical signs and symptoms of myocardial ischemia with monotherapy, as well as in combination with other antianginal agents. Modulators of cardiac metabolism open the way to a deeper understanding of coronary heart disease and its general clinical manifestations as an energy disorder, and not just an imbalance between the need and supply of oxygen and metabolites.

Key words: coronary heart disease, stable angina, antianginal therapy, antianginal drugs, trimetazidine

Депренорм® ОД

Триметазидин



Добавьте энергии сердцу!



Первый отечественный триметазидин однократного применения¹: одна таблетка 70 мг - 1 раз в день



Значительно снижает частоту приступов стенокардии²



Повышает приверженность к терапии за счет удобства применения и доступной стоимости курсового лечения³



Способствует увеличению объема выполненной работы при проведении нагрузочного теста на 91% через 6 месяцев приема⁴

1. <https://grls.rosminzdrav.ru/> 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Депренорм® ОД таблеток с пролонгированным высвобождением 70мг, РУ ЛП-002091 от от 12.07.2018 (переоформление 25.07.2022), с учетом изменений 1-3. 3. По данным IQVIA за 9 мес. 2022г. 4. Симаков А.А., Панина М.И. Новые возможности лечения больных с ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией. Медицинский Совет. 2016;(19):6-11.

СПРАШИВАЙТЕ В АПТЕКАХ И НА ИНТЕРНЕТ-ПЛОЩАДКАХ

здравсити

apteka.ru

СБЕР
ЕАПТЕКА

Ютека

КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН
www.canonpharma.ru

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Оптимизация терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса: ваш ход!

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одно из наиболее распространенных осложнений заболеваний сердца, ассоциированных с повышенным риском смерти и снижением качества жизни. Половина пациентов с ХСН имеют сниженную фракцию выброса левого желудочка, что значительно ухудшает течение заболевания. В рамках Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2022» (раздел «Сердечная недостаточность – 2022») состоялся симпозиум, посвященный вопросам оптимизации терапии у пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса. Ведущие российские эксперты обсудили последние научные достижения и клинические подходы к профилактике и лечению ХСН, в частности кардио- и нефропротективные эффекты дапаглифлозина (Форсига®) в отношении течения заболевания у пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса.



Профессор, д.м.н.
С.Н. Терещенко

Как отметил руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, заведующий кафедрой кардиологии ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», д.м.н., профессор Сергей Николаевич ТЕРЕЩЕНКО, поиск эффективных методов профилактики и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) является важным шагом на пути к снижению показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Эволюция подходов к лечению сердечной недостаточности на фоне низкой фракции выброса: причины и следствие

На сегодняшний день ХСН остается серьезной проблемой общественного здравоохранения в мире. Сердечная недостаточность считается основной причиной госпитализации лиц с ССЗ и характеризуется высокой смертностью. Как известно, ХСН – естественный финал всех ССЗ. Пациент с сердечно-сосудистой патологией проходит путь от развития факторов риска сердечной недостаточности до кульминационной стадии возникновения симптоматической ХСН. При этом наличие ХСН на любом этапе считается фактором риска смерти. У пациента с ХСН по разным причинам (отсутствие терапии, инфекция, острый коронарный синдром и др.) в любой момент может произойти декомпенсация состояния и, как следствие, фатальный исход. Наиболее высокий риск смерти отмечается у больных с ХСН и различными желудочковыми нарушениями ритма. Пациенту, у которого на фоне оптимальной терапии не отмечается улучшения сократительной функции, нарастания

фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), необходима имплантация кардиовертера-дефибриллятора. При этом ухудшение сократительной функции ЛЖ впоследствии приводит к развитию так называемого кардиоренального синдрома с тяжелым нарушением работы почек. При каждой госпитализации по поводу острых симптомов ХСН наблюдается кратковременное улучшение, но пациент покидает стационар с еще более выраженным снижением функции сердца¹. Согласно статистическим данным, летальный исход в течение шести месяцев после выписки из стационара регистрируется у 15,2% пациентов. Повторная госпитализация в течение 30 дней и шести месяцев наблюдается в 10,9 и 27% случаев соответственно. Таким образом, каждая последующая госпитализация уменьшает продолжительность жизни пациента с ХСН². Средняя продолжительность жизни пациента с ХСН – пять лет, а выживаемость после госпитализации

¹ Gheorghide M., De Luca L., Fonarow G.C., et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. Am. J. Cardiol. 2005; 96 (6A): 11G–17G.

² Tung Y.-C., Chou S.-H., Liu K.-L., et al. Worse prognosis in heart failure patients with 30-day readmission. Acta Cardiol. Sin. 2016; 32 (6): 698–707.

в два раза ниже, чем у негоспитализированных больных³.

В данном аспекте роль своевременного назначения лекарственных препаратов с доказанным терапевтическим действием, способных повлиять на улучшение прогноза, переоценить сложно.

В отечественных клинических рекомендациях 2020 г. по ХСН сказано, что основными задачами терапии пациентов с ХСН являются устранение симптомов ХСН (одышка, отеки и др.), улучшение качества жизни, снижение количества госпитализаций и улучшение прогноза⁴.

Для достижения указанных целей применяют различные группы лекарственных средств, успешно прошедших клинические исследования. Среди них ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), диуретики. Долгое время стандартом лечения больных ХСН оставалась ступенчатая терапия блокаторами ренин-ангиотензиновой системы, БАБ и АМКР⁵. Однако в 2019 г. произошло эпохальное событие: в рандомизированном клиническом исследовании DAPA-HF на фоне применения препарата из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) дапаглифлозина у пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) отмечалось снижение риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшения течения сердечной недостаточности⁶.

С тех пор среди отечественных и международных специалистов не утихают дискуссии по поводу выбора схемы терапии ХСН. Однако еще в 2020 г. в российских клинических рекомендациях по ХСН была предложена оптимальная схема терапии для пациентов с ХСНнФВ ЛЖ. Ингибиторы АПФ/АРА/валсартан + сакубитрил, БАБ и АМКР рекомендованы в составе комбинированной терапии всем пациентам с симптоматической ХСН (функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) II–IV) и сниженной фракцией выброса ЛЖ < 40% для уменьшения частоты госпитализации из-за сердечной недостаточности и смерти. Пациентам с ХСНнФВ с сохраняющимися симптомами сердечной недостаточности, несмотря на указанную выше терапию, рекомендован препарат дапаглифлозин для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности⁴. В 2021 г. были опубликованы рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), в которых скорректированы методы ведения пациентов с ХСН. Эксперты отказались от ступенчатого подхода к назначению базовых препаратов. В отличие от рекомендаций 2016 г.⁵, по мнению экспертов, при ХСНнФВ следует назначить четырехкомпонентную схему, включающую ингибиторы АПФ/АРНИ, БАБ, АМКР и препарат из группы глифлозинов. При задержке жидкости назначают петлевой диуретик. Дальнейшая тактика ведения больных зависит от фракции выброса и продолжительности комплекса QRS⁷.

Таким образом, основой современной фармакотерапии пациентов с ХСНнФВ с целью уменьшения риска госпитализации и смерти является четырехкомпонентная схема лечения: иАПФ/АРНИ, БАБ, АМКР, иНГЛТ-2. Другие лекарственные средства – препараты железа, антикоагулянты, сердечные гликозиды используют в зависимости от клинического состояния пациента⁴.

Профессор С.Н. Терещенко подчеркнул необходимость назначения пациентам с ХСН оптимальной схемы терапии перед выпиской из стационара, поскольку в большинстве случаев в амбулаторных условиях она не назначается.

В 2022 г. американские кардиологические сообщества АНА/ACC/HFSA выпустили новую версию рекомендаций по лечению сердечной недостаточности, в которой также обозначили место препаратов класса иНГЛТ-2 в терапии ХСН. Класс иНГЛТ-2 рекомендован в качестве терапии первой линии пациентам с ХСНнФВ наряду с иАПФ/АРНИ, БАБ и АМКР (класс доказательности 1А). Терапию иНГЛТ-2 в качестве первой линии можно начинать одновременно с другими препаратами, без соблюдения какой-либо последовательности, терапия не должна откладываться⁸.

Кроме того, терапия ХСН на госпитальном этапе должна быть иницирована, продолжена и оптимизирована для улучшения прогноза пациента. По данным исследований, выписка из стационара без назначений терапии ассоциируется с вероятностью более 75% отсутствия начала необходимого лечения в течение од-

³ Taylor C.J., Ordóñez-Mena J.M., Roalfe A.K., et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: population based cohort study. *BMJ*. 2019; 364: l223.

⁴ Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4083.

⁵ Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D., 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 (27): 2129–2200.

⁶ McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381 (21): 1995–2008.

⁷ McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J*. 2021; 42 (36): 3599–3726.

⁸ Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2022; 79 (17): e263–e421.



ного года. Раннее начало эффективной терапии на госпитальном этапе связано с улучшением приверженности пациентов лечению⁹.

В настоящее время рассматривается несколько подходов к назначению четырехкомпонентной терапии ХСН. Так, рядом экспертов предлагается одновременная инициация терапии АРНИ, БАБ, АМКР в низких дозах и иНГЛТ-2 в стандартной дозе¹⁰.

В свою очередь J.V. McMurrey и M. Parker предложили другую последовательность: сначала препарат из класса БАБ с иНГЛТ-2, далее АРНИ, затем АМКР. Все три шага терапии выполняются в течение четырех недель с последующей титрацией до целевых доз¹¹.

Преимуществом дапаглифлозина перед препаратами других классов является отсутствие необходимости титровать дозу^{4,6}. Назначение пациентам с ХСНнФВ дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут способствует снижению риска сердечно-сосудистой смерти, ухудшения течения сердечной недостаточности (госпитализации по причине сердечной недостаточности или

неотложного обращения по причине сердечной недостаточности), улучшению клинических симптомов^{6,12}.

Итак, современная терапия ХСНнФВ (АРНИ + иНГЛТ-2 + АМКР + БАБ) может приводить к значительно более выраженному улучшению исходов по сравнению со стандартным лечением. Данные исследований последних лет свидетельствуют о том, что на фоне четырехкомпонентной терапии отмечается значительное снижение смертности и частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности, а также уменьшение смертности от любой причины¹³. Действительно, применение новой схемы четырехкомпонентной терапии стало существенным прорывом в лечении пациентов с ХСНнФВ. У них появилась возможность получить эффективное лечение, позволяющее не только повысить качество жизни, но и увеличить ее продолжительность. В исследовании J. Tromp и соавт. на фоне четырехкомпонентной терапии (АРНИ + БАБ + АМКР + иНГЛТ-2) у пациентов с ХСНнФВ в возрасте 50 лет про-

должительность жизни в среднем увеличилась на 7,9 года, в возрасте 60 лет – на 6,6 года, в возрасте 70 лет – на 5,4 года¹⁴.

В заключение профессор С.Н. Терещенко констатировал, что при назначении ступенчатой терапии достижение целевых доз каждого класса препаратов до начала лечения следующим лекарственным средством может потребовать шесть месяцев и более, чтобы назначить все рекомендованные препараты. Отсрочка на полгода недопустима, поскольку у пациентов просто нет столько времени. Кроме того, в клинических исследованиях доказано влияние каждого из основных препаратов для терапии ХСН на снижение заболеваемости и смертности в течение 30 дней после начала лечения. Именно поэтому пациентам с ХСНнФВ необходимо своевременно назначать эффективную четырехкомпонентную терапию, включая иНГЛТ-2, которая позволит устранить симптомы ХСН, замедлить прогрессирование болезни, улучшить качество жизни и прогноз, а также уменьшить частоту госпитализаций.



Профессор, д.м.н.
Н.Р. Хасанов

Выбор оптимальной терапии для пациента с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса: опорные точки

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор Нияз Рустемович ХАСАНОВ продолжил тему оптимальной терапии пациентов с ХСНнФВ. Он отметил, что наиболее частыми причинами развития ХСН являются артериаль-

ная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Причем в большинстве случаев у пациентов с ХСН имеют место оба заболевания.

На современном этапе среди приоритетных задач лечения пациентов с ХСН выделяют устранение симптомов сердечной недостаточности, улучшение качества жизни, снижение частоты госпитализаций, улучшение прогноза. Кроме того, перед врача-

⁹ Rao V.N., Murray E., Butler J., et al. In-hospital initiation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for heart failure with reduced ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021; 78 (20): 2004–2012.

¹⁰ Greene S.J., Butler J., Fonarow G.C. Simultaneous or rapid sequence initiation of quadruple medical therapy for heart failure—optimizing therapy with the need for speed. *JAMA Cardiol.* 2021; 6 (7): 743–744.

¹¹ McMurray J.J.V., Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction? A redefinition of evidence-based medicine. *Circulation.* 2021; 143 (9): 875–877.

¹² Kosiborod M.N., Jhund P.S., Docherty K.F., et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the dAPA-HF trial. *Circulation.* 2020; 141 (2): 90–99.

¹³ McMurray J.V., Packer M., Desai A.S., et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (11): 993–1004.

¹⁴ Tromp J., Ouwerkerk W., van Veldhuisen D.J., et al. A systematic review and network meta-analysis of pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2022; 10 (2): 73–84.

ми стоят реальные задачи по предотвращению развития симптомной ХСН (для I стадии ХСН) и замедлению прогрессирования заболевания путем защиты сердца и других органов-мишеней (мозг, почки, сосуды).

В последние годы в ряде исследований продемонстрирована эффективность четырехкомпонентной терапии (иАПФ + БАБ + АМКР + иНГЛТ-2) в первой линии лечения ХСНнФВ.

Как уже отмечалось, российские рекомендации по лечению ХСН 2020 г.⁴ стали передовыми в отношении включения иНГЛТ-2 (дапаглифлозин) в базовую схему лечения пациентов с ХСНнФВ с целью снижения частоты госпитализации по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти. Эффективность и безопасность дапаглифлозина в дозе 10 мг один раз в сутки при добавлении к стандартной терапии ХСНнФВ продемонстрированы в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании DAPA-HF⁶. В 2019 г. результаты этого исследования были представлены на Европейском конгрессе кардиологов, что в дальнейшем повлекло за собой глобальный пересмотр рекомендаций по лечению ХСН^{7,8}.

В исследовании участвовали 4744 пациента старше 18 лет с сахарным диабетом (СД) 2-го типа (45%) и без СД (55%). Кроме того, в исследование включали пациентов с симптоматической ХСН II–IV ФК, низкой ФВЛЖ $\leq 40\%$, которые получали стандартное фармакологическое лечение по поводу сердечной недостаточности. Критериями включения в исследование были:

- повышение концентрации NT-pro BNP (N-терминальная часть предшественника мозгового натрий-уретического пептида) ≥ 600 пг/мл (≥ 400 пг/мл в случае госпитализации в связи с сердечной недостаточностью в последние 12 месяцев) или ≥ 900 пг/мл у пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий;
- расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73 м².

Еще одно важное условие: отсутствие во время участия в исследовании состояния декомпенсации ХСН либо после последней декомпенсации прошло по крайней мере четыре недели.

В большинстве случаев пациенты с ХСН имели II–III ФК по NYHA. Средняя ФВЛЖ в группе дапаглифлозина составила 31%. Почти у половины больных в анамнезе были госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, более чем в половине случаев ишемической этиологии, высокий уровень концентрации NT-proBNP, что свидетельствовало о тяжелой стадии заболевания.

Первичной конечной точкой служили ухудшение течения ХСН (госпитализация в связи с сердечной недостаточностью или неотложное обращение по поводу СН) или сердечно-сосудистая смерть. Ключевой комбинированной вторичной точкой исследования являлась госпитализация по поводу СН или сердечно-сосудистая смерть. Дополнительные вторичные точки: общее количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (включая повторные) или сердечно-сосудистая смерть, изменение баллов по шкале общей оценки KCCQ от исходных значений к восьмому месяцу исследования, время до первого наступления любого из компонентов комбинированной конечной точки: ухудшение функции почек (стойкое снижение pСКФ на $\geq 50\%$, терминальная стадия почечной недостаточности, определяемая как постоянный (≥ 28 дней) уровень pСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², постоянный диализ или трансплантация почки) или смерть от заболевания почек, время до смерти от любых причин.

Диуретики получали в группе дапаглифлозина 93% пациентов, в группе плацебо – 94%, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (иАПФ, АРА, АРНИ) – 94 и 93%, БАБ – 96 и 96%, АМКР – 71 и 71% пациентов соответственно.

По словам профессора Н.Р. Хасанова, данные об использовании терапии в клинической практике разных стран расходятся с данными исследования DAPA-HF. В зависимости от причин, таких как приверженность терапии, доступность лекарственных средств, особенности терапевтических подходов к ведению пациентов с ХСН определенных врачей, частота назначения конкретных групп препаратов значительно варьируется. Данные регистров пациентов с ХСНнФВ свидетельствуют о репрезентативности популяции пациентов в исследовании DAPA-HF. Результаты исследования DAPA-HF продемонстрировали значимое снижение вероятности событий первичной конечной точки в группе пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с пациентами группы плацебо. Показано 26%-ное снижение риска (отношение риска (ОР) 0,74; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,65–0,85; $p = 0,00001$) ухудшения течения ХСН (госпитализация в связи с сердечной недостаточностью или неотложное обращение по поводу СН) или риска сердечно-сосудистой смерти. При этом показатель Number-Needed-to-Treat (NNT, количество пациентов, которое надо пролечить, чтобы избежать одной смерти или одной декомпенсации) составил всего 21. Риск ухудшения течения ХСН снизился на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,59–0,83; $p = 0,00003$), а риск сердечно-сосудистой смерти – на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,69–0,98; $p = 0,029$)⁶. Важно, что в ходе исследования не выявлено зависимости эффекта дапаглифлозина от наличия у пациента СД 2-го типа. Проведенный анализ продемонстрировал схожие показатели в отношении снижения риска смерти и ухудшения течения ХСН на фоне стандартной терапии с добавлением дапаглифлозина у пациентов как с СД 2-го типа, так и без него¹⁵. Преимущества дапаглифлози-

¹⁵ Petrie M.C., Verma S., Docherty K.F., et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. JAMA. 2020; 323 (14): 1353–1368.



на в отношении снижения риска сердечно-сосудистой смерти или ухудшения течения ХСН становились значимыми на 28-й день терапии^{6, 16}. Полученные данные подтверждают необходимость более раннего назначения дапаглифлозина пациентам с ХСНнФВ.

На фоне терапии дапаглифлозином отмечалось снижение риска смерти от любой причины (снижение относительного риска на 17%) (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97). При этом снижение показателей сердечно-сосудистой и общей смертности, риска декомпенсации ХСН не зависело от исходного уровня ФВЛЖ¹⁷.

На основании оценки с помощью Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) применение дапаглифлозина ассоциировалось с уменьшением симптомов ХСН у большинства больных по сравнению с плацебо, на фоне лечения дапаглифлозином пациенты отмечали улучшение качества жизни¹². В группе дапаглифлозина было меньше случаев достижения комбинированной вторичной конечной точки почечных исходов по сравнению с группой плацебо⁶.

Интересно, что положительный эффект дапаглифлозина на события

первичной конечной точки наблюдался устойчиво во всех подгруппах лечения и не зависел от приема АРНИ и других препаратов фоновой терапии СН. Преимущества препарата в отношении снижения риска сердечно-сосудистой смерти и ухудшения течения ХСН сохранялись независимо от приема диуретиков и их дозы¹⁸.

Эффекты дапаглифлозина объясняются особенностями класса иНГЛТ-2. Ингибиторы НГЛТ-2 снижают интерстициальный объем с минимальным изменением объема крови, тогда как петлевые диуретики уменьшают как интерстициальный, так и внутрисосудистый объем. Это дифференциальное регулирование объема иНГЛТ-2 может ограничивать рефлекторную нейрогуморальную стимуляцию, возникающую при снижении внутрисосудистого объема при использовании диуретиков.

В исследовании наглядно показано, что на фоне применения дапаглифлозина систолическое артериальное давление (САД) менялось незначительно и зависело от исходного уровня. Дапаглифлозин в равной степени снижал частоту событий первичной конечной точки независимо от исходного уровня САД¹⁹.

Расширенный анализ данных исследования продемонстрировал еще один интересный эффект дапаглифлозина: на фоне лечения препаратом отмечалось более выраженное снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН у пациентов с госпитализацией по причине декомпенсации ХСН менее 12 месяцев назад по сравнению с больными без госпитализации в анамнезе – 36 против 16% соответственно. Получается, что эффект дапаглифлозина наиболее выражен у пациентов с риском более тяжелого течения ХСН¹⁶. Исследователи отметили благоприятный профиль безопасности дапаглифлозина⁶.

Завершая выступление, профессор Н.Р. Хасанов отметил, что современная базовая терапия пациентов с ХСНнФВ включает четыре компонента – блокаторы РААС, БАБ, АМКР и иНГЛТ-2. Представитель класса иНГЛТ-2 дапаглифлозин рекомендовано назначать пациентам с ХСНнФВ как можно раньше. Эффективность дапаглифлозина не зависит от фоновой терапии сердечной недостаточности. «Безусловно, базовая четырехкомпонентная терапия, включающая дапаглифлозин, позволяет продлить жизнь пациентам с ХСНнФВ и улучшить ее качество», – подчеркнул докладчик.



Профессор, д.м.н.
С.В. Виллевалде

Дапаглифлозин в терапии коморбидного пациента с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса

Профессор, д.м.н., заведующая кафедрой кардиологии Института медицинского образования, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов ФГБУ «Национальный медицинский исследователь-

ский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург) Светлана Вадимовна ВИЛЛЕВАЛЬДЕ акцентировала внимание на вопросах применения дапаглифлозина у коморбидного пациента с ХСНнФВ. ХСН – возраст-ассоциированное состояние, поэтому большинство

¹⁶ Berg D.D., Jhund P.S., Docherty K.F., et al. Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2021; 6 (5): 499–507.

¹⁷ Dewan P., Solomon S.D., Jhund P.S., et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA-HF. *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22 (7): 1247–1258.

¹⁸ Docherty K.F., Jhund P.S., Inzucchi S.E., et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (25): 2379–2392.

¹⁹ Serenelli M., Böhm M., Inzucchi S.E., et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur. Heart J.* 2020; 41 (36): 3402–3418.

пациентов с ХСН имеют коморбидную патологию, значительно ухудшающую течение основного заболевания.

В течение последнего десятилетия при установлении диагноза ХСН наблюдается тенденция к увеличению частоты сопутствующих ССЗ и других коморбидных состояний, среди которых чаще встречаются анемия, злокачественные новообразования и хроническая болезнь почек (ХБП).

Наличие коморбидной патологии у пациентов с ХСН значительно усложняет диагностику и выбор оптимальной базисной терапии. Например, хроническая обструктивная болезнь легких, которая сопровождается выраженной одышкой, затрудняет диагностику собственно сердечной недостаточности. Наличие коморбидных состояний влияет на снижение выживаемости пациентов с ХСН. У пациентов с ХСН и 1–3 коморбидными состояниями более высокий риск смерти и госпитализации, чем у пациентов без коморбидных состояний. При этом выживаемость больных значительно ниже при наличии трех и более сопутствующих заболеваний.

Среди коморбидных заболеваний у пациентов с ХСН наибольшее неблагоприятное прогностическое значение имеют ХБП, анемия и СД 2-го типа.

Эксперт подробно рассмотрела проблему сочетания ХСН и ХБП. Она отметила, что ХБП становится серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире в связи с широкой распространенностью. Согласно статистическим данным, распространенность ХБП в мировой популяции достигает 10%²⁰.

Еще одной актуальной проблемой является высокая частота (80–90%) недиагностированной ХБП, особенно на ранней стадии заболевания. Кроме того, СД 2-го типа и артериальная гипертензия относятся к ведущим причинам терминальной ХБП, определяющим потребностью в заместительной почечной терапии.

На сегодняшний день доказано, что сниженная СКФ и альбуминурия обладают самостоятельным, независимым друг от друга и других факторов негативным прогностическим значением²¹.

Как известно, диагноз ХБП учитывается при стратификации по риску сердечно-сосудистых и почечных исходов. Так, наличие ХБП в одном случае позволяет сразу диагностировать гипертоническую болезнь второй-третьей стадии, в другом – отнести пациента к категории высокого или очень высокого риска. Соответственно диагноз ХБП предопределяет потребность назначения определенной терапии. Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смерти пациентов с ХБП.

Очевидно, что современные нефропротективные терапевтические стратегии снижают риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений. И это необходимо учитывать при определении тактики ведения пациента. Помимо этого внедренные концепции ХБП, остро почечного повреждения, кардиоренальных синдромов позволяют обеспечить унификацию подходов к диагностике, профилактике и лечению нарушений функции и повреждения почек. С практической точки зрения важно, что дозы ряда лекарственных препаратов, пред-

назначенных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, при нарушении функции почек требуют коррекции.

ХБП и ХСН часто сопровождают друг друга. И это неудивительно: заболевания имеют общие факторы риска и патофизиологические механизмы. Более того, они усугубляют течение друг друга. Так, ХБП ухудшает сердечно-сосудистую функцию, вызывая артериальную гипертензию и кальцификацию сосудов, а ХСН ухудшает функцию почек в результате нейрогормональной активации, воспаления, повышения венозного давления и гипоперфузии. Окислительный стресс и фиброз играют важную роль в качестве патогенетических механизмов при ХСН и ХБП. Таким образом, ХБП считается основным независимым фактором, определяющим рост смертности и заболеваемости при ХСН.

Оценка частоты ХСН в зависимости от наличия ХБП и ее стадий показала, что при отсутствии ХБП частота ХСН составляет 6,4%, а при наличии любой стадии ХБП – 27,7%. При четвертой-пятой стадиях ХБП распространенность ХСН составляет около 40% для фенотипа низкой ФВЛЖ и фенотипа с сохраненной ФВЛЖ²².

Что касается прогностического значения нарушения почек при ХСН, исходно сниженная СКФ предсказывает смертность по любой причине. Снижение СКФ является более сильным предиктором неблагоприятного прогноза, чем ФК по NYHA. Крайне важна оценка динамики почечной функции, в частности уровня креатинина. Необходимо помнить, что краткосрочные изменения уровня креатинина с соответству-

²⁰ Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K., et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013; 382 (9888): 260–272.

²¹ Van der Velde M., Matsushita K., Coresh J., et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011; 79 (12): 1341–1352.

²² United States Renal Data System. Annual Report 2020. Available at: <https://adr.usrds.org/2020/chronic-kidney-disease/4-cardiovascular-disease-in-patients-with-ckd> (дата обращения 08.09.2022).



ющим снижением СКФ необязательно ассоциируются с неблагоприятным прогнозом.

При обсуждении вопросов, связанных с декомпенсацией ХСН, важно оценивать клинический статус в целом. Например, ухудшение почечной функции на фоне улучшения клинического статуса, регресса застоя и появления признаков гемоконцентрации (увеличение гематокрита, уровня общего белка или альбумина) сопровождается снижением концентрации NT-proBNP и в дальнейшем не окажет неблагоприятного влияния на прогноз.

Когда инициируется терапия ингибиторами РААС или иНГЛТ-2, первоначальное снижение внутрилуночкового давления может привести к снижению СКФ и повышению уровня креатинина. Эти изменения, как правило, преходящие, исходы пациентов улучшаются, а снижение функции почек в долгосрочной перспективе замедляется. Умеренные изменения уровня креатинина после инициации терапии ингибиторами РААС, АРНИ или НГЛТ-2 не должны приводить к прерыванию терапии этими препаратами.

В литературе часто обсуждается такое понятие, как кардиоренальный синдром. Это нарушение работы сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного органа вызывает острую или хроническую дисфункцию другого. Как обнаружить нарушения функции почек или почечное повреждение у пациента с ХСН? Безусловно, точная оценка функции почек – сложная задача у пациентов с ХСН. Все формулы для расчета СКФ валидированы у пациентов в стабильном состоянии, что не всегда имеет место при ХСН. У пациентов с нестабильной гемодинамикой внутрииндивидуальные колебания уровня креатинина гораздо более значимы, поэтому должны оставаться золотым стандартом для выявления острой и подострой почечной дисфункции.

Оценка СКФ с помощью формул на основе уровня креатинина в сыворотке крови неоптимальна из-за высокой частоты истощения и саркопении, которые завышают СКФ. Цистатин С сыворотки крови в меньшей степени зависит от мышечной массы, а формула для расчета СКФ с использованием цистатина С более надежна, чем классическая формула СКD-EPI с использованием показателей креатинина. В реальной практике доступен расчет СКФ по формуле СКD-EPI с помощью показателей концентрации креатинина в сыворотке крови. Для корректировки дозы лекарственных средств следует применять формулу Кокрофта – Голта для расчета клиренса креатинина, которая применялась в исследованиях лекарственных препаратов.

При назначении доказанной терапии выделяют клинические профили пациентов с ХСНнФВ. Существует несколько подходов к фенотипированию пациентов с ХСНнФВ, учитывающих ряд факторов. К характеристикам пациентов, которые оказывают влияние на исходы ХСН и могут ограничивать применение терапии или предрасполагать к ее эффективности, прежде всего относят уровень артериального давления, частоту сердечных сокращений (ЧСС), нарушение электролитных показателей, функции почек, наличие или отсутствие фибрилляции предсердий. Определенные сочетания этих факторов позволили выделить алгоритм для последовательности выбора той или иной терапии в зависимости от клинического фенотипа.

Роль ингибитора НГЛТ-2 дапаглифлозина в терапии коморбидного пациента с сердечной недостаточностью профессор С.В. Виллевалде рассмотрела на конкретном примере.

Пациентка 74 лет обратилась к кардиологу с жалобами на одышку в течение последних трех месяцев, с постепенным прогрессированием, слабость и чувство нехватки

воздуха при ходьбе на расстояние около 400 метров. Ее беспокоит усиление одышки в горизонтальном положении. За последний год по поводу ХСН не госпитализировалась. В анамнезе многолетняя артериальная гипертония. Пять лет назад перенесла инфаркт миокарда. Выполнено чрескожное коронарное вмешательство. Пациентке установлен диагноз: ХСНнФВ и ХБП, третья стадия. Масса тела пациентки – 86 кг. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумы не выслушиваются. ЧСС – 58 в минуту, уровень артериального давления – 102/74 мм рт. ст. (в положении стоя – 106/78 мм рт. ст.). Выполнена активная ортостатическая проба. Признаков ортостатической непереносимости не выявлено.

Уровень креатинина – 109 мкмоль/л, СКФ – 43 мл/мин/1,73 м². Гиперили гипокалиемия отсутствует. Уровень NT-proBNP – 851 пг/мл. ФВЛЖ – 34%, признаки нарушения локальной сократимости.

Пациентке назначена терапия: иАПФ эналаприл 10 мг, БАБ карведилол 25 мг два раза в день, АМКР, петлевой диуретик, ацетилсалициловая кислота и статин. Итак, какой следующий препарат болезнь-модифицирующей терапии назначить пациентке с ХСНнФВ, сопутствующей патологией почек с сохраняющимися симптомами? Возможен переход с иАПФ на АРНИ. Однако с учетом уровня артериального давления (102/74 мм рт. ст.), сниженных показателей СКФ, придется титровать дозу АРНИ, что потребует времени. Было принято решение о назначении пациентке иНГЛТ-2 дапаглифлозина. Безопасно ли начинать терапию иНГЛТ-2 при уровне СКФ 43 мл/мин/1,73 м²?

Ответ на этот вопрос был получен в клиническом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании дапаглифлозина DAPA-CKD, в котором участвовали пациенты с ХБП. Его целью стала оценка преимуществ терапии дапаглифлозином перед пла-

цебо в снижении риска почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП (с СД 2-го типа или без него), уже получавших оптимальную терапию ингибиторами АПФ или АРА в качестве фоновой нефропротективной терапии. Критериями включения в исследование были расчетная СКФ 25–75 мл/мин/1,73 м² и отношение «альбумин/креатинин мочи» ≥ 200 и ≤ 5000 мг/г.

В ходе исследования анализировали конечные точки. Первичные конечные точки – время до наступления первого эпизода любого компонента комбинированной первичной конечной точки: устойчивое снижение рСКФ на 50% и более, наступление терминальной почечной недостаточности, почечная и сердечно-сосудистая смерть, вторичные – время до наступления события комбинированной ренальной точки: устойчивое снижение расчетной СКФ на 50% и более, развитие терминальной стадии ХБП, почечная смерть и отдельно время до первого эпизода сердечно-сосудистой смерти или госпитализация по поводу ХСН; смерть от любых причин²³.

Добавление дапаглифлозина в дозе 10 мг один раз в день к стандартной терапии у пациентов с ХБП снижает относительный риск комбинированной первичной конечной точки по сравнению с плацебо на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72; $p < 0,001$), NNT = 19 (95% ДИ 15–27). В данном исследовании дапаглифлозин продемонстрировал преимущество в отношении всех вторичных конечных точек. Отношение рисков для почечной комбинированной конечной точки (стойкое снижение рСКФ на 50% и более, терминальная стадия заболевания почек или смерть вследствие почечных причин) составило 0,56 (95% ДИ 0,45 – 0,68; $p < 0,001$);

комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть или госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, – 0,71 (95% ДИ 0,55–0,92; $p = 0,009$); конечной точки смерти от любой причины – 0,69 (95% ДИ 0,53–0,88; $p = 0,004$).

В подгруппе пациентов с ХБП и ХСН, получавших дапаглифлозин, по сравнению группой плацебо реже наблюдались сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности, а также смерть от любой причины.

Таким образом, в исследовании DAPA-СКД были подтверждены ренокардиальные эффекты дапаглифлозина.

Все полученные в ходе программы исследований данные показывают, что дапаглифлозин обладает комплексной кардиоренальной защитой. Препарат может применяться при ХБП у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии ХБП, смерти от ССЗ и госпитализации по поводу сердечной недостаточности²⁴.

Итак, в данном клиническом случае в добавление к стандартной терапии пациентка получила дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут, не требующей титрации в дальнейшем. Через две недели терапии больная отметила улучшение самочувствия в виде снижения одышки, лучшей переносимости нагрузок. Тем не менее при обследовании выявлено повышение уровня креатинина до 124 мкмоль/л, снижение СКФ до 37 мл/мин/1,73 м². Гиперкалиемия отсутствовала. Надо ли отменять иНГЛТ-2 в таком случае? В исследованиях последних лет показано, что на фоне применения иНГЛТ-2 в начале терапии отмечается снижение рСКФ.

Однако со временем снижение СКФ замедляется и почечная функция нормализуется. Поэтому, выбирая тактику лечения, необходимо предупреждать пациента, что некоторое снижение рСКФ в начале терапии – закономерное следствие применения иНГЛТ-2, в большинстве случаев обратимо и не требует отмены лечения.

Ингибиторы НГЛТ-2 противопоказаны для старта терапии при СКФ < 25 мл/мин/1,73 м². Однако у пациентов, получающих препарат, лечение дапаглифлозином может быть продолжено до диализа. Следует оценить функцию почек перед началом терапии дапаглифлозином и далее при наличии клинических показаний. Перед назначением иНГЛТ-2 необходимо исключить наличие текущей инфекции мочевых путей.

Исходя из клинической ситуации, при необходимости нужно рассмотреть возможность снижения дозы петлевого диуретика через 2–4 недели от начала терапии.

Подводя итог, профессор С.В. Виллевалде отметила, что снижение функции почек нередко встречается при ХСН и ассоциируется с повышением летальности, частоты и длительности госпитализаций. Высокая частота сочетания ХСН и ХБП обусловлена общими факторами риска, а также общими патогенетическими механизмами. Своевременная реализация нефропротективных стратегий с применением современной комплексной болезнью-модифицирующей терапии улучшает прогноз пациентов с ХСН и ХБП. Сегодня можно с уверенностью утверждать, что дапаглифлозин в комплексной терапии пациентов с ХСН и ХБП оказывает кардио- и нефропротективные эффекты. ☺

²³ Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Chertow G.M., et al. Rationale and protocol of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020; 35: 274–282.

²⁴ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014.



Двухлетнее льготное лекарственное обеспечение пациентов с инфарктом миокарда

Одной из приоритетных задач российского здравоохранения является борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Вопросам профилактики сердечно-сосудистых осложнений и снижения сердечно-сосудистой смертности с помощью антиагрегантной терапии у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, был посвящен симпозиум, организованный в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2022» в разделе «Атеротромбоз 2022», под председательством Сергея Анатольевича БОЙЦОВА, академика РАН, д.м.н., профессора, генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, главного внештатного специалиста кардиолога Минздрава России Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов. В симпозиуме приняли участие ведущие эксперты в области кардиологии из разных регионов России.



Профессор, д.м.н.
Ф.Н. Палеев

Как отметил заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. Филипп Николаевич ПАЛЕЕВ, реализация программы помощи пациентам высокого риска в рамках федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» относится к приоритетным задачам современной медицины. Национальной целью системы здравоохранения РФ

Чем можно помочь пациенту высокого риска в рамках федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями»

является сохранение здоровья и благополучия населения страны, в частности повышение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет¹.

Несмотря на успехи в снижении показателей общей смертности и смертности от болезней системы кровообращения, достигнутые в начале 2020 г., пандемия COVID-19 внесла свои коррективы: существенный прирост количества смертей от всех причин повлиял на ожидаемую продолжительность жизни россиян. Согласно данным исследований, ведущей причиной смертности в нашей стране является смертность от болезней системы кровообращения². Сегодня участники системы здравоохранения продолжают поиск эффективных механизмов, позволяющих реализовать программу по увеличению показателей ожидаемой продолжительности жизни россиян. Основными направлениями успешной реализации национального проекта по снижению

смертности от болезней системы кровообращения признаны:

- диспансерное наблюдение;
- внедрение клинических рекомендаций;
- контроль качества оказания медицинской помощи;
- льготное лекарственное обеспечение;
- информационная поддержка пациентов.

По данным статистики, показатели общей заболеваемости болезнями системы кровообращения и число впервые выявленных пациентов с этим заболеванием (на 100 тыс. населения) с 2011 до 2019 г. демонстрировали неуклонный рост, что свидетельствует об эффективности ранней диагностики. Однако произошедшие в условиях пандемии перенастройка системы оказания медицинской помощи и отвлечение ресурсов привели к резкому снижению показателей как общей заболеваемости, так и впервые выявленных случаев болезни системы кровообращения.

¹ Указ Президента РФ от 21.07.2020 № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 г.».

² Dagenais G.R., Leong D.P., Rangarajan S., et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2020; 395 (10226): 785–794.

Тем не менее сегодня систематическая работа по восстановлению качественного диспансерного наблюдения за группами пациентов высокого сердечно-сосудистого риска продолжается. В ряде регионов формируются регистры по учету групп пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и наблюдению за ними, позволяющие осуществлять прицельную работу с каждым пациентом в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами. Таким образом, организация врачом диспансерного наблюдения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) проводится на основании правил, предусмотренных клиническими и методическими рекомендациями, в частности Порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми, утвержденного приказом Минздрава России от 15 марта 2022 г. № 168н.

Клинические рекомендации становятся краеугольным камнем в контроле качества оказания медицинской помощи и зоной ответственности клиницистов. Фактически тезисы клинических рекомендаций превращаются в критерии качества оказания медицинской помощи. Критерий качества – основной элемент лечения для пациента. Не случайно важнейшим компонентом успешной реализации национального проекта по снижению смертности от болезней системы кровообращения считается внедрение в клиническую практику критериев контроля качества оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистым риском на основании современных клинических рекомендаций.

В настоящее время разработана вертикально-интегрированная медицинская информационная система (ВИМИС), позволяющая на каждом этапе контролировать процесс и качество оказания медицинской помощи. Задачами ВИМИС являются формирование реестров пациентов критически

важных патологий (острого коронарного синдрома (ОКС), фибрилляций предсердий и др.), обеспечение оперативного ведения пациентов исходя из разработанных типовых схем, прозрачности процессов диагностики, лечения и реабилитации пациентов, осуществляемых в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи.

Кроме того, крайне важно использовать в рамках ВИМИС систему поддержки принятия врачебных решений (СППВР). Врачебная специальность подразумевает постоянный, ежедневный процесс принятия решений, от которых зависит жизнь пациента. Речь идет об установлении диагноза, выборе и назначении терапии, доз лекарственных препаратов и т.д. Современная СППВР призвана помочь врачам в решении задач, связанных с принятием клинических решений. С одной стороны, СППВР работает по запросу врача, позволяет ему получать и систематизировать огромный объем необходимой информации, с другой – функционирует в фоновом режиме, контролируя лечение, назначенное врачом конкретному пациенту, и сравнивает его с эталонным лечением в аспекте клинических рекомендаций. Система также контролирует качество и полноту обследования пациента для принятия соответствующего клинического решения. Иными словами, система должна работать как элемент контроля качества и как элемент помощи врачу.

Не менее важным направлением программы по снижению смертности от болезней системы кровообращения является реализация льготного лекарственного обеспечения пациентов из группы высокого сердечно-сосудистого риска. Анализ данных пациентов, имеющих право на льготное лекарственное обеспечение (перенесших в текущем году ОКС, острое нарушение мозгового кровообращения, коронарное шунтирование,

чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), радиочастотную катетерную абляцию), продемонстрировал увеличение в 2021 г. числа пациентов, получивших льготное лекарственное обеспечение, на 59%. При этом число пациентов, имевших право на льготное лекарственное обеспечение, увеличилось на 34%. В 2022 г. количество таких пациентов возросло вдвое.

Как показала оценка соблюдения клинических рекомендаций по назначению необходимых доз статинов пациентам высокого и очень высокого риска, по итогам 2021 г. большинство больных получали неоправданно низкие дозы статинов. Прежде всего это связано с невыполнением клинических рекомендаций и низким уровнем приверженности пациентов лечению.

Другим компонентом адекватной терапии пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, напрямую влияющим на продолжительность жизни, является антиагрегантная терапия. Что касается соблюдения клинических рекомендаций в плане обеспечения необходимой длительности в назначении антиагрегантов, в 2021 г. только в трех регионах РФ (Москве, Кемеровской и Белгородской областях) пациенты, перенесшие ЧКВ или острый инфаркт миокарда, получили годовой объем антиагрегантной терапии. В большинстве регионов ограничили 2–5 месяца приема препаратов. Налицо явные нарушения или несоблюдение клинических рекомендаций, которые сказываются на повышении сердечно-сосудистого риска пациентов.

Профессор Ф.Н. Палеев представил результаты аналитического исследования двойной антиагрегантной терапии у пациентов, которые перенесли в 2020 г. ОКС. Исследователи оценивали влияние двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) ацетилсалициловой кислотой (АСК) и блокаторами



P2Y12-рецептора тромбоцитов тикагрелором и клопидогрелом у пациентов с ОКС с интервенционной и консервативной тактикой лечения на целевые показатели федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» – смертность от болезней системы кровообращения и смертность от инфаркта миокарда.

Горизонт анализа составил 1–3 года. В исследовании сравнивали следующие схемы терапии и целевые популяции пациентов: тикагрелор 90 мг + АСК против клопидогрела + АСК у взрослых пациентов с ОКС и тикагрелор 60 мг + АСК против АСК у взрослых пациентов высокого риска с инфарктом миокарда менее двух лет назад. Применение тикагрелора в рамках программы льготного лекарст-

венного обеспечения у пациентов с ОКС в 2022 г. обеспечит дополнительное снижение смертности от болезней системы кровообращения до 36,9%. Добавление тикагрелора к стандартной терапии пациентов высокого и очень высокого риска способно предотвратить в 2022 г. дополнительно 5389 смертей, в 2023 г. – 5704, в 2024 г. – 6012 смертей. Можно с уверенностью сказать, что применение тикагрелора в составе ДАТ у пациентов с ОКС внесет вклад в достижение целевых показателей федеральной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями»³.

Завершая выступление, профессор Ф.Н. Палеев подчеркнул, что основными причинами прекращения приема препаратов для лече-

ния ССЗ в нашей стране являются окончание льготного периода и недисциплинированность пациентов. Во многом несоблюдение пациентами врачебных рекомендаций обусловлено отсутствием у них знаний о заболевании и методах терапии. В связи с этим по инициативе Всероссийского союза пациентов была организована информационная кампания по ССЗ «Чтобы жить долго», поддержанная Минздравом России и Национальным медицинским исследовательским центром кардиологии им. академика Е.И. Чазова. Программа направлена на информирование пациентов о ССЗ, методах терапии и необходимости следовать назначениям врача в целях улучшения качества и продолжительности жизни.



Профессор, д.м.н.
Д.В. Дупляков

По словам заместителя главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», профессора кафедры кардиологии и кардиохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, главного внештатного специалиста кардиолога Самарской области, д.м.н. Дмит-

Двойная антиагрегантная терапия спустя год после инфаркта миокарда: когда отмена может быть опасна

рия Викторовича ДУПЛЯКОВА, результаты масштабных исследований демонстрируют большой вклад своевременного назначения адекватной терапии в увеличение продолжительности жизни пациентов с различными заболеваниями. Наиболее выраженный прирост ожидаемой продолжительности жизни на фоне лечения (на семь-восемь лет) показан в группах пациентов с ССЗ⁴.

В настоящее время для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с установленными ССЗ разработаны рекомендации, включающие прежде всего воздействие на факторы риска, нормализацию уровня артериального давления, достижение целевых уровней холестерина и антитромботическую терапию. Особое место во вторичной профилактике ССЗ занимают антитромботические препара-

ты. Применение лекарственных средств, ингибирующих активацию и агрегацию тромбоцитов, позволяет снизить количество первичных и вторичных сердечно-сосудистых событий, увеличить продолжительность жизни пациентов.

В реальной клинической практике перед назначением антитромботической терапии врачу необходимо взвесить ишемические и геморрагические риски в каждом конкретном случае с учетом возраста пациента, сопутствующих заболеваний (патология печени, почек, онкологические заболевания), лабораторных данных (наличие анемии или гемотрансфузии, низкий уровень тромбоцитов). Кроме того, нужно учитывать наличие нарушений со стороны центральной нервной системы, перенесенные инсульты, внутрисерепные

³ Журавлева М.В., Палеев Ф.Н., Зырянов С.К. и др. Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на выполнение целевого показателя «снижение смертности населения от болезней системы кровообращения» в периоде 2022–2024 гг. Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (12): 4819.

⁴ Sun L., Zhou Y., Zhang M., et al. Association of major chronic noncommunicable diseases and life expectancy in China, 2019. Healthcare (Basel). 2022; 10 (2): 296.

кровоизлияния, кровотечения в анамнезе, ятрогенные осложнения, принимаемые пациентом лекарственные препараты. Перед назначением терапии анализируют процедурные аспекты, такие как ЧКВ, аортокоронарное шунтирование (АКШ), использование радиального доступа.

Зарубежные исследователи на большой выборке проанализировали риски пациентов с ОКС с точки зрения развития тромбоза и кровотечения. Оказалось, что 50% пациентов имеют низкий риск кровотечений. При этом сочетание низкого риска ишемических и геморрагических осложнений выявили у 32% пациентов. Высокий геморрагический риск зафиксирован у 9,5% пациентов в целом, а сочетание высокого риска ишемических и геморрагических осложнений – у 3,6%⁵.

По данным других авторов, в среднем 1–2,5% пациентов с ОКС прекращают прием антитромботической терапии в ходе рандомизированных клинических исследований^{6,7}.

Как известно, развитие кровотечений у пациентов с ОКС связано с высоким уровнем смертности. Наличие кровотечений в три раза повышает риск госпитальной летальности. Однако следует помнить, что у этих же пациентов риск ишемических событий в десять раз выше, чем риск кровотечений. Таким образом, как геморрагические, так и ишемические осложнения существенно влияют на исход

пациентов с ОКС и общий риск смертности⁸.

Выбор лечения должен в равной степени отражать ишемические и геморрагические риски пациента с ОКС. Не случайно в последних рекомендациях Европейского кардиологического общества (ESC) 2020 г. по ведению пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST (ОКСбпST), что ингибирование тромбоцитов и антикоагуляция играют важную роль у пациентов с ОКСбпST, особенно при ЧКВ. Двойная антитромбоцитарная терапия, включая АСК и ингибитор рецепторов P2Y₁₂ (тикагрелор или прасугрел), считается стандартом лечения пациентов с ОКСбпST. Выбор ингибитора рецепторов P2Y₁₂ и длительность его применения определяют на основании оценки риска кровотечения⁹.

На конгрессе ESC в 2021 г. были представлены результаты рандомизированного исследования MASTER DAPT, в котором оценивали возможность сокращения сроков ДАТ после ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием у пациентов с высоким геморрагическим риском. Исследование показало, что сокращение сроков ДАТ у пациентов с имплантацией стента с лекарственным покрытием сопоставимо по эффективности со стандартной терапией. Число ишемических и геморрагических событий в группах стандартной и укороченной ДАТ практически не различалось. При

этом частота больших или клинически значимых кровотечений была существенно меньше на фоне укороченной терапии. Полученные данные подтверждают необходимость сокращения сроков ДАТ у пациентов с высоким риском развития кровотечений¹⁰. В рамках многоцентрового проспективного рандомизированного исследования STOPDAPT-2 сравнивали две стратегии антитромботической терапии после ЧКВ с использованием кобальт-никелевых стентов, покрытых эверолимусом: один месяц ДАТ + монотерапия клопидогрелом или ДАТ в течение 12 месяцев. Показано, что ДАТ в течение одного месяца с последующей монотерапией клопидогрелом обеспечивала клинический эффект в отношении суммы ишемических и геморрагических событий по сравнению с 12-месячной ДАТ (АСК + клопидогрел) у пациентов с ОКС после имплантации стентов с эверолимусом. Однако анализ клинических исходов через год продемонстрировал в группе пациентов, получавших краткосрочную ДАТ, большее число случаев инфаркта миокарда¹¹.

Согласно данным завершившихся клинических исследований, назначение пациентам после сложного ЧКВ с высоким риском кровотечений ДАТ в течение месяца не ассоциируется с увеличением риска ишемических осложнений. Тем не менее, по словам эксперта, для подавляющего большинства пациентов с ОКС ДАТ в те-

⁵ Baber U., Mehran R., Giustino G., et al. Coronary thrombosis and major bleeding after PCI with drug-eluting stents: risk scores from PARIS. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (19): 2224–2234.

⁶ Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (20): 2001–2015.

⁷ Cannon C.P., Husted S., Harrington R.A., et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (19): 1844–1851.

⁸ Moscucci M., Fox K.A.A., Cannon C.P., et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur. Heart J.* 2003; 24 (20): 1815–1823.

⁹ Collet J.P., Thiele H., Barbato E., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (14): 1289–1367.

¹⁰ Frigoli E., Smits P., Vranckx P., et al. Design and rationale of the Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation With an Abbreviated Versus Standard DAPT Regimen (MASTER DAPT) Study. *Am. Heart J.* 2019; 209: 97–105.

¹¹ Watanabe H., Domei T., Morimoto T., et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 321 (24): 2414–2427.



чение 12 месяцев в отсутствие высокого риска кровотечений считается оптимальной в плане снижения рисков ишемических событий. В европейских и отечественных рекомендациях отражены критерии риска для оценки длительности ДАТ. К факторам, повышающим тромботический риск, относят высокую степень поражения коронарного русла, сахарный диабет (СД) 2-го типа, требующий терапии, повторный инфаркт миокарда, любое много-сосудистое поражение, наличие воспалительных заболеваний и др. Кроме того, при выборе длительности ДАТ оценивают количество и длину установленных пациенту стентов. С высоким тромботическим риском ассоциируются такие характеристики, как наличие трех и более стентов, трех и более зон поражения, общая длина стентов свыше 60 мм, сложная реваскуляризация в анамнезе, тромбоз стента на фоне антитромбоцитарных препаратов.

В ряде исследований анализировали риск повторных ишемических событий и неблагоприятные исходы у пациентов с ОКС. В регистре SWEDENHEART определена кумулятивная частота вероятности развития событий в течение восьми лет. Показано, что риск повторного инфаркта миокарда, обусловленный поражением коронарных артерий другой локализации, в два раза выше по сравнению с риском повторных событий, связанных с поражением исходной инфаркт-связанной артерии. Тем самым продемонстрировано увеличение частоты последующих инфарктов

миокарда в других участках коронарного русла¹².

Как отметил профессор Д.В. Дупляков, отдаленный прогноз у пациентов, перенесших ЧКВ, зависит от типа стента. Отдаленные стент-ассоциированные события в период от года до пяти лет после индексного стентирования происходят с частотой около 2% в год. При этом с течением времени частота подобных событий не снижается¹³.

Результаты исследований послужили основанием для внесения в современные рекомендации вариантов для продления ДАТ. Так, на основании данных исследования PEGASUS-TIMI 54, для вторичной профилактики ишемических событий и сердечно-сосудистой смерти больным после инфаркта миокарда, которые хорошо перенесли ДАТ в течение первого года лечения, рекомендован тикагрелор 60 мг два раза в день.

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 принимали участие пациенты в возрасте старше 50 лет со спонтанным инфарктом миокарда в анамнезе в течение 1–3 лет до включения в исследование при наличии по крайней мере одного дополнительного атеротромботического фактора риска (возраст старше 65 лет, СД 2-го типа, второй инфаркт миокарда в анамнезе, признаки многососудистого поражения коронарного русла и хроническая болезнь почек). К моменту включения в исследование пациенты должны были получать АСК с удовлетворительной переносимостью. В исследовании сравнивали эффективность и без-

опасность ДАТ с тикагрелором и монотерапии аспирином¹⁴.

Первичной конечной комбинацией эффективности были сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт. В частности, частота этих событий в период исследования составила в группе тикагрелора 60 мг 7,77%, в группе плацебо – 9,04%¹⁵.

В группе тикагрелора 60 мг отмечалось достоверное снижение не только риска инфаркта, но и риска инсульта. Что касается безопасности терапии, при использовании тикагрелора имел место незначительный прирост (1–2%) больших кровотечений в отсутствие внутричерепных кровотечений со смертельным исходом. В целом нежелательные явления в виде кровотечений встречались у пациентов с высоким геморрагическим риском, спонтанным кровотечением в анамнезе и исходно низким уровнем гемоглобина¹⁶.

Профессор Д.В. Дупляков рассказал об опыте ведения пациентов с ОКС в Самарском областном клиническом кардиологическом диспансере им. В.П. Полякова. Как известно, после выписки из стационара пациент с ОКС должен обратиться в поликлинику по месту жительства и получать льготное лекарственное обеспечение. У такой стратегии много недостатков. Пациент может не явиться в поликлинику, отказаться от препаратов, или их не окажется в наличии. В Самарском областном клиническом кардиологическом диспансере алгоритм обеспечения лекарственными средствами пациентов с ОКС построен иначе. Пе-

¹² Varenhorst C., Hasvold P., Johansson S., et al. Culprit and nonculprit recurrent ischemic events in patients with myocardial infarction: data from SWEDENHEART (Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies). *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (1): e007174.

¹³ Madhavan M.V., Kirtane A.J., Redfors B., et al. Stent-related adverse events > 1 year after percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (6): 590–604.

¹⁴ Bonaca M.P., Bhatt D.L., Braunwald E., et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am. Heart J.* 2014; 167: 437–444.

¹⁵ Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (19): 1791–1800.

¹⁶ Magnani G., Ardissino D., Im K., et al. Predictors, type, and impact of bleeding on the net clinical benefit of long-term ticagrelor in stable patients with prior myocardial infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 2021; 10 (4): e017008.

редача выписных эпикризов из регионального сосудистого центра/первичного сосудистого отделения (РСЦ/ПСО) осуществляется в тот же день по защищенным каналам связи в медицинские организации. В РСЦ/ПСО открыт кабинет льготного лекарственного обеспечения. В день выписки пациенты получают лекарственные препараты на ближайший 30 дней. Кроме того, организован роботизированный обзвон диспансерной группы паци-

ентов. Ответы пациентов анализирует автоматизированная система, и, в соответствии с алгоритмом, принимаются решения о необходимости визита врача к пациенту или вызова пациента в поликлинику. В 2021 г. экспертами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России проведен анализ общего охвата лекарственным обеспечением пациентов высокого сердечно-сосудистого

риска в Самарской области. Доля лиц высокого риска, получавших необходимые лекарственные препараты в амбулаторных условиях в 2021 г., составила 94,8%. Внедрение алгоритма эффективного обеспечения пациентов с ОКС льготным лекарственным обеспечением способствует улучшению качества лечения, повышению комплаентности. Контроль приверженности ДАТ – залог снижения смертности от ССЗ.

Место двойной антиагрегантной терапии в жизни пациента с сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца

По словам члена-корреспондента РАН, заведующего отделом кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, д.м.н., профессора Виктора Юрьевича КАЛАШНИКОВА, количество больных СД 2-го типа увеличивается во всех странах мира. Россия не исключение. По прогнозам Международной федерации диабета (IDF), к 2040 г. в России число больных диабетом увеличится до 12,4 млн. Во многом рост числа лиц с такими заболеваниями, как СД 2-го типа, остеоартрит, атеросклероз, сердечно-сосудистая патология, обусловлен увеличением продолжительности жизни населения. Установлено, что у пациентов с СД 2-го типа и ССЗ сокращается ожидаемая продолжительность жизни, увеличивается риск развития различных сердечно-сосудистых катастроф. Наличие у пациента СД 2-го типа сокращает продолжительность жизни на шесть лет, а наличие СД 2-го типа и инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе – на 12 лет¹⁷.

Объединенный метаанализ четырех рандомизированных исследований с участием 6081 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) после стентирования коронарных артерий продемонстрировал, что прогноз у больных СД 2-го типа в 1,5 раза хуже, чем у больных без диабета¹⁸. В масштабном когортном ретроспективном исследовании с участием 92 624 пациентов зафиксирован высокий риск развития неблагоприятных исходов после ЧКВ, в частности развития инфаркта миокарда, проведения АКШ, увеличения общей смертности на фоне СД 2-го типа¹⁹. Основными причинами ухудшения прогноза ИБС у больных СД 2-го типа являются многососудистое поражение и выраженный кальциноз коронарных артерий. Кроме того, у пациентов с СД 2-го типа встречаются нетипичные симптомы ИБС – так называемая немая ишемия миокарда, усложняющая диагностику и лечение заболевания и приводящая к отложенной медицинской помощи. Больные СД 2-го типа по тем или иным причинам в реальной клинической практике реже получают



Профессор, д.м.н.
В.Ю. Калашников

терапию в соответствии с рекомендациями. К ключевым методам снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2-го типа и ССЗ относят не только контроль гликемии, но и контроль уровня артериального давления, дислипидемии, снижение массы тела, изменение образа жизни, физическую активность и применение антитромботической терапии. В корейском исследовании изучали влияние строгого контроля гликемии на клинические результаты после ЧКВ у пациентов с СД 2-го типа. Период наблюдения составил 33,6 месяца. Больным измеряли уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) каждые три-четыре ме-

¹⁷ Di Angelantonio E., Kaptoge S., Wormser D., et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. JAMA. 2015; 314 (1): 52–60.

¹⁸ Koskinas K.C., Siontis G.C.M., Piccolo R., et al. Impact of diabetic status on outcomes after revascularization with drug-eluting stents in relation to coronary artery disease complexity: patient-level pooled analysis of 6081 patients. Circ. Cardiovasc. Interv. 2016; 9 (2): e003255.

¹⁹ Chen W.-W., Chen J.-Y., Li C.-I., et al. Diabetes mellitus associated with an increased risk of percutaneous coronary intervention long-term adverse outcomes in Taiwan: a nationwide population-based cohort study. J. Diabetes Complications. 2020; 34 (11): 107689.



сяца. Пациентов разделили на группы в зависимости от уровня HbA_{1c}. Исследователи не отметили разницы в вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти в зависимости от уровня HbA_{1c}. Пациенты со средним уровнем HbA_{1c} менее 7% не имели преимуществ по клиническим исходам перед пациентами с уровнем HbA_{1c} более 7%²⁰.

Безусловно, у больных СД 2-го типа и ССЗ необходимо контролировать гликемию. Тем не менее после ЧКВ важными составляющими ведения пациентов также считаются назначение антитромботической терапии, контроль уровня дислипидемии и артериального давления.

Как показывает практика, при назначении антитромботической терапии возникает ряд трудностей. Дело в том, что у всех остальных контролируемых факторов есть целевые параметры, по которым можно оценить эффективность терапии. При назначении сахароснижающей терапии таким критерием служит уровень глюкозы, при назначении гипотензивных препаратов – уровень артериального давления. При лечении липидснижающими препаратами следует ориентироваться на целевой уровень липидов. Что касается так называемого остаточного тромботического риска, четкие критерии эффективности антитромботической терапии до сих пор отсутствуют. Как уже отмечалось, выбор антитромботической терапии при ИБС основан на поиске баланса между риском кровотечения и риском атеротромбоза. Необхо-

димо учитывать факторы, которые одновременно увеличивают и риск сердечно-сосудистых событий, и риск кровотечений. При выборе антитромботической терапии суммируются следующие факторы риска кровотечения и атеротромбоза: заболевания периферических артерий, СД 2-го типа, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе, расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м². Только два фактора – анемия и кровотечение в анамнезе – увеличивают риск кровотечения, но не сердечно-сосудистых событий.

Результаты крупных клинических исследований демонстрируют эффективность антиагрегантной терапии, в частности ингибитора P2Y₁₂ тикагрелора, у пациентов с поражением коронарных артерий. Более того, на сегодняшний день убедительно доказана необходимость усиления и продления антиагрегантной терапии у больных ОКС²¹.

Показано, что усиление антиагрегантной терапии у больных СД 2-го типа с ОКС способствует даже более выраженному снижению абсолютного риска сердечно-сосудистых событий, чем у пациентов без СД 2-го типа. Целью субанализа исследования PEGASUS-TIMI 54 была оценка динамики достижения первичной конечной точки эффективности (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) в зависимости от наличия СД 2-го типа на фоне антиагрегантной терапии тикагрелором. Частота достижения первичной конечной точки у пациентов с СД

2-го типа, принимавших тикагрелор, была ниже, чем у больных без диабета. Тем самым продемонстрирована важность длительной терапии тикагрелором у пациентов с СД 2-го типа²². В исследовании THEMIS оценивали влияние тикагрелора на прогноз пациентов со стабильной ИБС и СД 2-го типа. В исследовании участвовали 19 220 пациентов с СД 2-го типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий, в том числе ЧКВ/АКШ, ангиографическими признаками стеноза ≥ 50% по крайней мере в одной коронарной артерии. Критериями исключения из исследования служили инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе, за исключением транзиторной ишемической атаки. Пациенты не менее шести месяцев до включения в исследование получали сахароснижающие препараты²³. Результаты исследования THEMIS продемонстрировали, что тикагрелор в комбинации с АСК статистически значимо снижает относительный риск развития событий конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, на 10% по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с СД 2-го типа. В подгруппе пациентов после ЧКВ в анамнезе наблюдалось снижение относительного риска развития сердечно-сосудистой смерти на 15% у пациентов, получавших ДАТ с тикагрелором, по сравнению с теми, кто находился на монотерапии АСК. У пациентов с имплантацией коронарных стентов с лекарственным покрытием в анамнезе снижение относитель-

²⁰ Park J., Han J.-K., Chang M., et al. Impact of intensive glucose control in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention: 3-year clinical outcomes. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (8): 2464.

²¹ Serebruany V.L., Atar D. The PLATO trial: do you believe in magic? *Eur. Heart J.* 2010; 31 (7): 764–767.

²² Bhatt D.L., Bonaca M.P., Bansilal S., et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (23): 2732–2740.

²³ Steg P.G., Bhatt D.L., Simon T., et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (14): 1309–1320.

²⁴ Bhatt D.L., Steg P.G., Mehta S.R., et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2019; 394 (10204): 1169–1180.

ного риска развития сердечно-сосудистой смерти оказалось более значимым – 21%²⁴.

Полученные данные лишней раз подтверждают необходимость тщательного отбора пациентов со стабильной ИБС и СД 2-го типа для назначения ДАТ.

Результаты исследований послужили основанием для введения новых показаний к применению тикагрелора (Брилинта) в дозе 60 мг для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 50 лет

и старше с ИБС и СД 2-го типа без инфаркта, инсульта в анамнезе, перенесших ЧКВ.

В рекомендациях ESC 2021 г. по профилактике ССЗ сказано, что добавление второго анти тромботического препарата (ингибитора P2Y12 или ривароксабана) к АСК для долговременной вторичной профилактики возможно у пациентов с высоким риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений²⁵.

В рекомендациях ESC по лечению СД 2-го типа подчеркива-

ется, что вопрос о продлении через 12 месяцев ДАТ до трех лет целесообразно рассматривать у пациентов с СД 2-го типа, которые хорошо перенесли ДАТ, без больших геморрагических осложнений²⁶.

Резюмируя сказанное, В.Ю. Калашников подчеркнул, что назначение ДАТ пациентам с СД 2-го типа и ИБС на более длительный срок оправданно с учетом бремени коморбидного заболевания и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Актуальна ли тема приверженности к медикаментозному лечению в условиях текущего льготного обеспечения?

Заключительный доклад, посвященный вопросам приверженности медикаментозному лечению в условиях текущего льготного обеспечения, представила член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», главный внештатный кардиолог Минздрава России по Сибирскому федеральному округу (Кемерово), д.м.н., профессор Ольга Леонидовна БАРБАРАШ. Она отметила, что в рамках реализации национального проекта «Здравоохранение» и федерального проекта «Борьба с болезнями системы кровообращения» разработаны и утверждены программы совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с ССЗ. В последние два года распространение пандемии COVID-19 повлияло на выполнение целевых показателей федерального проекта. Так, основные сложности в работе кардиологической службы в период пандемии отмечались в отноше-

нии организации медицинской помощи пациентам с хроническими ССЗ, диспансерного наблюдения пациентов высокого риска. Постепенно ситуация стабилизировалась, система здравоохранения вернулась к работе в штатном режиме. Задачи по улучшению прогноза пациентов, перенесших инфаркт миокарда, не утрачивают актуальности и сегодня. По данным исследований, около 50% значимых коронарных событий развиваются у пациентов, ранее выписанных из стационара с диагнозом ИБС. Роль вторичной профилактики инфаркта миокарда в снижении риска повторных сердечно-сосудистых событий и улучшении прогноза пациентов переоценить сложно²⁷.

Сегодня в целях снижения смертности после перенесенного острого инфаркта миокарда применяют препараты пяти классов: ингибиторы P2Y12, АСК, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), статины. Следует отметить, что соблюдение



Профессор, д.м.н.
О.Л. Барабаш

рекомендаций и получение оптимальной медикаментозной терапии после ОКС способствуют существенному снижению показателей смертности. В исследовании с участием пациентов после ЧКВ по поводу ОКС изучали прогностическую значимость неоптимальной медикаментозной терапии после ОКС. Больные получали препараты пяти классов (ингибиторы P2Y12, АСК, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины), четырех и трех классов. В группе оптимальной медикаментозной терапии с применением препаратов из пяти классов отмечались более низкие показатели смертности в от-

²⁵ Visseren F.L.J., Mach F, Smulders Y.M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur. Heart J. 2021; 42 (34): 3227–3337.

²⁶ Cosentino F, Grant P.J., Aboyans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur. Heart J. 2020; 41 (2): 255–323.

²⁷ Corra U, Piepoli M.F. Secondary prevention: Where we are. Eur. J. Prev. Cardiol. 2017; 24 (3 suppl): 14–21.



даленном периоде по сравнению с терапией, близкой к оптимальной (четыре класса препаратов) или неоптимальной (препараты из трех классов), – 8,2, 10,5 и 16,8% соответственно²⁸.

Вопросы приверженности пациентов выполнению рекомендаций в последние годы привлекают внимание врачей разных специальностей во всем мире. В нашей стране приверженность терапии после выписки из стационара у пациентов с ОКС оценивали по данным регистра РЕКОРД-3²⁹. В ходе исследования уже через шесть месяцев отмечалась высокая степень снижения частоты приема назначенных при выписке медикаментов, не только ДАТ, но также АСК и статинов. Анализ данных российского регистра ОКС показал, что частота летальных исходов снижается на фоне высокой приверженности пациентов лечению.

Данные зарубежных исследований продемонстрировали, что около 20% пациентов, перенесших инфаркт миокарда, не следуют врачебным назначениям сразу после выписки из стационара. К концу года терапии приверженность лечению снижается среди пациентов, получающих препараты любой группы. Такие факторы, как наличие образования, проживание в городе, высокий экономический статус и наличие семьи, напрямую связаны с повышением приверженности пациента лечению³⁰.

Существуют различия в степени приверженности назначенному лечению у пациентов,

перенесших инфаркт миокарда. Проанализировав базу данных медицинского страхования в Нидерландах, исследователи сделали вывод, что приверженность назначенной терапии ниже у женщин, а также пациентов молодого возраста и пациентов с ОКСбпСТ³¹.

Профессор О.Л. Барбараш подчеркнула, что пациенты при выписке из стационара должны получать четкие рекомендации по лечению, поскольку большинство из них продолжают принимать только те препараты, которые получали в стационаре. Неназначение всех классов рекомендованных препаратов при выписке – самый важный модифицируемый фактор низкой приверженности пациентов терапии через шесть месяцев после ОКС³². Эксперт представила данные регистра Кузбасского кардиологического центра 2018 г., в рамках которого был проанализирован объем принимаемой антитромботической терапии у пациентов с ОКС на разных этапах лечения. По данным регистра, на госпитальном этапе 95% пациентов принимают двойную и тройную антитромботическую терапию, лишь 5% остаются на монотерапии. Через шесть месяцев после перенесенного ОКС ДАТ получают 66,6% пациентов, тройную антитромботическую терапию – 10,8% пациентов, монотерапию – 8% пациентов. Через 18 месяцев после ОКС 74,1% пациентов продолжают принимать монотерапию, 17% – ДАТ, и только 8,1%

пациентов получают тройную антитромботическую терапию. При этом тройную антитромботическую терапию получают пациенты, которые перенесли новый эпизод ОКС в течение 18 месяцев или имели плановые ЧКВ.

Результаты анализа характера получаемой ДАТ у пациентов регистра ОКС неутешительные. Так, на госпитальном этапе лечения свыше 50% пациентов получали АСК + тикагрелор. Через шесть месяцев после ОКС этот показатель снизился до 40%, а через 18 месяцев достиг минимального значения. Полученные данные противоречат поставленным приоритетам в отношении обязательного назначения антитромботической терапии пациентам с ОКС в течение года после сердечно-сосудистого события и в дальнейшем.

Среди причин отмены ДАТ на госпитальном периоде прежде всего следует отметить развитие серьезных кровотечений. На более поздних этапах лечения лидирующими причинами отмены ДАТ являются незначимые кровотечения и экономические факторы. Полученные данные подтверждают значимость стоимости терапии как одного из факторов, влияющих на приверженность пациентов приему лекарственных препаратов. Более того, у 25% пациентов, которые пережили первый год после инфаркта миокарда, развиваются повторные ишемические события в течение трех лет, четверть из этих событий завершаются летальным исходом³³. Поэтому

²⁸ Yudi M.B., Farouque O., Andrianopoulos N., et al. Prognostic significance of suboptimal secondary prevention pharmacotherapy after acute coronary syndromes. *Intern. Med. J.* 2021; 51 (3): 366–374.

²⁹ Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр «РЕКОРД-3». *Российский кардиологический журнал.* 2018; 23 (3): 23–30.

³⁰ Pietrzykowski Ł., Michalski P., Kosobucka A., et al. Medication adherence and its determinants in patients after myocardial infarction. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 12028.

³¹ Eindhoven D.C., Hilt A.D., Zwaan T.C., et al. Age and gender differences in medical adherence after myocardial infarction: women do not receive optimal treatment – the Netherlands claims database. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2018; 25 (2): 181–189.

³² Brieger D., Chow C., Gullick J., et al. Improving patient adherence to secondary prevention medications 6 months after an acute coronary syndrome: observational cohort study. *Intern. Med. J.* 2018; 48 (5): 541–549.

³³ Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Горбунова Е.В. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2017; 16 (1): 26–31.



приоритетное значение для пациентов, перенесших ОКС, имеет льготное обеспечение лекарственными средствами. Важно, что тикагрелор (Брилинта) в дозах 90 и 60 мг доступен для профилактики атеротромботических осложнений пациентам с ОКС в рамках льготного обеспечения лекарственными средствами в течение 24 месяцев.

В исследовании ARTEMIS оценивали влияние компенсации на приобретение ингибиторов P2Y12 на исходы у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Наличие компенсации влияло на выбор врачей и улучшало приверженность пациентов лечению, но достоверной разницы в исходах не было получено. При этом треть пациентов не использовали свой ваучер на бесплатный препарат, в том числе из-за сложности его реализации³⁴.

Современные подходы к ведению пациентов высокого риска в РФ включают возможность получения препаратов непосредственно в стационаре, а на амбулаторном этапе – выписки рецептов на 180 дней. Это значительно упрощает больным доступ к льготному обеспечению лекарственными препаратами.

Важным компонентом комплексного подхода к повышению приверженности пациентов с ОКС терапии являются такие факторы, как медицинская грамотность, сотрудничество врачей различных специальностей, качество коммуникаций. Сегодня эффективным инструментом для повышения уровня информированности врачей является

СППВР. Использование опций медицинской информационной системы в клинической практике позволит повысить не только качество оказания медицинской помощи пациентам, но и приверженность врачей к выполнению клинических рекомендаций.

Недавно были опубликованы результаты российского исследования, в котором анализировали характеристики первого года амбулаторного ведения 723 пациентов в возрасте до 75 лет с острым инфарктом миокарда. Показано, что в течение первого полугодия кардиолога не посещали 20% пациентов, в течение следующих шести месяцев – 30% больных. Авторы сделали вывод, что амбулаторное ведение пациентов в возрасте до 75 лет, перенесших острый инфаркт миокарда, характеризуется дефицитом выполнения рекомендаций по количеству консультаций кардиолога, что может привести к снижению приверженности медикаментозному лечению³⁵.

В другом российском исследовании анализировали причины низкой приверженности по данным анкетирования пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Наиболее частыми причинами низкой приверженности лечению были забывчивость пациентов, боязнь побочных эффектов, большое число рекомендованных препаратов³⁶. Особое значение в тактике ведения пациентов с ОКС, получающих агрессивную ДАТ, имеет эффективная коммуникация «врач – пациент». Лечащий врач должен обсуждать с пациентом потенциальный риск развития

нежелательных явлений на фоне ДАТ и способы его снижения. Так, в доступной форме необходимо проводить разъяснительную работу в отношении продолжения терапии при возникновении так называемых надоедливых кровотечений, привлекать членов семьи, в беседе с пациентом стараться выяснить его отношение к собственному состоянию (OARS), использовать SMART-подход (Specific (специфичный), Measurable (измеримый), Achievable (достижимый), Realistic (реалистичный), Time-bound (ограниченный по времени)) при обсуждении тактики лечения. Пациент должен понять неопосредованность незначительных и обратимых последствий при своевременном лечении кровотечений и остро возникшего коронарного тромбоза. Безусловно, комбинированный подход к ведению пациентов, перенесших ОКС, должен включать активное консультирование врачами, фармацевтами, контроль за получением лекарственных средств, образовательные программы для пациентов с целью повышения приверженности терапии.

В заключение профессор О.Л. Барбараш отметила, что ДАТ достоверно улучшает прогноз пациентов с ОКС. Соблюдение необходимой длительности лечения ДАТ пациентами с ОКС – инструмент достижения целевых показателей по снижению смертности от болезни системы кровообращения. Программы лекарственного обеспечения направлены на повышение приверженности пациентов лечению и сохранение необходимой продолжительности ДАТ. ☺

³⁴ Fanaroff A.C., Peterson E.D., Kaltenbach L.A., et al. Association of a P2Y12 inhibitor copayment reduction intervention with persistence and adherence with other secondary prevention medications: a post hoc analysis of the ARTEMIS cluster-randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (1): 38–46.

³⁵ Концевая А.В., Веретенникова А.В., Розанов В.Б. и др. Характеристика первого года амбулаторного ведения пациентов, перенесших инфаркт миокарда (по данным российского многоцентрового исследования). *Российский кардиологический журнал.* 2022; 27 (5): 5004.

³⁶ Кужелева Е.А., Борель К.Н., Гарганеева А.А. Низкая приверженность лечению после перенесенного инфаркта миокарда: причины и способы коррекции с учетом психоэмоционального состояния пациентов. *Рациональная фармакотерапия и кардиология.* 2016; 12 (3): 291–295.



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



Время действовать: управляй риском пациента с артериальной гипертензией эффективно

В рамках научной программы Российского национального конгресса кардиологов, который состоялся 29 сентября – 1 октября 2022 г. в Казани, особый интерес привлек симпозиум с участием ведущих российских экспертов, рассмотревших в форме оживленной дискуссии практические вопросы лечения пациентов с артериальной гипертензией. Эксперты обсудили принципы ведения пациентов с артериальной гипертензией с применением эффективной антигипертензивной терапии, включающей фиксированные комбинации препаратов с подтвержденной эффективностью.

Роль рекомендаций по лечению артериальной гипертензии в реальной клинической практике

Открывая дискуссию, председатель симпозиума член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и кафедрой кардиологии и клинической фармакологии ФПК медицинских работников Российского университета дружбы народов, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Московского государственного университета Жанна Давидовна КОБАЛАВА отметила, что, несмотря на достижения современной медицины, артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным популяционно-репрезентативных исследований, с 1990 по 2019 г. количество лиц с АГ в мире удвоилось. При этом 53% женщин и 62% мужчин с АГ не получают лечения, а 41% женщин и 51% мужчин не знают о наличии у них этого заболевания. Низкий уровень контроля отмечают у 23% женщин и 18% мужчин¹. Данные 2019 г. по России

указывают на то, что АГ страдают 41,2% женщин и 47,3% мужчин, из них препараты принимают только 57% женщин и 42,6% мужчин, но целевого уровня артериального давления (АД) достигают лишь 21,4 и 14,1% соответственно¹. Как видно из представленных данных, в российской популяции АГ у мужчин встречается чаще, чем у женщин, причем крайне редко достигается контроль заболевания¹.

Современные клинические рекомендации по лечению АГ позиционируют применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов уже на этапе инициации терапии у значительной части пациентов². Однако данные исследований свидетельствуют о продолжающейся инертности врачебного сообщества в отношении интенсификации терапии АГ. Так, по данным зарубежных исследователей, наиболее частым выбором кардиологов при назначении лечения пациентам с впервые выявленной АГ по-прежнему является монотерапия³.

В отечественном исследовании изучали приверженность терапевтов и кардиологов рекомендациям по диагностике и лечению АГ. Установлено, что терапевты хуже кардиологов знают основные положения клинических рекомендаций по ведению пациентов с АГ. Ответ на вопрос о целевом уровне АД при неосложненной АГ, соответствующем рекомендациям (< 140/80 мм рт. ст.), дали 64,6% терапевтов и 87,7% кардиологов. Терапевты чаще кардиологов выбирали в качестве целевого более низкий уровень АД – 120/80 мм рт. ст. Кроме того, различия зафиксированы в знаниях о показаниях к стартовой комбинированной антигипертензивной терапии, возможности использования фиксированных комбинаций – 52,3 против 83,9% соответственно⁴. Современные рекомендации по лечению АГ⁵ ставят перед практическими врачами ряд задач, таких как:

- ✓ охват каждого пациента;
- ✓ тщательная оценка фенотипа АГ и степени риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- ✓ достижение целевого уровня АД в течение трех месяцев;
- ✓ коррекция других факторов риска;

¹ Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021; 398 (10304): 957–980.

² Williams B, Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J. 2018; 39 (33): 3021–3104.

³ Mancia G., Rea F., Corrao G., Grassi G. Two-drug combinations as first-step antihypertensive treatment. Circ. Res. 2019; 124 (7): 1113–1123.

⁴ Перепеч Н.Б., Шурыгина В.Д., Трегубов А.В. Приверженность врачей рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (4): 502–509.

⁵ Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3786.

- ✓ выделение специфических клинических ситуаций и фенотипических групп;
- ✓ преодоление инерции врачей;
- ✓ повышение приверженности пациентов к лечению.

Для практического достижения указанных целей разработаны определенные инструменты. Среди них прежде всего следует отметить критерии оценки качества медицинской помощи при АГ, определение риска сердечно-сосудистых осложнений для каждого пациента, амбулаторные измерения уровня АД, упрощенные алгоритмы лечения и подходы, ориентированные на фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов в одной таблетке.

Сегодня хорошо известны критерии оценки качества медицинской помощи при АГ, такие как установление диагноза АГ исходя из рекомендаций (зафиксировано повышение уровня АД > 140/90 мм рт. ст. на повторных визитах или на основании суточного мониторирования АД (СМАД)), выполнение общего и биохимического анализа крови, качественная оценка протеинурии тест-полоской или количественное определение альбуминурии, электрокардиография в 12 отведениях, рекомендации по модификации образа жизни. Кроме того, к критериям качества медицинской помощи относят назначение лицам с АГ 2-й степени и выше комбинированной двухкомпонентной антигипертензивной терапии сразу после постановки диагноза, интенсификацию терапии для достижения целевых уровней АД, а также достижение целевого уровня систолического АД (САД) < 140 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) < 90 мм рт. ст. через три месяца от начала терапии.

В клинической практике АГ классифицируют по стадиям, которые определяются в зависимости от степени АГ, наличия факторов

сердечно-сосудистого риска, поражения органов-мишеней, сопутствующих заболеваний⁶.

В настоящее время выделяют 14 факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ. Из них девять относятся к модифицируемым: курение, дислипидемия, повышенный уровень мочевой кислоты, нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни, частота сердечных сокращений в покое > 80 ударов в минуту, психологические и социально-экономические факторы. Безусловно, наличие большого числа изменяемых факторов сердечно-сосудистого риска обуславливает необходимость приверженности пациента с АГ лечению.

При принятии клинических решений необходимо учитывать категорию сердечно-сосудистого риска пациента по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). В современной клинической практике представлена новая шкала оценки риска SCORE2⁶. В обновленном алгоритме оценивают десятилетний риск смерти и смертельных случаев сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт) у практически здоровых людей в возрасте 40–69 лет с факторами риска, которые не лечились или были стабильными в течение нескольких лет. Неудивительно, что, в соответствии с критериями SCORE2, количество пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском значительно увеличивается.

«В то же время раннее выявление факторов риска может способствовать раннему назначению антигипертензивной терапии и перевести АГ из точки невозврата в точку больших возможностей», – подчеркнула профессор Ж.Д. Кобалава. Она представила алгоритм оценки сердечно-сосу-

дистого риска у пациента с АГ. В первую очередь проводят клиническую оценку, выявляя пациентов высокого/очень высокого риска с документированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, чрезмерным повышением отдельных факторов риска, семейной гиперхолестеринемией. Соответственно пациентам с высоким/очень высоким риском показаны начало или интенсификация лечения. Даже у пациентов с низким или умеренным риском важно проводить оценку по шкале SCORE, анализировать «усилители» риска (повышенные уровни аполипопротеина В, липопротеина (а), С-реактивного белка (СРБ) в крови, семейный анамнез ранних атеросклеротических заболеваний, атеросклеротическая бляшка) и дополнительные исследования по выявлению возможных поражений органов-мишеней. Наличие этих факторов является показанием к назначению или интенсификации антигипертензивной терапии. Таким образом, оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ должна быть многокомпонентной.

Сегодня, в эпоху передовых технологий в области здравоохранения, в клинической практике уровень АД нередко оценивают методами XIX в. Поэтому современные методы измерения уровня АД должны включать изучение фенотипов АД, таких как изолированная ночная, систолическая или диастолическая АГ, АГ с повышенной вариабельностью АД, с индивидуальной характеристикой суточного профиля АД. Продолжается эволюция методов измерения АД в клинической практике.

Профессор подробно рассмотрела алгоритм базовой медикаментозной терапии АГ. Согласно клиническим рекомендациям по лечению АГ 2020 г., всем пациентам, кроме пациентов с низким сер-

⁶ Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur. Heart J. 2021; 42 (34): 3227–3337.



дечно-сосудистым риском и АГ 1-й степени или пациентов старческого возраста, на первом этапе лечения показана комбинация двух препаратов – блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и диуретика или блокаторы кальциевых каналов (БКК)⁵.

Действительно, эффективность использования фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов на старте лечения АГ подтверждена в многочисленных клинических исследованиях. Такая стратегия позволяет получить выигрыш во времени и эффективности терапии АГ, избежать инерции в лечении и соответственно необратимых поражений органов-мишеней.

В масштабном итальянском исследовании с участием 125 635 пациентов с АГ показано, что вероятность продолжать использовать комбинированную терапию остается высокой у пациентов, которым первоначально назначена комбинированная терапия, по сравнению с пациентами, которым исходно назначена монотерапия⁷. По мнению исследователей, начинать лечение АГ с монотерапии означает обречь ряд пациентов на продолжение ее приема

в течение длительного периода времени в отсутствие контроля заболевания. Имеются данные о высоком риске сердечно-сосудистых исходов и смерти у пациентов с АГ, которым исходно назначали монотерапию, по сравнению с пациентами, получающими комбинированную терапию двумя антигипертензивными препаратами в виде фиксированной комбинации⁷.

Компоненты фиксированных комбинаций для лечения АГ должны обладать рядом свойств: характеризоваться доказанной эффективностью в терапии различных клинических состояний, в разных возрастных группах, выпускаться в комбинации с несколькими лекарственными средствами, в том числе в двойных и тройных комбинациях, иметь широкую доказательную базу. Периндоприл (Престариум)⁸ считается наиболее изученным ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)⁹ с подтвержденным влиянием на заболеваемость и летальность по АД-зависимым и АД-независимым механизмам. Такие крупные исследования, как ASCOT, EUROPA, ADVANCE, PROGRESS, и метаанализы, проведенные на основании этих и других работ,

подтверждают эффективность препарата Престариум⁸. В ходе исследований получены доказательства, что препарат воздействует на ключевые точки патофизиологического континуума: уменьшает размеры некальцинированных бляшек, восстанавливает эластичность артерий, снижает уровень центрального давления в аорте и дисфункцию эндотелия¹⁰⁻¹⁴.

Новые данные метаанализов подтвердили более выраженные кардиопротективные свойства ингибиторов АПФ по сравнению с блокаторами рецепторов ангиотензина (сартаны, БРА), особенно у пациентов с инфарктом миокарда и дислипидемией^{15, 16}.

Из последних клинических рекомендаций Международного общества по гипертензии и Всемирной организации здравоохранения, основанных на доказательных данных, следует, что комбинация блокатора РААС и антагониста кальция является наиболее рациональной и эффективной при лечении пациентов с АГ. Комбинацию блокатора РААС с диуретиком следует назначать пациентам после инсульта, пациентам с хронической сердечной недостаточностью или непереносимостью антагонистов кальция¹⁷.

⁷ Rea F, Corrao G., Merlino L., Mancina G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension*. 2018; 72 (4): 846–853.

⁸ Общая характеристика лекарственного препарата Престариум А. ЛП-№(000483)-(PI-RU).

⁹ 29th congress of the European Society of Cardiology. *Neth. Heart J*. 2007; 15 (Suppl 1): 3.

¹⁰ Tropeano A.-I., Boutouyrie P, Pannier B., et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension*. 2006; 48 (1): 80–86.

¹¹ Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006; 113 (9): 1213–1225.

¹² Ceconi C., Fox K.M., Remme W.J., et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc. Res*. 2007; 73 (1): 237–246.

¹³ Patel A., ADVANCE Collaborative Group; MacMahon S., Chalmers J., et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370 (9590): 829–840.

¹⁴ PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358 (9287): 1033–1041.

¹⁵ Wei J., Galaviz K.I., Kowalski A.J., et al. Comparison of cardiovascular events among users of different classes of antihypertension medications: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw. Open*. 2020; 3 (2): e1921618.

¹⁶ Kim Y.H., Her A.-Y., Jeong M.H., et al. Comparison of clinical outcomes between angiotensin-converting-enzyme inhibitors and ARBs in patients with acute myocardial infarction with dyslipidemia after a successful stent implantation. *Anatol. J. Cardiol*. 2020; 23 (2): 86–98.

¹⁷ Unger T., Borghi C., Charchar F., et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020; 75 (6): 1334–1357.

Престанс – фиксированная комбинация ингибитора АПФ периндоприла аргинина и антагониста кальция амлодипина. В крупном исследовании ASCOT доказано преимущество комбинации ингибитора АПФ с антагонистом кальция при лечении АГ. Продемонстрированы выраженный антигипертензивный эффект препарата Престанс и его существенное влияние на улучшение прогноза больных АГ, в том числе высокого риска. Кроме того, в ходе исследования показаны органопротективный потенциал уровня центрального АД, прогностическое и органопротективное значение межвизитной вариабельности уровня АД, а также специфическое взаимодействие комбинированной антигипертензивной терапии с гиполлипидемической терапией. По данным исследования ASCOT, комбинированная терапия амлодипином и периндоприлом позволяет достигать стабильного контроля уровня АД со снижением его вариабельности. Дополнительный анализ исследования был направлен на изучение предикторов резистентности к терапии у пациентов с нелеченой АГ. Исходный уровень САД и выбор последующей антигипертензивной терапии были двумя наиболее важными факторами, определявшими

ми резистентную АГ в популяции ASCOT. В группе пациентов, получавших комбинацию амлодипина, периндоприла и аторвастатина, зафиксирован значительно более низкий риск развития резистентной АГ. Отмечено взаимодействие между антигипертензивной и гиполлипидемической терапией, в том числе в отношении влияния на эффективность лечения АГ и сопутствующей дислипидемии¹⁸. При назначении антигипертензивной терапии следует учитывать профиль пациента, поскольку значимая часть пациентов с АГ имеют хотя бы одно сопутствующее заболевание – сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца (ИБС), сердечную недостаточность¹⁹. Так, пациентам с АГ и нарушениями липидного обмена целесообразно назначать комбинацию блокатора РААС и антагониста кальция²⁰. Еще в начале 2000-х гг. в исследовании ASCOT-LLA было показано, что инновационная на момент проведения исследования тактика – дополнение антигипертензивной терапии статином приводит к снижению риска неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода (нефатальный инфаркт миокарда, смерть от ИБС) у пациентов с АГ²¹.

Результаты 16-летнего наблюдения рандомизированного исследования ASCOT показали, что спустя более чем десять лет после его завершения наблюдаются преимущества антигипертензивной и липидснижающей терапии в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АГ в долгосрочном периоде²². Кроме того, начало терапии, направленной как на АГ, так и на дислипидемию, с применения фиксированной комбинации препаратов повышает приверженность пациентов лечению²³. Одним из примеров успешного решения проблемы недостаточной приверженности терапии для пациентов с гиперлипидемией в сочетании с АГ и/или ИБС является препарат Липертанс – фиксированная комбинация антагониста кальция, статина и ингибитора АПФ (амлодипин + аторвастатин + периндоприл). В заключение профессор Ж.Д. Кобалава подчеркнула, что современные международные и отечественные клинические рекомендации отмечают преимущества применения политаблеток (фиксированных комбинаций лекарственных препаратов) для упрощения лечения и повышения приверженности пациентов с АГ лечению.

Лечение пациентов с артериальной гипертензией – время действовать раньше

Симпозиум продолжил д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фар-

мацевтического образования Волгоградского государственного медицинского университета, профессор Сергей Владимирович НЕДОГОДА. Он напомнил

аудитории слова выдающегося советского ученого, академика А.Л. Мясникова о том, что гипертоническая болезнь, атеросклероз и связанная с ними коронарная недостаточность – суровая триада болезней, в наибольшей мере поражающих современное человечество.

¹⁸ Gupta A.K., Nasothimiou E.G., Chang C.L., et al. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J. Hypertens.* 2011; 29 (10): 2004–2013.

¹⁹ Чесникова А.И., Батюшин М.М., Терентьев В.П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. *Артериальная гипертензия.* 2016; 22 (5): 432–440.

²⁰ Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией. Общероссийская общественная организация содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная лига». СПб., 2019.

²¹ Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R., et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *J. Hypertens.* 2001; 19 (6): 1139–1147.

²² Gupta A., Mackay J., Whitehouse A., et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet.* 2018; 392 (10153): 1127–1137.

²³ Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A., et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165 (10): 1147–1152.



Еще в 2005 г. эксперты Американского общества гипертонии (Society of Hypertension, ASH) предложили рассматривать АГ как прогрессирующий сердечно-сосудистый синдром, имеющий комплексную и взаимосвязанную этиологию. Прогрессирование заболевания тесно связано с функциональными и структурными изменениями сердечно-сосудистой системы, которые приводят к повреждению органов-мишеней, преждевременной заболеваемости и смертности²⁴. Именно поэтому пациенты с факторами сердечно-сосудистого риска, перенесшие сосудистое событие (инфаркт миокарда, инсульт), нуждаются в так называемой упреждающей терапии для снижения риска повторного события.

В одном из исследований изучали, связаны ли уровни СРБ, маркера системного воспаления, с возникновением АГ. Установлено, что повышенный уровень СРБ в значительной степени ассоциируется с повышенным риском развития АГ²⁵.

В другом исследовании показано, что скорость пульсовой волны аорты является независимым предиктором продольного увеличения САД и возникновения АГ²⁶.

Как известно, артериальная жесткость – совокупный показатель повреждающих эффектов сердечно-сосудистых факторов риска на артериальную стенку

и старения²⁷. В последние годы получены данные о роли повышенной жесткости сосудистой стенки в развитии и прогрессировании АГ. Результаты исследований свидетельствуют о том, что повышение жесткости сосудистой стенки коррелирует с увеличением смертности у пациентов с АГ. Так, в исследовании показано, что жесткость аорты является независимым предиктором смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с АГ²⁸.

Исследования последних лет убедительно показали двустороннюю причинно-следственную связь между COVID-19 и повышением сосудистой жесткости. Отмечался рост числа пациентов с АГ и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями после перенесенной инфекции COVID-19²⁹.

Концепция преждевременного старения сосудов (early vascular aging, EVA) давно изучается в рамках определения оптимальных критериев диагностики и терапевтических подходов к лечению. К ключевым факторам EVA наряду с повышением артериальной жесткости относят повышение уровня АД и дислипидемию. При этом синдром EVA наиболее характерен для лиц молодого возраста.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при назначении лечения пациентам с АГ не-

обходимо не только стремиться к достижению целевых значений уровня АД, но и учитывать наличие сердечно-сосудистых факторов риска. Опубликованы результаты метаанализа исследований, который показал, что стратегия лечения, снижающая уровень АД, основанная на прогнозируемом сердечно-сосудистом риске, более эффективна, чем стратегия, основанная только на уровнях АД в диапазоне пороговых значений³⁰.

В ряде исследований убедительно доказана необходимость раннего контроля АГ. Так, в исследовании ELSA у пациентов, средний возраст которых составил 55 лет, изучали атеросклеротические изменения каротидных артерий. Распространенность изменений стенки сонной артерии среди пациентов с АГ была очень высокой: у 82% больных определялась атеросклеротическая бляшка. Получается, что даже молодые пациенты относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска³¹.

В другом исследовании оценивали сердечно-сосудистый риск при различных стадиях АГ. Установлено, что раннее визуальное расхождение кривых риска сердечно-сосудистых заболеваний начинается практически сразу, однако достоверное – через пять лет, но при этом риск возрастет в шесть раз при АГ 2-й стадии по сравнению с нормальным

²⁴ ASH writing group proposes a new definition of hypertension. 2005 // www.medscape.com/viewarticle/538672 (дата обращения 12.11.2022).

²⁵ Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N., et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003; 290 (22): 2945–2951.

²⁶ Najjar S.S., Scuteri A., Shetty V., et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (14): 1377–1383.

²⁷ Дроздецкий С.И., Кучин К.В. Артериальная жесткость в повседневной клинической практике: что важно знать практикующему врачу. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018; 6 (19): 38–47.

²⁸ Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive. *Hypertension*. 2001; 37 (5): 1236–1241.

²⁹ Saeed S., Mancia G. Arterial stiffness and COVID-19: a bidirectional cause-effect relationship. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2021; 23 (6): 1099–1103.

³⁰ Karmali K.N., Lloyd-Jones D.M., Van der Leeuw J., et al. Blood pressure-lowering treatment strategies based on cardiovascular risk versus blood pressure: a meta-analysis of individual participant data. *PLoS Med*. 2018; 15 (3): e1002538.

³¹ Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M., et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J. Hypertens*. 1998; 16 (7): 949–961.

уровнем АД³². При этом отмечается снижение риска сердечно-сосудистых осложнений в первый год от начала терапии, основанной на блокаде РААС³³.

Кроме того, ряд рандомизированных клинических исследований (HOPE³⁴, EUROPA³⁵, PROGRESS³⁴, CAMELOT³⁶, PEACE³⁷, ONTARGET³⁸ и др.) с участием пациентов с нормальным уровнем АД, но высоким риском сердечно-сосудистых осложнений указывает на безопасность и пользу применения антигипертензивных препаратов.

На сегодняшний день хорошо изучены терапевтические возможности различных классов антигипертензивных препаратов. Особый интерес вызывают результаты субисследования ASCOT SAFE, которое внесло существенный вклад в понимание важности способности антигипертензивных средств, в частности комбинации амлодипина с периндоприлом, снижать жесткость сосудов у пациентов с АГ¹¹.

Основными уроками исследования ASCOT стали выводы об эффективности лечения АГ антигипертензивными препаратами из классов БКК и ингибиторов АПФ, а также о том, что умень-

шение АД в аорте прогностически более значимо, чем снижение АД в периферических артериях.

Докладчик отметил важность проведения статинотерапии как интегрального компонента комбинированной терапии, направленной на предотвращение развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов для первичной профилактики. Статины эффективно снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с высоким риском. Результаты метаанализа исследований TIPS, HOPE-3, PolyIran показали, что стратегия терапии с использованием лекарственных препаратов в форме фиксированных комбинаций (антигипертензивный препарат + статин) ассоциируется со значимым снижением риска первичной конечной точки – сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта или реваскуляризации³⁹.

По данным исследований, аторвастатин значительно улучшает эластичность сосудов. На фоне приема аторвастатина отмечается положительная динамика показателей липидного обмена, улучшается скорость каротидно-бедрен-

ной пульсовой волны у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и дислипидемией⁴⁰.

В многоцентровом открытом исследовании ADVANTAGE, посвященном оценке гипотензивной эффективности фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина (препарат Престанс), наблюдалась положительная динамика сосудистого возраста на фоне антигипертензивной терапии. Так, через три месяца терапии препаратом Престанс отмечалось снижение сосудистого возраста на девять лет и соответственно сердечно-сосудистого риска⁴¹.

В российском исследовании ТАНГО также показано, что перевод терапии с легкой двойной комбинации на фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина демонстрирует значительное снижение сосудистого возраста и улучшение показателей эластичности у пациентов с АГ⁴². Как отметил профессор С.В. Недогода, сегодня появилась уникальная возможность применять в клинической практике фиксированную комбинацию, в состав которой входят периндоприл, амлодипин и аторвастатин, –

³² Packer D.L., Mark D.B., Robb R.A., et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321 (13): 1229–1231.

³³ Volpe M., Gallo G., Tocci G. Is early and fast blood pressure control important in hypertension management? *Int. J. Cardiol.* 2018; 254: 328–332.

³⁴ Arnold J.M., Yusuf S., Young J., et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation*. 2003; 107 (9): 1284–1290.

³⁵ Ceconi C., Fox K.M., Remme W.J., et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc. Res.* 2007; 73 (1): 237–246.

³⁶ Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P., et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292 (18): 2217–2225.

³⁷ Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E., et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (20): 2058–2068.

³⁸ Yusuf S., Teo K.K., Pogue J., et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (15): 1547–1559.

³⁹ Joseph P., Roshandel G., Gao P., et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021; 398 (10306): 1133–1146.

⁴⁰ Grigoropoulou P., Tentolouris A., Eleftheriadou I., et al. Effect of 12-month intervention with low-dose atorvastatin on pulse wave velocity in subjects with type 2 diabetes and dyslipidaemia. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2019; 16 (1): 38–46.

⁴¹ Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANTAGE. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015; 3: 2–10.

⁴² Недогода С.В., Конради А.О., Звартау Н.Э. и др. Оптимизация контроля артериального давления и ангиопротекции с помощью фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны. *Кардиология*. 2017; 57 (3): 31–38.



препарат Липертанс. Компоненты препарата Липертанс широко используются в клинической практике как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Применение препарата Липертанс позволяет индивидуа-

лизировать терапию, сократить количество одновременно принимаемых препаратов и тем самым улучшить приверженность пациентов лечению.

Подводя итог, профессор С.В. Недогада подчеркнул, что добавление к комбинации периндоприла

и амлодипина липидснижающего препарата из группы статинов (аторвастатин) значительно усиливает терапевтический эффект комбинированной терапии в отношении контроля АД и снижения риска развития сердечно-сосудистых событий^{43, 44}.

Факторы риска под контроль. Липертанс: принуждение во благо пациента

Как отметил д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Юрий Александрович КАРПОВ, важной составляющей алгоритма лечения пациентов с АД является приверженность терапии. Поэтому, чтобы обеспечить пациентам эффективную терапию в соответствии с рекомендациями, необходимо вводить в клиническую практику оптимальные схемы лечения, отличающиеся удобством применения, хорошей переносимостью и доказанным действием в аспекте повышения приверженности лечению.

Приверженность антигипертензивной терапии зависит от ряда факторов, связанных с личностью пациента, терапией, социально-экономическими аспектами. В ряде исследований анализировали особенности приверженности пациентов с АД лечению. Согласно полученным данным, привер-

женность профилактическому лечению низкая и практически не зависит от класса препарата. То есть можно предположить, что побочные эффекты не являются основной причиной низкой приверженности терапии⁴⁵.

Установлено, что большинство пациентов прекращают временно или навсегда терапию одним из основных классов лекарств в течение первого года после инфаркта миокарда. При этом статины относятся к препаратам, которые пациенты прекращают принимать чаще всего⁴⁶.

Между тем отсутствие приверженности терапии – одно из основных условий формирования недостижения целевых уровней АД и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Так, в 2015 г. почти треть застрахованных взрослых в США с диагностированной АД считались не придерживавшимися режима приема антигипертензивных препаратов⁴⁷.

Показатели приверженности терапии статинами также остаются низкими, особенно среди лиц без ИБС. 2/3 лиц, получающих терапию в рамках первичной профилактики, и 1/3 лиц – в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, не привержены лечению статинами⁴⁸.

Низкая приверженность лечению приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых событий. Риск умереть от любой причины среди пациентов, прервавших или прекративших прием статинов в течение первого года после перенесенного острого инфаркта миокарда, в 3,45 раза выше, чем среди тех, кто аккуратно принимал статины⁴⁹.

Низкая приверженность приему статинов и антигипертензивных препаратов сегодня рассматривается как один из факторов развития фатального инсульта. Относительный риск любого сердечно-сосудистого события у лиц с хорошей и плохой приверженностью приему препаратов для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний различен. Так, в группе

⁴³ Sever P.S., Dahlöf B.P., Neil R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361 (9364): 1149–1158.

⁴⁴ Sever P., Dahlöf B., Poulter N., et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (24): 2982–2988.

⁴⁵ Naderi S.H., Bestwick J.P., Wald D.S. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am. J. Med.* 2012; 125 (9): 882–887.

⁴⁶ Pietrzykowski Ł., Kasprzak M., Michalski P., et al. Therapy discontinuation after myocardial infarction. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (12): 4109.

⁴⁷ Chang T.E., Ritchey M.D., Park S., et al. National Rates of Nonadherence to Antihypertensive Medications Among Insured Adults With Hypertension, 2015. *Hypertension*. 2019; 74 (6): 1324–1332.

⁴⁸ Colantonio L.D., Rosenson R.S., Deng L., et al. Adherence to statin therapy among US adults between 2007 and 2014. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8 (1): e010376.

⁴⁹ Kim M.C., Cho J.Y., Jeong H.C., et al. Impact of postdischarge statin withdrawal on long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115 (1): 1–7.

ЛИПЕРТАНС®

АМЛОДИПИН

АТОРВАСТАТИН

ПЕРИНДОПРИЛ

ПРЕСТАНС®

АМЛОДИПИН

ПЕРИНДОПРИЛ

Время действовать!

Компоненты препаратов способствуют снижению сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и ИБС¹⁻⁴



АГ – артериальная гипертензия;
ИБС – ишемическая болезнь сердца.

1. Tsoukas G. et al. Am J Cardiovasc Drugs. 2011;11(1):45-55.
2. Karpov Y.A. et al. High Blood Press Prev. 2015;22(4):417-425.
3. Williams B. et al. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104.
4. Law M.R. et al. BMJ. 2003;326(7404):1423.

АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этажи 7/8/9.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701,
www.servier.ru

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

SERVIER

пациентов, которые придерживаются схемы приема препаратов из классов бета-блокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ, блокаторов РААС, риск развития сердечно-сосудистых событий ниже⁵⁰. Без сомнения, в повседневной практике прием пациентами с АГ меньшего числа таблеток по поводу сопутствующих заболеваний способствует увеличению приверженности лечению. В частности, назначение свободной комбинации периндоприла, амлодипина и аторвастатина способствует приверженности лечению только у 54,5% больных. Назначение комбинированной терапии отдельными препаратами сопряжено с определенными трудностями, главным образом со снижением приверженности лечению⁵¹.

Наиболее эффективным методом повышения приверженности при назначении терапии пациентам с АГ является использование фиксированных комбинаций. Эти данные подтверждаются результатами клинических исследований. Так, у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний или установленным сердечно-сосудистым заболеванием использование фиксированных комбинаций препаратов для контроля АД, уровня холестерина по сравнению с обычным лечением приводит к значительному улучшению приверженности лечению.

В исследовании UMPIRE у пациентов, получавших фиксированную комбинацию, улучшилась приверженность по сравнению с обычным лечением (86 против 65%; относительный риск приверженности 1,33; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,26–1,41; $p < 0,001$) с одновременным снижением САД (-2,6 мм рт. ст.; 95% ДИ -4,0--1,1 мм рт. ст.; $p < 0,001$) и уровня холестерина ЛПНП (-4,2 мг/дл; 95% ДИ -6,6--1,9 мг/дл; $p < 0,001$) в конце исследования⁵². «Безусловно, фиксированная комбинация препаратов – обоснованный выбор для пациентов с АГ. Более того, перспективным направлением терапии считается добавление к фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов статина для повышения эффективности терапии больных АГ с сопутствующим нарушением липидного обмена», – отметил докладчик.

Сегодня на российском рынке представлен препарат Липертанс – фиксированная комбинация ингибитора АПФ периндоприла, антагониста кальциевых каналов амлодипина и представителя класса статинов аторвастатина. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность компонентов препарата у пациентов с АГ и нарушениями липидного профиля, ИБС. Препарат Липертанс способствует контролю уровней АД и липидов, а также повышению

приверженности пациентов лечению⁵³. Компоненты препарата Липертанс способствуют снижению риска сердечно-сосудистых осложнений⁵³ и обладают обширной доказательной базой. Еще в 2012 г. в отечественном крупном постмаркетинговом исследовании ПРОРЫВ изучали влияние фиксированной комбинации «периндоприл + амлодипин» (Престанс) на уровень САД и ДАД у пациентов с АГ⁵⁴.

В ходе исследования с участием 4115 пациентов с АГ подтверждены высокая антигипертензивная эффективность, по данным измерения уровня АД, и хорошая переносимость препарата Престанс. Показано преимущество препарата Престанс для применения в реальной практике благодаря высокой эффективности в достижении целевых уровней АД, влиянию на снижение сердечно-сосудистых осложнений и удобству использования – препарат выпускается в нескольких дозовых диапазонах.

Накопленные данные свидетельствуют о долговременном контроле уровня АД с уменьшением вариабельности и рисков сердечно-сосудистых событий на фоне применения фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина Престанс⁵⁵.

Последние данные показывают высокую эффективность добавления к комбинации периндоприла и амлодипина гиполипидемического препарата из класса статинов.

⁵⁰ Chowdhury R., Khan H., Heydon E., et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (38): 2940–2948.

⁵¹ Perrone V., Veronesi C., Gambera M., et al. Treatment with free triple combination therapy of atorvastatin, perindopril, amlodipine in hypertensive patients: a real-world population study in Italy. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2019; 26 (5): 399–404.

⁵² Thom S., Poulter N., Field J., et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 310 (9): 918–929.

⁵³ Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (11): 4076.

⁵⁴ Карпов Ю.А., Деев А.Д. Неконтролируемая артериальная гипертензия – новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. *Кардиология.* 2012; 2: 29–35.

⁵⁵ Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366 (9489): 895–906.



Профессор Ю.А. Карпов прокомментировал результаты исследований зарубежных коллег, посвященных эффективности фиксированной комбинации аторвастатина, периндоприла и амлодипина. Результаты оценки эффективности фиксированной комбинации в условиях первичного звена здравоохранения в Германии показали, что на фоне лечения фиксированной комбинацией у пациентов с АГ и дислипидемией значительно улучшается контроль уровня АД и показателей липидов⁵⁶.

В другом наблюдательном исследовании CORAL⁵⁷ изучали эффективность фиксированной комбинации аторвастатина, периндоприла и амлодипина у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией. После трех месяцев терапии фиксированной комбинацией препаратов наблюдалось снижение среднего офисного уровня АД на $26,3 \pm 16,6/11,6 \pm 9,9$ мм рт. ст., а также уровня холестерина ЛПНП с $3,41 \pm 1,01$ до $2,80 \pm 0,82$ ммоль/л и уровня триглицеридов с $2,26 \pm 1,17$ до $1,82 \pm 0,83$ ммоль/л.

Интерес представляют результаты наблюдательного многоцентрового исследования PAPA-CAD с участием пациентов с АГ, получавших фиксированные комбинации «амлодипин + периндоприл» и «амлодипин + периндоприл+аторвастатин». В подгруппе пациентов, получавших статины, большее число пациентов достигли целевого значения уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. по сравнению с группой больных, не получавших статины. Кроме того, на фоне трех-

компонентной фиксированной комбинации отмечалось снижение уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП. Таким образом, добавление аторвастатина к фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина привело к дальнейшему значительному улучшению липидного статуса пациентов⁵⁸.

Рандомизированное исследование SECURE наглядно продемонстрировало преимущества применения «полипилюли» – фиксированной комбинации аспирина и препаратов для снижения уровня липидов и АД (аторвастатин, рамиприл) после перенесенного инфаркта миокарда в отношении снижения риска повторных сердечно-сосудистых событий. Показано, что у пациентов, принимавших «полипилюлю», существенно снизились сумма основных коронарных и церебральных событий, необходимость проведения срочной реваскуляризации. Авторы исследования пришли к выводу, что стратегия лечения, основанная на применении «полипилюли», содержащей ацетилсалициловую кислоту, аторвастатин и рамиприл, способствует уменьшению повторных сердеч-

но-сосудистых событий после инфаркта миокарда, а также повышению приверженности пациентов лечению⁵⁹.

Завершая выступление, профессор Ю.А. Карпов подчеркнул, что основная цель лечения АГ – снижение сердечно-сосудистого риска и риска осложнений. На сегодняшний день современной лечебной опцией является назначение гипотензивной и при необходимости липидснижающей терапии с достижением и поддержанием целевого уровня АД и уровня холестерина ЛПНП у всех пациентов с АГ. Перспективы в отношении достижения такого контроля связаны с тройной фиксированной комбинацией с включением статина – аторвастатин + периндоприл + амлодипин (Липертанс). Препарат Липертанс – прекрасная возможность с помощью фиксированной комбинации препаратов («полипилюли») улучшить контроль уровня АД и липидных показателей у больных АГ. Эффективность действия фиксированной комбинации связана как с повышением приверженности терапии, так и с синергичным влиянием входящих в нее компонентов.

Заключение

Современный взгляд на ведение пациентов с АГ подразумевает применение комплекса современных методов лечения. Создание и появление в реальной клинической практике фиксированных комбинаций, в состав которых входят антигипертензивные и липид-

снижающие компоненты с подтвержденной эффективностью, позволит существенно расширить терапевтические возможности, эффективно воздействовать на снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и повысить приверженность пациентов с АГ лечению. ☺

⁵⁶ Jacob S., Weger B. Blood pressure, lipid lowering and self-reported adherence with a fixed-dose combination of Atorvastatin/Perindopril/Amlodipine in primary care: a non-interventional study. *Der Internist*. 2018; 59 (1): PS157.

⁵⁷ Simon A., Dézsi C.A. Treatment of hypertensive and hypercholesterolaemic patients with the triple fixed combination of atorvastatin, perindopril and amlodipine: the results of the CORAL study. *Adv. Ther.* 2019; 36 (8): 2010–2020.

⁵⁸ Dézsi C.A. Treatment with triple combination of atorvastatin, perindopril, and amlodipine in patients with stable coronary artery disease: a subgroup analysis from the PAPA-CAD study. *J. Int. Med. Res.* 2018; 46 (5): 1902–1909.

⁵⁹ Castellano J.M., Pocock S.J., Bhatt D.L., et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387 (11): 967–977.

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

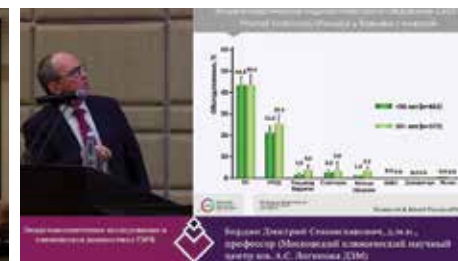


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





Теория вероятностей в ишемической болезни сердца – от случайности к закономерности

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – ведущая причина инвалидности и смертности населения, в том числе трудоспособного возраста. Основой лечения ИБС являются устранение факторов риска и комплексная медикаментозная терапия. В рамках Российского национального конгресса кардиологов 30 сентября 2022 г. состоялся симпозиум, посвященный практическим вопросам лечения ИБС. Ведущие российские эксперты в области кардиологии рассмотрели комплексные подходы к ведению пациентов с ИБС, артериальной гипертензией и симптомами стенокардии. Особое внимание участники симпозиума акцентировали на необходимости применения фиксированных комбинаций препаратов для повышения приверженности пациентов с ИБС лечению.

Невероятная история одного человека

Как отметил генеральный секретарь Российского кардиологического общества, д.м.н., профессор, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России Александр Олегович НЕДОШИВИН, в клинической кардиологической практике встречаются нетривиальные случаи, требующие особого терапевтического подхода к ведению пациентов. Он привел шесть наиболее частых сценариев, которые могут встретиться у пациента со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в амбулаторной практике:

- 1) предполагаемая ИБС и стабильные симптомы стенокардии и/или одышка;
- 2) вновь возникшая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) или дисфункция левого желудочка и предполагаемая ИБС;
- 3) стабилизировавшиеся в течение менее одного года после острого коронарного синдрома (ОКС) симптомы или недавняя реваскуляризация;
- 4) первичная постановка диагноза ИБС более года назад или реваскуляризация;

5) стенокардия, предполагаемый механизм которой вазоспазм или микрососудистое поражение;

6) отсутствие симптомов, ИБС выявлена при скрининге.

Кроме того, ИБС часто сопутствуют коморбидные состояния, значительно осложняющие процесс лечения пациентов. Наиболее распространенными коморбидными заболеваниями у пациентов со стабильной стенокардией считаются артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, ХСН. Встречаются также хроническая обструктивная болезнь легких и заболевания сосудов нижних конечностей¹.

Таким образом, алгоритм ведения больных ИБС предусматривает прежде всего индивидуальный подход, с учетом функционального класса (ФК) стенокардии, наличия коморбидных заболеваний, возраста.

Эксперт представил портрет гипотетического пациента с ИБС.

Пациент С. 45 лет обратился за медицинской помощью по поводу снижения работоспособности, ухудшения сна, болей в левой половине грудной клетки, возникающих не чаще одного-двух раз в неделю после физической нагрузки, учащенного сердцебиения и нечастых

перебоев в работе сердца. Одышки, задержки жидкости нет. Повышение уровня артериального давления (АД) с 35 лет, максимальные значения – 180/100 мм рт. ст. Три года назад перенес инфаркт миокарда, выполнена экстренная реваскуляризация – стентирование коронарных артерий. Уровень АД регулярно не контролирует. Пациент получает стандартную терапию: метопролола тартрат 25 мг утром и 12,5 мг вечером, лизиноприл 5 мг/сут, аспирин 100 мг/сут, atorvastatin 20 мг/сут. Из анамнеза жизни известно, что у матери случился инфаркт миокарда в 54 года, отец страдает АГ. Пациент курит (половина пачки сигарет в день), алкоголь употребляет два-три раза в неделю. Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. По органам и системам без клинически значимой патологии. На момент осмотра: АД – 150/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 76 ударов в минуту. Результаты лабораторных и инструментальных тестов. По результатам электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (Эхо-КГ), выявлены признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, сохранная фракция выброса – 60%. Общий анализ мочи: в пределах референсных значений. Клинический анализ крови: в пределах референсных значений. В биохимическом анализе крови

¹ Steg G., Ferrari R., Ford I., et al. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. PLoS One. 2012; 7 (5): e36284.

обращает на себя внимание уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 2,9 ммоль/л. Скорее всего повышенные уровни АД и ЛПНП обусловлены неадекватными дозами бета-блокатора и статина. При этом в данном клиническом случае сочетание бета-блокатора с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) не дает достаточного антигипертензивного эффекта. Получается, что, даже придерживаясь клинических рекомендаций по лечению АГ и ИБС с применением препаратов из групп бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, статинов и антиагрегантов, в ряде случаев приходится констатировать неэффективность терапии. Значительная часть пациентов со стабильной стенокардией, ИБС, хроническими коронарными синдромами даже на фоне терапии не достигают целевых значений ЧСС, уровней АД и холестерина ЛПНП. Кроме того, пациенты часто продолжают курить, отличаются низкой приверженностью модификации образа жизни и лечению. Эти факторы способствуют снижению эффективности терапии, и их необходимо учитывать при ведении пациентов. В клинических рекомендациях по лечению АГ у взрослых 2020 г.² представлена стратегия лекарственной терапии при сочетании АГ и ИБС. В частности, пациентам с АГ и перенесенным инфарктом миокарда рекомендуется назначать бета-блокаторы и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в качестве составной части терапии для снижения риска сердечно-сосудистой смерти². Безусловно, в качестве стартовой терапии у пациента с ИБС пред-

почтительна фиксированная комбинация ингибитора АПФ и бета-блокатора в одной таблетке. В соответствии с современными рекомендациями, цели лечения стабильной ИБС³ – устранение симптомов заболевания и профилактика сердечно-сосудистых осложнений. При сопутствующей АГ рекомендуется включать в состав медикаментозной терапии антигипертензивные средства для достижения целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. (первичная цель), при условии хорошей переносимости и в возрасте до 65 лет – менее 130/80 мм рт. ст. (вторичная цель), но не менее 120/70 мм рт. ст.³ Контроль ЧСС – важный показатель, который следует учитывать у пациентов с ИБС. При стабильной стенокардии I–II ФК и ЧСС более 60 ударов в минуту рекомендуется в качестве препарата первой линии назначать бета-блокаторы для снижения ЧСС до значений 55–60 ударов в минуту. Препараты из класса бета-блокаторов не только устраняют симптомы заболевания, стенокардию, оказывают антиишемическое действие, улучшают качество жизни пациента, но и способствуют благоприятному влиянию на прогноз пациента после перенесенного инфаркта миокарда. При этом дозу бета-блокатора постепенно повышают до полного устранения приступов стенокардии или достижения максимально допустимой дозы. В рассматриваемой клинической ситуации пациент получал недостаточную дозу бета-блокатора, поэтому у него сохранялась повышенная ЧСС (76 ударов в минуту). По данным исследований, уменьшение ЧСС у пациентов с хроническим коронарным синдромом

ассоциируется с более высокой прогнозируемой продолжительностью жизни на долгосрочном этапе⁴. Кроме того, в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ сказано, что в целях улучшения прогноза пациентов с АГ, ИБС и перенесенным инфарктом миокарда необходимо применять бета-блокаторы и блокаторы РААС в качестве составной части терапии⁵. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов тоже содержат указания на улучшение прогноза за счет использования ингибиторов АПФ у пациентов с ХСН, АГ или сахарным диабетом⁶. В российских клинических рекомендациях также предусмотрено, что пациентам со стабильной ИБС при сопутствующих заболеваниях, имеющих существенное значение для прогноза (постинфарктный кардиосклероз, АГ, сахарный диабет, ХСН), в целях профилактики сердечно-сосудистых осложнений следует назначать ингибиторы АПФ, такие как периндоприл, рамиприл³. По словам профессора А.О. Недошивина, назначение пациенту с АГ бета-блокаторов и ингибиторов АПФ – патогенетически обоснованный выбор. Дело в том, что различные патофизиологические механизмы на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, участвующие в генезе повышения уровня АД и сопутствующего поражения органов-мишеней, в том числе ИБС, включают гиперактивацию РААС и симпатической нервной системы⁷. Накопленные данные свидетельствуют о наличии у бета-блокаторов, особенно бисопролола, кардио-

² Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 г. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3786.

³ Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 г. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4076.

⁴ Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.-C., Tardif J.-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur. Heart J. 2005; 26 (10): 967–974.

⁵ Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J. 2018; 39 (33): 3021–3104.

⁶ Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur. Heart J. 2020; 41 (3): 407–477.

⁷ Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M., et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Hypertension. 2015; 65 (6): 1372–1407.



протективного эффекта: в исследованиях доказано, что у пациентов с ИБС, ОКС и ХСН на фоне терапии бисопрололом снижаются частота сердечно-сосудистых событий и смертность по всем причинам. Так, в исследовании CIBIS II установлено достоверное снижение частоты общей смертности и внезапной смерти в группе бисопролола по сравнению с группой плацебо⁸. Кроме того, в многочисленных исследованиях получены данные о кардиопротективном эффекте ингибиторов АПФ, в частности периндоприла. На фоне применения периндоприла у пациентов с АГ, ОКС значительно снижалась смертность. По данным метаанализа, в отличие от группы сравнения в группе пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, получавших периндоприл, на 28% снизилось число инфарктов миокарда⁹. Таким образом, в последние годы убедительно доказана эффективность использования ингибиторов АПФ и бета-блокаторов у пациентов с ИБС.

В многоцентровом исследовании EUROPA добавление периндоприла к бета-блокатору у пациентов со стабильной ИБС приводило к снижению сердечно-сосудистых исходов и смертности на 24% по сравнению со стандартной терапией, включавшей бета-блокаторы. На фоне комбинированной терапии бета-блокатором и периндоприлом частота развития инфаркта миокарда снижалась на 28%, а частота госпитализаций по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности – на 45%¹⁰.

Как отметил докладчик, в рассматриваемом клиническом случае наиболее рациональной комбинацией представителей классов бета-блокаторов и ингибиторов АПФ может быть бисопролол и периндоприл, поскольку оба компонента характеризуются доказанным длительным (в течение 24 часов) терапевтическим действием в отношении снижения уровня АД и ЧСС¹¹⁻¹³.

Сегодня у практикующих врачей появилась уникальная возможность применять в клинической практике фиксированную комбинацию бисопролола с периндоприлом – препарат Престилол. В отличие от других фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов среди показаний для назначения Престилола не только АГ, но и стабильная ИБС и ХСН. Применение препарата Престилол в терапии пациентов с ИБС и АГ способствует контролю уровня АД, ЧСС, а также повышению приверженности терапии¹⁴. Безусловно, комплаенс пациентов, их приверженность терапии – важное условие успешного лечения. Низкая приверженность лечению, даже после инфаркта миокарда, отличает пациентов с ИБС и, безусловно, ухудшает прогноз. Возвращаясь к рассмотрению клинического случая, эксперт отметил, что наиболее вероятным сценарием у данного пациента с низкой приверженностью лечению и терапией неадекватно низкими дозами отдельных стандартных препаратов будет ухудшение прогноза. Итак, одним из рациональных методов базовой терапии пациентов

с ИБС и АГ является применение фиксированной комбинации бисопролола с периндоприлом в одной таблетке. Препарат Престилол удобен для применения, возможен гибкий режим дозирования, поскольку выпускается в широком диапазоне доз: содержание бисопролола и периндоприла 5/5, 5/10, 10/10 мг в одной таблетке, при этом таблетки 5/5 мг и 5/10 мг делимы. Широкая линейка доз препарата позволяет индивидуализировать терапию и способствует повышению приверженности пациентов лечению³. Чтобы в данном клиническом случае достичь целевых значений уровня АД, ЧСС и холестерина ЛПНП, пациенту необходимо изменить терапию. Наиболее целесообразной представляется следующая схема: Престилол 5/10 мг один раз в сутки, аспирин 100 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут.

В открытом неконтролируемом проспективном наблюдательном исследовании СТИЛЬ оценивали эффективность и переносимость фиксированной комбинации периндоприла и бисопролола (препарат Престилол) у пациентов с АГ и стабильной ИБС в ежедневной клинической практике. Лечение пациентов с АГ и ИБС препаратом Престилол в течение трех месяцев было обусловлено значимым снижением уровня АД и ЧСС, высокой долей пациентов, достигших целевого уровня АД. Это сопровождалось улучшением симптомов стенокардии. Лечение хорошо переносилось. Кроме того, на фоне терапии было за-

⁸ The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353 (9146): 9–13.

⁹ Savarese G., Costanzo P., Cleland J.G.F. et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61(2): 131–142.

¹⁰ Bertrand M.E., Ferrari R., Remme W.J., et al. Perindopril and β -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am. Heart J.* 2015; 170 (6): 1092–1098.

¹¹ Yamashita T., Ikeda T., Akita Y. Comparison of heart rate reduction effect and safety between bisoprolol transdermal patch and bisoprolol fumarate oral formulation in Japanese patients with persistent/permanent atrial fibrillation (BISONO-AF study). *J. Cardiol.* 2019; 73 (5): 386–393.

¹² Flack J.M., Nasser S.A. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 777–787.

¹³ Общая характеристика лекарственного препарата Престилол. Регистрационное удостоверение ЛП-№(000569)-(ПГ-РУ) от 14.02.2022.

¹⁴ Boytsov S.A., Burtsev Y.P., Khomitskaya Y.V., Karpov Y.A. Effectiveness and tolerability of the single-pill combination of bisoprolol and perindopril in patients with arterial hypertension and stable coronary artery disease in daily clinical practice: The STYLE Study. *Adv. Ther.* 2021; 38 (6): 3299–3313.

фиксировано значительное увеличение приверженности пациентов лечению¹⁴.

Проведен дополнительный анализ исследования СТИЛЬ, в котором показаны эффективность и переносимость фиксированной комбинации бисопролола/периндоприла у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующей АГ, перенесших инфаркт миокарда¹⁵. В подгруппе пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе препарат Престилол продемонстрировал при переводе с терапии свободными компонентами значительное снижение уровня АД и ЧСС, а также значительное уменьшение количества приступов стенокардии и потребности в приеме короткодействующих нитратов. В настоящее время применяются и другие комбинации препара-

тов для лечения пациентов с ИБС, не достигающих целевых значений ЧСС на максимально возможных дозах бета-блокатора и ингибитора АПФ. Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца. Механизм его действия заключается в селективном и специфическом подавлении If-каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующую ЧСС. По данным метаанализа, ивабрадин в сочетании с бета-блокатором снижает ЧСС и способствует уменьшению выраженности симптомов стенокардии в течение месяца от начала терапии с продолжением снижения до четырех месяцев. Комбинированная терапия ивабрадином и бета-блокатором не только эффективна уже в течение первого

месяца лечения, но и хорошо переносится пациентами с симптомами стенокардии, неадекватно контролируемой бета-блокаторами¹⁶.

Завершая обзор клинического случая гипотетического пациента с ИБС, сопутствующей АГ, перенесшего инфаркт миокарда, профессор А.О. Недошивин отметил, что на фоне терапии препаратом Престилол у пациента получены ожидаемые результаты: снижение уровня АД до 125/70 мм рт. ст., ЧСС – 62 удара в минуту.

Таким образом, лечение пациентов, страдающих одновременно ИБС и АГ, требует комплексного подхода с применением фиксированных комбинаций препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью, в частности периндоприла и бисопролола.

Терапия ишемической болезни сердца – закон и порядок

Тему лечения ИБС продолжил член-корреспондент РАН, руководитель отдела кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии медицинского центра Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, д.м.н., профессор Симон Теймуразович МАЦКЕПЛИШВИЛИ. Он отметил, что основными целями лечения ИБС являются улучшение прогноза и повышение качества жизни пациента. Как известно, приступы стенокардии возникают вследствие ишемии миокарда, возникающей в результате дисбаланса между растущей потребностью в кислороде и возможностью его доставки. Наибольшее снижение потребности миокарда в кислороде и прирост коронарного кровотока достигаются при ЧСС 55–60 уда-

ров в минуту. В российских клинических рекомендациях по лечению стабильной ИБС обозначены сроки и критерии оценки качества терапии. Так, у всех пациентов с ИБС целесообразно оценивать эффективность назначенного лечения в ближайшее время (через 3–5 дней) и через 2–4 недели после начала терапии, ориентируясь на такие показатели, как частота приступов, потребность в короткодействующих нитратах и переносимость физической нагрузки³.

Препарат Престилол представляет собой фиксированную комбинацию бета-блокатора бисопролола и ингибитора АПФ периндоприла для лечения пациентов с ИБС¹³. Компоненты препарата Престилол способствуют улучшению профиля АД, снижению выраженности сим-

птомов стенокардии, оказывая выраженный благоприятный прогностический эффект. На фоне терапии у пациентов с ИБС, АГ и пациентов высокого риска снижается риск коронарных событий или серьезных сердечно-сосудистых неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт), а также потребность в реваскуляризации^{10, 17}. Компоненты препарата Престилол характеризуются длительным периодом полувыведения, что способствует действию препарата в течение 24 часов¹³.

Высокая ЧСС служит независимым фактором риска при ИБС и ХСН. Поэтому при стабильной стенокардии важно снижать ЧСС с помощью бета-блокаторов или другой ритм-урежающей терапии, в частности ивабрадина. Последние клинические исследования показали, что ивабрадин уменьшает ЧСС за счет селективного подавления ион-

¹⁵ Boytsov S.A., Karpov Y.A., Burtsev Y.P., Kvasnikov B.B. Effectiveness and tolerability of bisoprolol/perindopril single-pill combination in patients with stable coronary artery disease and concomitant hypertension who had a history of myocardial infarction: a post-hoc analysis of the STYLE study. *Adv. Ther.* 2021; 38 (6): 3299–3313.

¹⁶ Nedoshivin A., Petrova P.T.S., Karpov Y. Efficacy and safety of ivabradine in combination with beta-blockers in patients with stable angina pectoris: a systematic review and meta-analysis. *Adv. Ther.* 2022; 39 (9): 4189–4204.

¹⁷ Brugs J.J., Bertrand M., Remme W., et al. The treatment effect of an ACE-inhibitor based regimen with perindopril in relation to beta-blocker use in 29,463 patients with vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS trials. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017; 31 (4): 391–400.



ного тока If в синусовом узле сердца. Ионный ток If – основной ток в фазе диастолической деполяризации, который приводит к возникновению нового потенциала действия. Важно, что ингибитор If-каналов ивабрадин не воздействует на другие каналы в клетках сердца, действует без нарушений сократимости и релаксации миокарда и влияния на сосудистую систему, в том числе АД¹⁸. Таким образом, ивабрадин является эффективным противоишемическим средством, снижающим ЧСС и улучшающим физическую работоспособность и качество жизни пациентов со стабильной стенокардией¹⁹.

В ряде исследований получены убедительные данные о том, что у пациентов с ИБС с синусовым ритмом добавление ивабрадина к текущей дозе бета-блокатора не повышает центральное АД в аорте и способствует уменьшению ишемии миокарда за счет увеличения времени диастолической перфузии²⁰.

Следует отметить, что применение ивабрадина в комбинации с бета-блокаторами не сопровождается изменением профиля безопасности проводимой терапии. На фоне терапии ивабрадином отмечается крайне низкий риск развития выраженной брадикардии в отличие от бета-блокаторов или верапамила. Таким образом, благодаря свойствам If-ингибитора ивабрадина, в том числе отсутствию влияния на уровень АД, его можно назначать пациентам с ИБС и ХСН при изначально низком или нормальном уровне АД, когда лечение антигипертензивными препаратами может привести к его дальнейшему падению.

Докладчик отметил, что ивабрадин в отличие от бета-блокаторов уд-

линяет именно ту фазу диастолы, в течение которой происходит наполнение левого желудочка и коронарных артерий. Поэтому данный препарат может применяться не только у пациентов с ХСН, но и у пациентов с ИБС, особенно в комбинации с бета-блокаторами¹⁸.

По данным многочисленных клинических исследований, добавление ивабрадина (например, препарата Кораксан) к текущей дозе бета-блокатора увеличивает миокардиальную перфузию. Так, показано, что при приеме ивабрадина значительно удлиняется диастола – на 41%²⁰. Снижение ЧСС с помощью ивабрадина положительно отражается на коронарной коллатеральной функции у пациентов с хронической стабильной ИБС²¹.

В современных клинических рекомендациях по лечению стабильной ИБС представлен алгоритм терапии в зависимости от клинической ситуации³. Существует несколько ситуаций, когда ивабрадин используют в комбинации с бета-блокаторами или вместо бета-блокаторов, в частности при тяжелой бронхиальной астме, тяжелых поражениях периферических артерий.

У пациентов с ИБС или хроническим коронарным синдромом и ЧСС более 80 ударов в минуту в первой линии терапии применяют антиангинальные препараты: бета-блокаторы или недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов. На следующем этапе терапии могут использоваться бета-блокаторы и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов. Но если у пациента сохраняется стенокардия, к бета-блокаторам добавляют ивабрадин. Накопленные данные свидетельствуют о том, что при использо-

вании комбинации бета-блокатора и ивабрадина значительное количество пациентов с ИБС демонстрируют нормальную физическую активность, высокую толерантность к физической нагрузке по сравнению с режимом титрации бета-блокатора. Так, в отечественном исследовании на фоне применения комбинированной терапии бета-блокатором и ивабрадином пациентов без приступов стенокардии было в 1,5 раза больше, чем в группе титрации доз бета-блокатора. Кроме того, в группе комбинированной терапии у большего числа пациентов наблюдалось улучшение переносимости физической нагрузки по сравнению с группой монотерапии бета-блокатором. Доказано, что у пациентов со стабильной стенокардией комбинация ивабрадина и бета-блокатора значительно превосходит изолированное назначение бета-блокаторов по эффективности в купировании симптомов и повышении качества жизни²². Эффективность ивабрадина продемонстрирована в различных субпопуляциях пациентов со стабильной стенокардией. В исследовании зарубежных авторов также показано, что ивабрадин в комбинации с бета-блокатором не только снижает количество приступов стенокардии, но и способствует уменьшению потребляемых короткодействующих нитратов при стабильной стенокардии напряжения. Уже через четыре недели у пациентов отмечалось значительное улучшение качества жизни, переносимости физической нагрузки и снижение количества приступов стенокардии. Авторы пришли к заключению, что ивабрадин эффективен и безопасен у пациентов со стенокардией, наблюдаемых в клинической практике, независимо

¹⁸ Общая характеристика лекарственного препарата Кораксан®. РУ ЛП-№(000306)-(РГ-РУ) от 15.07.2021.

¹⁹ Di Francesco D., Camm J.A. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs*. 2004; 64 (16): 1757–1765.

²⁰ Dillinger J.-G., Maher V., Vitale C., et al. Impact of ivabradine on central aortic blood pressure and myocardial perfusion in patients with stable coronary artery disease. *Hypertension*. 2015; 66 (6): 1138–1144.

²¹ Gloekler S., Traupe T., Stoller M., et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. *Heart*. 2014; 100 (2): 160–166.

²² Карпов Ю.А., Глезер М.Г., Васюк Ю.А. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 10 (8): 83–89.

от возраста, сопутствующих заболеваний и использования бета-блокаторов²³.

Профессор С.Т. Мацкеплишвили отметил, что у пациентов с сердечной недостаточностью или дисфункцией миокарда левого желудочка первой линией терапии признаны бета-блокаторы. В качестве второй линии терапии можно рассматривать ивабрадин в дополнение к бета-блокатору. Эффективность и безопасность ивабрадина в комбинации с бета-блокатором у пациентов с коронарной болезнью сердца, осложненной ХСН, подтверждены в клинических исследованиях. Добавление ивабрадина к терапии бета-блокаторами способствует уменьшению количества приступов стенокардии, в том числе у пациентов с ИБС, осложненной ХСН²⁴.

Даже у тяжелой категории пациентов с ХСН применение комбинации бета-блокатора и ивабрадина способствует улучшению переносимости физической нагрузки и соответственно повышению качества жизни. В исследовании CARVIVA HF установлено, что ивабрадин (Кораксан) отдельно или в комбинации с бета-блокатором карведилолом более эффективен, чем один карведилол,

в улучшении переносимости физических нагрузок и качества жизни у пациентов с ХСН²⁵.

В другом исследовании сравнивали эффективность раннего лечения ивабрадином в сочетании с бета-блокаторами и только бета-блокаторов у пациентов, госпитализированных с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Установлено, что добавление ивабрадина к текущей дозе бета-блокаторов в два раза более интенсивно по сравнению со стандартной терапией снижает титр NT-proBNP – один из самых главных биомаркеров тяжести и прогноза при ХСН²⁶.

В ходе исследований показано, что по сравнению с режимом титрации бета-блокатора комбинация ивабрадина с бета-блокатором демонстрирует вдвое меньшее количество нежелательных явлений²².

Препарат Импликор – фиксированная комбинация ивабрадина и метопролола, успешно зарекомендовавшая себя в лечении больных ИБС. Результаты анализа исследований свидетельствуют об эффективности сочетанного применения метопролола и ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией в клинической практике. Так, у пациентов,

которые получают комбинацию ивабрадина и метопролола, ЧСС снижается в среднем на 19,2%, а число приступов стенокардии – на 87,5%. Кроме того, на фоне лечения данной комбинацией сокращается потребность в короткодействующих нитратах на 89,3% в неделю²⁷.

Важно, что использование фиксированной комбинации ивабрадина и метопролола в одной таблетке (Импликор) ассоциируется с двукратным повышением приверженности пациентов лечению. Исходя из накопленных данных, можно сделать вывод, что на фоне применения препарата Импликор у пациентов со стабильной стенокардией в реальных условиях снижаются ЧСС и частота симптомов стенокардии, улучшается способность к физической нагрузке и приверженность лечению²⁸.

В заключение профессор С.Т. Мацкеплишвили подчеркнул прогностическую значимость показателей ЧСС у пациентов с ИБС. Использование эффективных препаратов, регулирующих контроль ритма сердца, при ИБС и ХСН позволяет снизить частоту госпитализаций, риск развития инфаркта миокарда и коронарных реваскуляризации.

Оптимальная антиангинальная терапия: контрольный список

Профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующая кафедрой кардиоло-

гии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, главный внештатный кардиолог Минздрава Московской области, д.м.н. Мария Генриховна ГЛЕЗЕР подробно рассмотрела вопросы антиангинальной терапии у пациентов с ИБС.

Стратегия лечения пациентов с ИБС включает два основных взаимосвязанных направления:

- 1) предупреждение осложнений, улучшение прогноза пациента;
 - 2) устранение (уменьшение) стенокардии и/или ишемии миокарда, улучшение качества жизни.
- Для достижения этих целей применяют препараты различных

²³ Werdan K., Perings S., Köster R., et al. Effectiveness of ivabradine treatment in different subpopulations with stable angina in clinical practice: a pooled analysis of observational studies. *Cardiology*. 2016; 135 (3): 141–150.

²⁴ Лопатин Ю.М. Оценка антиангинальной эффективности ивабрадина у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2015; 55 (5): 5–11.

²⁵ Volterrani M., Cice G., Caminiti G., et al. Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with heart failure (the CARVIVA HF trial). *Int. J. Cardiol.* 2011; 151 (2): 218–224.

²⁶ Hidalgo F.J., Anguita M., Castillo J.C., et al. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta-blockers versus beta-blockers alone in patients hospitalised with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (ETHIC-AHF): a randomised study. *Int. J. Cardiol.* 2016; 217: 7–11.

²⁷ Гиляревский С.Р., Ланцова Е.В., Валерьевич А.А. Эффективность и безопасность сочетанного применения ивабрадина и метопролола у пациентов со стабильным течением стенокардии: результаты систематического обзора. *Кардиология*. 2020; 60 (11): 101–109.

²⁸ Divchev D., Stöckl G. Treatment of stable angina with a new fixed-dose combination of ivabradine and metoprolol: effectiveness and tolerability in routine clinical practice. *Cardiol. Ther.* 2017; 6 (2): 239–249.



классов. Для предупреждения осложнений и улучшения прогноза пациента используют дезагреганты, статины, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы. В свою очередь в целях устранения симптомов стенокардии применяют антиангинальные (противоишемические) препараты – нитраты, бета-блокаторы, антагонисты кальция, ивабрадин, никорандил и др. В целом терапия пациентов с ИБС направлена на реваскуляризацию миокарда.

У пациента, пришедшего на прием с жалобами на нарушение сердечного ритма и боли в области сердца, необходимо определить контрольные точки. Во-первых, на первичном приеме устанавливают наличие или отсутствие стенокардии. Прежде всего проводят опрос пациента, сбор жалоб, анамнеза, осмотр, применяют диагностические методы. От полученных данных зависит тактика лечения. При выявлении стенокардии выбирают хирургический или медикаментозный тип лечения. В ряде случаев у пациентов с высоким риском смерти, получающих оптимальную медикаментозную терапию, следует проводить ангиографию и обсуждать возможность оперативного лечения. Если риск смерти у пациента с ИБС невысок, но присутствуют выраженная симптоматика и низкая удовлетворенность качеством жизни, также можно рассмотреть вопрос о хирургическом лечении. При этом следует учитывать прямые показания к реваскуляризации миокарда и показания, связанные со стенокардией. Пациентам со стабильной стенокардией показана реваскуляризация миокарда при сохранении симптомов на фоне оптимальной медикаментозной терапии, а также с целью улучшения прогноза²⁹.

Следующий вопрос, который возникает перед врачами при ведении пациента с ИБС: оптимальна ли назначенная терапия? Докладчик напомнила слушателям, что, в со-

ответствии с современными рекомендациями, оптимальная медикаментозная терапия больных ИБС включает:

- дезагреганты практически всем пациентам (ацетилсалициловая кислота (АСК) или АСК + клопидогрел, или тикагрелор, или прасутрел после ОКС или оперативных вмешательств);
- антикоагулянты при мерцательной аритмии (варфарин, новые оральные антикоагулянты: ривароксабан, апиксабан, дабигатран);
- статины всем пациентам до достижения уровня ЛПНП менее 1,4 ммоль/л;
- ингибиторы АПФ при АГ, низкой фракции выброса, сахарном диабете, а также у всех других больных ИБС (периндоприл, рамиприл);
- бета-блокаторы больным, перенесшим инфаркт миокарда в течение трех лет.

По словам профессора М.Г. Глезер, несмотря на широкий выбор препаратов для лечения ИБС, вопрос о назначении антиангинальной терапии остается актуальным. Дело в том, что даже на фоне оптимальной схемы лечения, с применением медикаментозных и хирургических методов, у ряда пациентов со стенокардией не улучшаются прогноз и качество жизни. При этом данные исследований свидетельствуют о том, что показатели качества жизни связаны с риском смерти и ОКС у пациентов с ИБС и могут играть важную роль в определении их прогноза. Так, у больных с выраженной стенокардией риск летального исхода в течение года возрастает в 2,4 раза³⁰. Определяя схему ведения пациентов, нельзя забывать, что больные с выраженной стенокардией относятся к группе высокого риска возникновения коронарных событий и смерти. Поэтому уже на ранних этапах наблюдения необходимо особое внимание уделять мерам

по уменьшению или устранению клинических проявлений стенокардии и ишемии миокарда и соответственно улучшению качества жизни больных.

Одной из контрольных точек лечения ИБС является достижение оптимальной цели антиангинальной терапии – на фоне лечения снижение выраженности стенокардии до ФК I, при котором боли не возникают при обычной для пациента физической нагрузке. При этом необходимо установить, достигнуты ли целевые гемодинамические параметры для снижения частоты приступов стенокардии с помощью препаратов, влияющих на механизмы, определяющие потребность миокарда в кислороде. Для успешного лечения стенокардии необходимо достигнуть уровня АД 140–130/90–80 мм рт. ст. для лиц старше 65 лет и 130–120/70–80 мм рт. ст. для лиц моложе 65 лет, а также ЧСС 50–60 ударов в минуту.

Согласно современным клиническим рекомендациям, для нормализации уровня АД у пациентов с ИБС применяют бета-блокаторы, ингибиторы РААС, предпочтительно периндоприл. При необходимости эти препараты используют в комбинации с антагонистами кальция, диуретиками, антагонистами минералокортикоидных рецепторов. В свою очередь для достижения целевых значений ЧСС пациентам с ИБС назначают бета-блокаторы и титруют их дозы до достижения ЧСС 50–60 ударов в минуту. При невозможности достижения рекомендованной ЧСС добавляют ивабрадин (Жораксан) в дозе 5 мг два раза в сутки с последующим повышением дозы до 7,5 мг два раза в сутки. Еще одним важным вопросом лечения ИБС является возможность использования метаболического цитопротектора для снижения частоты приступов стенокардии и кардиопротекции при ишемии и реперфузии. Метаболические

²⁹ Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur. Heart J. 2019; 40 (2): 87–165.

³⁰ Spertus J.A., Jones P., McDonnell M., et al. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. Circulation. 2002; 106 (1): 43–49.

ПРЕДУКТАЛ® ОД

Триметазидин 80 мг

80 мг в капсулах

24ч

ДЕЙСТВУЕТ
В МИТОХОНДРИЯХ
КАРДИОМИОЦИТОВ

// СПОСОБСТВУЕТ УМЕНЬШЕНИЮ
частоты приступов стенокардии^{1,2}

// УВЕЛИЧИВАЕТ
переносимость физической нагрузки^{1,2}

// СОХРАНЯЕТ
уровень АТФ в клетке¹

ЛЕЧИТ СТЕНОКАРДИЮ ТАМ, ГДЕ ОНА ВОЗНИКАЕТ

Предуктал ОД показан в качестве длительной терапии стабильной стенокардии.

Краткая информация по безопасности лекарственного препарата Предуктал® ОД

СОСТАВ*. 1 капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***. У взрослых пациентов в качестве дополнительной терапии для симптоматического лечения стабильной стенокардии при неадекватном контроле или непереносимости антиангинальной терапии первой линии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***. Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения должна быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием триметазидина следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. **Пациенты с нарушением функции почек/пожилые пациенты:** у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы наполовину, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, утром во время завтрака. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ***. Гиперчувствительность к действующему веществу или к любым вспомогательным веществам, входящим в состав лекарственного препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин). Период беременности и кормления грудью. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***. Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует вновь оценить степень поражения коронарных артерий и при необходимости пересмотреть лечение. Триметазидин может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться падения, связанные с неустойчивостью походки или артериальной гипотензией, особенно у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ***. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ***. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ***. Не следует использовать. **УПРАВЛЕНИЕ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ***. Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***. Часто: головокружение, головная боль, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, астения. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общим недомоганием, головокружением или падением, особенно при одновременном приеме антигипертензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. Частота неизвестна: симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), вертиго, запор, острый генерализованный экзантематозный пустулез, ангионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ПЕРЕДОЗИРОВКА***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА***. Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Антиишемический эффект достигается без сопутствующих гемодинамических эффектов. **ФОРМА ВЫПУСКА***. По 10 капсул в блистер. По 3 или 6 блистеров в пачку картонную.

АО «СЕРВЬЕ». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этажи 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701.

*Смотрите полную информацию о препарате в общей характеристике лекарственного препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Предуктал® ОД. 2. Glezer M., CHOICE-2 study investigators. The effectiveness of trimetazidine treatment in patients with stable angina pectoris of various durations: results from the CHOICE-2 study. Adv Ther. 2018;35:1103-1113. doi: 10.1007/s12325-018-0674-4.

АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этажи 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701



SERVIER



миокардиальные цитопротекторы – препараты, защищающие кардиомиоциты от воздействия ишемии/реперфузии в результате прямого влияния на энергетический обмен и восстановление барьерных свойств клеточных мембран. Терапия, направленная на коррекцию изменений энергетического обмена, считается базовой при ишемии, поскольку предупреждает начальные этапы повреждения клеток.

Одним из известных препаратов из класса метаболических цитопротекторов является триметазидин. Механизм его действия основан на частичном переключении энергетического обмена с окисления длинноцепочечных жирных кислот на усиление окисления глюкозы. В условиях ишемии процесс получения энергии путем окисления глюкозы требует меньше кислорода по сравнению с окислением жирных кислот. Таким образом, триметазидин улучшает энергетические процессы в клетках и поддерживает метаболизм энергии в условиях ишемии. Кроме того, препарат активирует ферменты, удаляющие из цитоплазмы недоокисленные длинноцепочечные жирные кислоты, и способствует их встраиванию в мембранные фосфолипиды. Это обеспечивает восстановление барьерной функции плазматической мембраны, формирование устойчивости мембран клеток к окислительному повреждению и предупреждает развитие липотоксического эффекта и гибель кардиомиоцитов. Триметазидин способствует уменьшению окислительного стресса, снижая уровень радикалов кислорода, агрегацию и хемотаксис нейтрофилов, агрегацию тромбоцитов. В исследованиях последних лет открыты новые механизмы действия триметазидина. Триметазидин предотвращает гибель клеток, снижает

уровень ионов кальция в цитоплазме гипертрофированных кардиомиоцитов, генерацию радикалов кислорода в митохондриях, активирует в цитоплазме ферменты, входящие в состав защитного внутриклеточного сигнального каскада RISK, а также предупреждает выход проапоптотических белков и блокирует активность генов, продукты которых участвуют в апоптозе.

В рамках проведения открытой национальной наблюдательной программы ВЫБОР-2 оценивали влияние терапии метаболическим цитопротектором триметазидином (Предуктал) на клиническое течение заболевания. Показано, что на фоне применения триметазидина число больных со стенокардией ФК I увеличилось в шесть раз, число больных со стенокардией ФК III уменьшилось в четыре раза. Установлено, что эффективность Предуктала не зависит от исходной антиангинальной терапии и длительности анамнеза предшествующей ИБС у пациентов со стабильной стенокардией. Добавление триметазидина к терапии приводит к значимому уменьшению числа приступов стенокардии в неделю³¹. Профессор М.Г. Глезер отметила, что сегодня для практического применения доступна современная лекарственная форма триметазидина – препарат Предуктал ОД 80 мг в капсулах для приема один раз в сутки. В отечественном исследовании ОДА оценивали эффективность Предуктала ОД 80 мг в капсулах при стабильной стенокардии. Включение в терапию больных со стабильной стенокардией триметазидина в новой лекарственной форме обеспечило выраженный антиангинальный эффект и увеличило приверженность терапии. У пациентов, получавших Предуктал ОД, отмечалось снижение частоты приступов стенокардии уже

в течение первого месяца терапии, с нарастанием эффекта к третьему месяцу лечения. Через три месяца лечения 53,6% пациентов, принимавших Предуктал ОД один раз в сутки, перестали испытывать приступы стенокардии. В четыре раза увеличилось число пациентов с ФК I стенокардии, в пять раз снизилось число пациентов с ФК III. К концу третьего месяца терапии препаратом Предуктал ОД значительно уменьшилось число пациентов, которые испытывали выраженные ограничения физической активности. Большинство пациентов сообщали об улучшении физической активности на фоне лечения³².

В 2021 г. были опубликованы результаты многоцентрового observationalного исследования MODUS VIVENDI, в котором оценивали эффективность, переносимость, а также влияние на качество жизни лекарственного препарата Предуктал ОД (капсулы с пролонгированным высвобождением, 80 мг) в комбинации с другими видами антиангинальной терапии, в том числе с бисопрололом, у пациентов со стабильной стенокардией. Анализ результатов исследования продемонстрировал, что добавление Предуктала ОД в дозе 80 мг в сутки однократно к бисопрололу и другим антиангинальным препаратам достоверно снижает частоту приступов стенокардии у пациентов³³. Подводя итог, профессор М.Г. Глезер подчеркнула, что препарат Предуктал ОД характеризуется хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Оптимальная медикаментозная терапия ИБС с использованием современных препаратов в удобной лекарственной форме позволяет получить выраженный антиангинальный эффект и увеличить приверженность пациентов терапии. ➤

³¹ Глезер М.Г. Лечение пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в клинической практике российских врачей. Программа ВЫБОР-2. Кардиология. 2016; 56 (5): 5–11.

³² Glezer M.G., Vygodin V.A. Anti-anginal effectiveness and tolerability of trimetazidine modified release 80 mg once daily in stable angina patients in real-world practice. Adv. Ther. 2018; 35 (9): 1368–1377.

³³ Lopatin Y., Petrova P., MODUS VIVENDI investigators. Effectiveness and tolerability of trimetazidine 80 mg once daily in patients with stable angina uncontrolled with bisoprolol-based therapy: the MODUS VIVENDI observational study. Cardiol. Ther. 2022; 11 (1): 93–111.

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



Расширенное заседание клинико-экспертной комиссии. Разбираем правовые вопросы кардиологических случаев

Рассмотрению современной стратегии медикаментозного лечения артериальной гипертензии с разбором клинических случаев был посвящен сателлитный симпозиум, организованный компанией «Сервье» в рамках Российского национального конгресса кардиологов (Казань, 30 сентября 2022 г.). В обсуждении приняли участие ведущие эксперты: Симон Теймуразович МАЦКЕПЛИШВИЛИ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; Григорий Павлович АРУТЮНОВ, заслуженный врач РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и общей физиотерапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Дмитрий Сергеевич ЗУБКОВ, к.м.н., главный врач ООО «НЭЛ+».

Современные стратегии медикаментозного лечения артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных модифицируемых факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний¹. Как отметил профессор С.Т. Мацкеплишвили, способность влиять на смертность посредством контроля уровня артериального давления (АД) чрезвычайно актуальна в силу высокой распространенности АГ в российской популяции. Распространенность АГ среди мужчин достигает 44%, среди женщин – 42%². Несмотря на высокую осведомленность больных о наличии заболевания, эффективно лечатся лишь 53,5% женщин и 41,4% мужчин. Контролируют АД только 30,9% женщин и 14,4% мужчин². Это

обуславливает необходимость применения более рациональных подходов к лечению АГ. Считается, что максимальное упрощение режима приема препаратов способствует повышению приверженности пациентов лечению. Поэтому предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям (ФК) двух и более антигипертензивных препаратов в одной таблетке. Не случайно современные международные и российские рекомендации по АГ предусматривают назначение ФК двух препаратов на старте терапии^{1, 3, 4}. Исключение составляют пациенты с низким сердечно-сосудистым риском и АГ 1-й степени, а также пациенты старше 80 лет.

Предпочтительными считаются комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагониста рецепторов ангиотензина II (АРА), антагониста кальция (АК) и диуретика. Бета-блокаторы могут быть использованы для снижения АД в особых клинических ситуациях (стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность (СН) и др.).

В случае недостаточного контроля АД на фоне комбинированной терапии двумя препаратами к схеме лечения рекомендуется добавлять третий препарат. Трехкомпонентная комбинация может быть представлена ингибитором АПФ/АРА с АК и диуретиком, предпочтительно в одной таблетке. Во всех рекомендациях предусмотрена единая стратегия интенсификации терапии.

¹ Williams B, Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J. 2018; 39 (33): 3021–3104.

² Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 14 (4): 4–14.

³ Unger T, Borghi C., Charchar F., et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. J. Hypertens. 2020; 38 (6): 982–1004.

⁴ Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации Минздрава России. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 37–86.

Согласно финальному отчету исследования SPRINT, чем ниже АД, тем лучше прогноз⁵. Интенсивный контроль АД на фоне применения нескольких препаратов (в среднем 2,8 антигипертензивных препарата) способствует снижению сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, острой декомпенсации СН, сердечно-сосудистой смерти) на 27%, общей смертности – на 25%⁵.

Между тем, как показывают результаты исследований и данные реальной клинической практики, около 2/3 пациентов с АГ прекращают прием препаратов через год по разным причинам⁶. Нередко пациенты с АГ имеют несколько сопутствующих заболеваний и вынуждены использовать большое количество лекарственных средств. Это ложится на них тяжелым бременем и становится одной из причин низкой приверженности терапии⁷.

Показано, что использование ФК ассоциируется с повышением приверженности на 29% по сравнению с применением аналогичных свободных комбинаций⁸.

По данным популяционного исследования, 53% пациентов не достигают целевого уровня АД на двухкомпонентной антигипертензивной терапии⁹. Согласно отечественным клиническим рекомендациям по АГ (2020)⁴, таким пациентам показана тера-

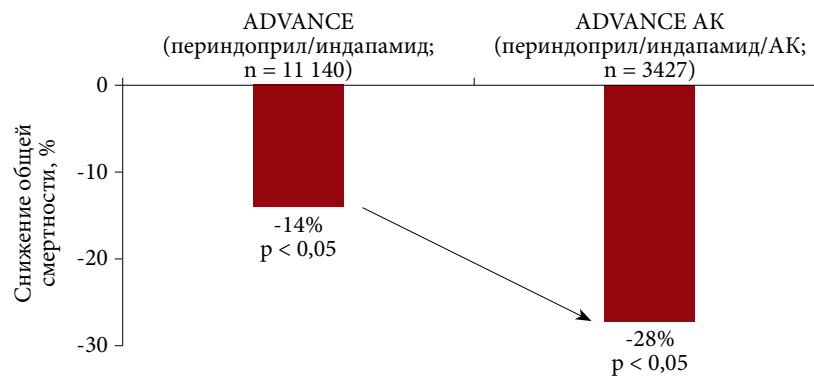


Рис. 1. Эффективность тройной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла в снижении общей смертности

пия трехкомпонентной комбинацией, предпочтительно в одной таблетке.

Примером фиксированной трехкомпонентной комбинации может служить препарат Трипликсам, включающий в себя три антигипертензивных компонента (амлодипин + индапамид + периндоприл), каждый из которых дополняет действие других¹⁰. Компоненты препарата Трипликсам влияют на основные патогенетические механизмы повышения АД: амлодипин способствует вазодилатации и воздействует на гладкомышечные клетки, индапамид способствует выведению избытка натрия и жидкости из сосудов/тканей и снижению общего периферического сопротивления сосудов, периндоприл осуществляет блокаду АПФ и повышает синтез брадикинина^{11, 12}.

Важно, что компоненты препарата Трипликсам характеризуются длительным периодом полувыведения¹⁰.

В российском многоцентровом наблюдательном исследовании ТРИКОЛОР оценивали эффективность трехкомпонентной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла в отношении снижения и достижения целевого уровня АД¹³. Применение ФК амлодипина/индапамида/периндоприла в течение 12 недель продемонстрировало хороший антигипертензивный эффект: значимое снижение уровней систолического и диастолического АД по сравнению с исходными значениями отмечалось уже через две недели терапии (рис. 1). Подобная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, что сопровождалось

⁵ SPRINT Research Group; Lewis C.E., Fine L.J., Beddhu S., et al. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control. N. Engl. J. Med. 2021; 4 (20): 1921–1930.

⁶ Benedict et al. J. Hypertens. 2006; 24 (Suppl. 4): S140.

⁷ Hagendorff A., Freytag S., Müller A., Klebs S. Pill burden in hypertensive patients treated with single-pill combination therapy – an observational study. Adv. Ther. 2013; 30 (4): 406–419.

⁸ Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension. 2010; 55 (2): 399–407.

⁹ Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках Российской акции скрининга МММ 19. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3745.

¹⁰ Инструкция по применению лекарственного препарата Трипликсам. Регистрационное удостоверение ЛП-003905 от 17.10.2016 (переоформлено 05.12.2018).

¹¹ Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Задонченко В.С., Ларичева К.А. Роль фиксированных комбинаций в современной терапии артериальной гипертензии: новое или хорошо забытое старое? Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 33–37.

¹² Гендлин Г.Е., Миллер О.А., Мелехов А.В. Выбор ингибитора АПФ с точки зрения доказательной медицины. Российский кардиологический журнал. 2012; 4 (96): 87–92.

¹³ Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. и др. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии – возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (10): 4130.



достижением целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. (среднее АД через три месяца наблюдения составило 125/75 мм рт. ст. у подавляющего большинства пациентов).

«Я использую в своей практике этот препарат с очень хорошим эффектом», – констатировал профессор С.Т. Мацкеплишвили.

Исследование ADVANCE-CCB показало, что добавление блокатора кальциевых каналов к двойной ФК индапамида/периндоприла способствует большему снижению общей смертности у пациентов с АГ и сахарным диабетом по сравнению с двойной антигипертензивной терапией¹⁴.

Диагностированные сердечно-сосудистые и почечные заболевания, сахарный диабет являются факторами, определяющими сердечно-сосудистый риск и стадию заболевания у пациентов с АГ.

Профессор С.Т. Мацкеплишвили кратко охарактеризовал компоненты препаратов Нолипрел А, Нолипрел А форте и Нолипрел А Би-форте.

Индапамид – диуретик, предназначенный для лечения АГ, с двойным механизмом действия. Индапамид оказывает по-

чечный салуретический эффект за счет коррекции избыточного содержания Na⁺ в клетках артериальной стенки. Прямое сосудистое действие препарата обусловлено влиянием на эластические свойства крупных артерий, уменьшением артериального и общего периферического сосудистого сопротивления^{15, 16}.

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II и стимулирующего разрушение брадикинина. В результате периндоприл снижает синтез ангиотензина II и повышает синтез брадикинина. Метаанализ оценки влияния ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) II продемонстрировал преимущество ингибиторов АПФ перед БРА в снижении риска основных сердечно-сосудистых событий¹⁷.

Доказано, что двойная ФК индапамида/периндоприла, входящая в состав препаратов Нолипрел А, Нолипрел А форте, Нолипрел А Би-форте¹⁸⁻²⁰, способствует снижению АД до целевого уровня, в том числе у пациентов с избыточной массой тела и ожирением²¹. В исследовании ADVANCE на фоне применения

ФК индапамида/периндоприла наблюдалось снижение сердечно-сосудистой смерти на 18%, общей смерти на 14% в популяции пациентов с сахарным диабетом 2-го типа²².

Профессор Г.П. Арутюнов в своем выступлении обратил внимание аудитории на возможность развития у пациентов старшего возраста ортостатической гипотензии. В связи с этим он порекомендовал проводить небольшой диагностический тест – измерять пациенту АД в положении сидя и затем, не снимая манжету, в положении стоя. Если систолическое АД снижается на 20 мм рт. ст., можно предположить наличие у больного ортостатической гипотензии и высокого риска падений. Такому пациенту необходимо давать разъяснения в отношении безопасного подъема с кровати и мерах предосторожности, позволяющих существенно снизить риск падения.

Профессор Г.П. Арутюнов подчеркнул, что важным параметром при выборе стартовой двухкомпонентной комбинированной терапии является скорость клубочковой фильтрации. Предпочтение следует отдавать

¹⁴ Chalmers J., Arima H., Woodward M., et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014; 63 (2): 259–264.

¹⁵ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Арифон. Регистрационное удостоверение П N014098/01 от 31.05.2007.

¹⁶ LeBel M., Grose J.H., Belleau L.J., Langlois S. Antihypertensive effect of indapamide with special emphasis on renal prostaglandin production. *Curr. Med. Res. Opin.* 1983; 8 Suppl 3: 81–86.

¹⁷ Savarese G., Costanzo P., Franklin J.G., et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (2): 131–142.

¹⁸ Общая характеристика лекарственного препарата Нолипрел А. Регистрационное удостоверение ЛП-№ (000175)-(ПГ-РУ) от 29.03.2021.

¹⁹ Общая характеристика лекарственного препарата Нолипрел А форте. Регистрационное удостоверение ЛП-№ (000179)-(ПГ-РУ) от 25.03.2021.

²⁰ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нолипрел А Би-форте. Регистрационное удостоверение ЛСР-008847 от 30.08.2010.

²¹ Глезер М.Г., Деев А.Д. Как увеличить эффективность антигипертензивной терапии в реальной клинической практике: результаты российской наблюдательной программы ФОРСАЖ. *Кардиология*. 2016; 56 (1): 18–24.

²² Szyndler A. Commentary to the articles: Kaplan NM. Vascular outcome in type 2 diabetes: an ADVANCE? *Lancet* 2007; 370:804–5; Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B i wsp. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829–40. *Kardiol. Pol.* 2007; 65 (12): 1527–1529.

антигипертензивным препаратами с нефропротективным действием, например ФК индапамида/периндоприла.

Своевременная интенсификация лечения – важный фактор достижения контроля АД при неэф-

фективности предшествующей терапии.

Таким образом, по мнению профессора Г.П. Арутюнова, при выборе стартовой терапии следует учитывать наличие или отсутствие у пациента орто-

статической гипотензии, риска падений, исходное состояние почек и тот временной интервал, который необходим для интенсификации терапии при неэффективности стартового лечения.

Случаи из практики

Чтобы наглядно продемонстрировать участникам симпозиума наиболее распространенные ошибки, допускаемые специалистами при оформлении амбулаторных карт и выборе тактики ведения пациентов, Д.С. Зубков представил четыре случая из реальной клинической практики.

По словам Д.С. Зубкова, сегодня в нашей стране, как и во всем мире, именно медицинская карта является единственным мерилем мастерства врача.

Клинический случай 1 (посвящен ошибкам, допущенным врачом-терапевтом при оформлении карты пациента, который после посещения специалиста подал на него жалобу в кассационный суд. Определение Восьмого кассационного суда общей юрисдикции было вынесено 30 марта 2021 г. № 88-5151/2021). Пациент пришел на прием к врачу-терапевту после выписки из стационара в связи с нестабильной стенокардией и потребовал выписать ему указанные в эпикризе рецептурные препараты бесплатно, хотя не относился к категории лиц, имеющих право на дополнительный набор социальных услуг, или льготников. Терапевт совершил тактическую ошибку: вместо того, чтобы провести осмотр пациента с занесением результата в карту, врач сразу же ответила: «Не положено». В итоге раздраженный пациент покинул кабинет, отказавшись наблюдаться у врача, и написал на него жалобу.

По данным проведенной судебно-медицинской экспертизы, врач при оформлении записи допустил ряд ошибок. Например, в отсутствие жалоб у пациента диагноз по выписному эпикризу «нестабильная стенокардия» предполагал решение вопроса о госпитализации. Однако записи об отсутствии необходимости в госпитализации, равно как и записи о назначении диагностического обследования и медикаментозной терапии, не было. Имелось указание на «наблюдение в динамике» без даты следующей явки пациента.

Согласно приказу Минздрава России от 15 декабря 2014 г. № 834 «Унифицированные формы заполнения амбулаторной карты пациента», формальность и небрежность заключаются в том, что не отражены характер течения заболевания, последовательность диагностических и лечебных мероприятий, не заполнены разделы карты.

Эксперт особо подчеркнул, что записи в амбулаторных картах следует вести на русском языке, аккуратно, без сокращений, исправления вносить незамедлительно и подтверждать их подписью врача.

В данном случае основная проблема врача-терапевта заключается в том, что она оформила карту без осмотра пациента. Правильное решение состоит в том, что врачу нужно было пригласить ответственного дежурного по поликлинике, свою медсестру и в их присутствии сделать запись в карте, что пациент на этапе сбора жалоб покинул помещение.

Клинический случай 2. Пациент М. 58 лет обратился с жалобами на неэффективность лечения, что привело к госпитализации и гипертоническому кризу. Две недели назад поступил в стационар с гипертоническим кризом и подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. Из анамнеза заболевания: последние восемь лет получает лечение по поводу гипертонической болезни и дислипидемии; назначенную терапию принимал, но АД повышалось, чаще к вечеру. Три года назад пациенту назначили лозартан 50 мг с гидрохлортиазидом 12,5 мг/сут в виде ФК и амлодипин 5 мг/сут на ночь. Однако пациент часто пропускал вечерний прием амлодипина. При осмотре: АД 150/100 мм рт. ст. Диагноз: гипертоническая болезнь II стадии; неконтролируемая АГ, гиперлипидемия, гипертрофия левого желудочка, риск сердечно-сосудистых осложнений 3 (высокий). Целевое АД должно быть менее 130/80 мм рт. ст.

Какие претензии были со стороны юристов? В медицинской карте отсутствовало подписанное согласие пациента с планом лечения. Последний осмотр проводился больше года назад, отсутствовали дата следующей явки пациента и данные по оценке приверженности терапии.

По мнению профессора Г.П. Арутюнова, в данном случае налицо халатность врача, который за три года так и не поменял пациенту стандарт лечения. Между тем достаточно было оценить уровень АД уже через три-четыре недели после назначенной терапии, чтобы понять, что сво-



бодная комбинация не работает, и назначить тройную ФК. Например, прием тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла (препарат Трипликсам) один раз в сутки способствует статистически значимому снижению дневных и ночных значений АД, равномерному антигипертензивному эффекту в течение 24 часов²³.

В продолжение темы профессор С.Т. Мацкеплишвили отметил, что у пациента при переходе на прием тройной ФК один раз в сутки больше шансов достичь целевого уровня АД. Тем более что идея разделения приема одного препарата на утренний и вечерний с целью улучшения эффекта себя не оправдала. Результаты исследования TIME, представленные на конгрессе Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) в августе 2022 г., показали, что в отсутствие разницы по сердечно-сосудистым исходам между утренним и вечерним приемом лекарственного средства утренний прием по сравнению с вечерним ассоциируется с более высокой приверженностью пациентов терапии.

Клинический случай 3. Пациентка Н. 48 лет обратилась с жалобой на то, что после выписки из стационара она не находилась на диспансерном наблюдении. Никто не звонил ей и не говорил, что надо сдавать анализы. Три недели назад она была госпитализирована в стационар с ухудшением самочувствия, повышенной жаждой, сухостью слизистых оболочек, повышением уровня АД.

Из анамнеза заболевания: стаж АД четыре года, назначения – лозартан 50 мг, в последнее время отмечалась значительная прибавка в весе. Индекс массы тела – 30 кг/м², окружность талии – 92 см. Данные лабораторных анализов: повышение глюкозы крови натощак до 7,1 ммоль/л.

У пациентки стало чаще повышаться АД, при осмотре уровень АД составлял 160/95 мм рт. ст. Диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, неконтролируемая АД, ожирение 1-й степени, метаболический синдром (сахарный диабет 2-го типа?); риск 3 (высокий). Целевой уровень АД должен быть менее 130/80 мм рт. ст.

По словам Д.С. Зубкова, любая жалоба в поликлинике должна рассматриваться врачебной комиссией. В данном случае врачебная комиссия установила, что в амбулаторной карте нет данных о сердечно-сосудистом риске. Последний раз лабораторные исследования проводились два года назад.

У профессора Г.П. Арутюнова не вызвал сомнений тот факт, что у пациентки имеется сахарный диабет, поэтому ей прежде всего следовало назначить сахароснижающую терапию.

Профессор Т.Г. Мацкеплишвили добавил, что пациентке наряду с гипогликемическими препаратами необходимо своевременно назначить адекватную антигипертензивную терапию, например ФК индапамида/периндоприла. В частности, такая комбинация входит в состав препаратов Нолипрел А/Нолипрел А форте/Но-

липрел А Би-форте. Периндоприл и индапамид обладают более высокой липофильностью по сравнению с другими ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и диуретиками, что важно учитывать при лечении пациентов с АД и избыточной массой тела^{24, 25}.

Клинический случай 4. Пациент К. 55 лет с 25-летним стажем курения (около 1/2 пачки сигарет в день). Его родственники обратились с жалобой на то, что пациент принимал регулярно антигипертензивные препараты. Несмотря на это развилось осложнение в виде ишемического инсульта, в связи с чем пациент поступил в стационар. Из анамнеза заболевания: гипертоническая болезнь в течение последних пяти лет, получал монотерапию лизиноприлом 5 мг два раза в день, так как при однократном приеме АД контролировать не удавалось. АД на фоне терапии – 160/75 мм рт. ст. Последние три года предъявляет жалобы на сухой кашель.

Диагноз: ишемический инсульт на фоне гипертонической болезни III стадии, неконтролируемая АД, риск сердечно-сосудистых осложнений – 4 (очень высокий), хроническая обструктивная болезнь легких.

Кроме того, пациент, являющийся заядлым курильщиком, ни разу не был направлен терапевтом в центр здоровья по профилактике и борьбе с курением. «Любого курильщика надлежит направлять в центр здоровья и фиксировать эту информацию в его карте», – уточнил Д.С. Зубков.

²³ Горбунов В.М., Карпов Ю.А., Платонова Е.В., Кошеляевская Я.Н. от имени группы исследователей программы ТРИКОЛОР. Суточное мониторирование и клиническое измерение артериального давления в комплексной оценке эффективности 12-недельной терапии тройной фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (5): 4498 // russcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4498/3328.

²⁴ Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2005; 3 (1): 15–29.

²⁵ Недогода С.В. Сартаны второго поколения: расширение терапевтических возможностей. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7 (4): 477–482.

Повышенное пульсовое АД (ПАД) считается маркером бессимптомного поражения органов-мишеней и жесткости артериальной стенки, а также риска инсульта^{4, 26, 27}. Именно поэтому у всех активных курильщиков независимо от возраста необходимо мониторировать показатели ПАД.

Как отметил профессор С.Т. Мацкеплишвили, применение ФК амлодипина/индапамида (препарат Арифам) ассоциируется с нормализацией ПАД и достижением целевого АД у подавляющего большинства пациентов с АГ (рис. 2)^{28, 29}.

По данным исследований, каждый из компонентов препарата Арифам способствует снижению риска инсульта: индапамид уменьшает риск фатального инсульта на 39%, амлодипин уменьшает риск инсульта на 23%^{30, 31}. Очевидно, для пациента К. с предполагаемой высокой сосудистой жесткостью на фоне курения и наличия ХОБЛ именно Арифам может быть препаратом выбора в качестве комбинированной терапии.

Активная дискуссия, развернувшаяся после разбора кардиологических случаев, показала огромную заинтересованность участников симпозиума в обсуждаемых вопросах.

В заключение профессор Г.П. Арутюнов подвел итоги заседания. Стартовая монотерапия показа-

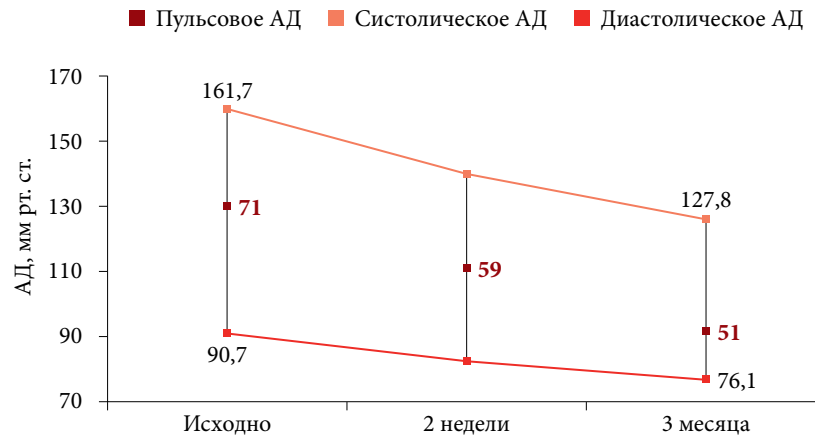


Рис. 2. Эффективность и переносимость препарата Арифам у пациентов старше 55 лет с артериальной гипертензией: основные результаты наблюдательной программы АРБАЛЕТ

на пациентам с низким сердечно-сосудистым риском, пациентам старше 80 лет, ослабленным и «хрупким» больным, а также пациентам с ортостатическими реакциями или недавно перенесенным инсультом.

Тем не менее около 50% кардиологов и 67% терапевтов назначают монотерапию пациентам с впервые выявленной АГ и только 33% кардиологов и 23% терапевтов – двухкомпонентную терапию¹.

Безусловно, при назначении стартовой двухкомпонентной терапии предпочтение следует отдавать ФК. Наиболее эффективной и часто назначаемой является комбинация ингибитора АПФ и диуретика.

Согласно опросу, порядка 30% взрослого населения готовы скорее умереть раньше, чем пожизненно принимать несколько препаратов, а 8,2% – отказаться от двух лет жизни, но не добавлять еще одну таблетку к лечению³².

Сегодня в арсенале врачей имеются эффективные фиксированные двойные комбинации индапамида/периндоприла (препараты Нолипрел А/Нолипрел А форте/Нолипрел А Би-форте), амлодипина/индапамида (препарат Арифам) и тройная ФК амлодипина/индапамида/периндоприла (препарат Трипликсам), которые расширяют фармакотерапевтические возможности в достижении контроля АД и приверженности лечению. ☺

²⁶ Vaccarino V., Holford T.R., Krumholz H.M. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36 (1): 130–138.

²⁷ Bangalore S., Messerli F.H., Franklin S.S., et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular outcomes in patients with hypertension and coronary artery disease: an INternational VErampil SR-trandolapril STudy (INVEST) analysis. Eur. Heart J. 2009; 30 (11): 1395–1401.

²⁸ Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Багманова Н.Х., Хасановас Э.Р. Эффективность и переносимость Арифам у пациентов с артериальной гипертензией старше 55 лет: основные результаты наблюдательной программы АРБАЛЕТ. Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (12): 64–74.

²⁹ Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (18): 1887–1898.

³⁰ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Арифам. Регистрационное удостоверение ЛП-004188 от 15.03.2017.

³¹ Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366 (9489): 895–906.

³² Hutchins R., Viera A.J., Sheridan S.L., Pignone M.P. Quantifying the utility of taking pills for cardiovascular prevention. Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2015; 8 (2): 155–163.



Практическая аритмология: от первичного приема до хирургического лечения. Диалоги в ординаторской

На сегодняшний день лечение фибрилляции предсердий является важной междисциплинарной медицинской задачей в связи с широкой распространенностью среди населения и высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений. Лечение пациентов с фибрилляцией предсердий предполагает использование фармакологических и хирургических методов.

На симпозиуме, состоявшемся в рамках Российского национального конгресса кардиологов 30 сентября 2022 г. в Казани, ведущие эксперты в области кардиологии обсудили основные междисциплинарные подходы к ведению пациентов с фибрилляцией предсердий, рассмотрели эффективность и безопасность современных фармакологических и хирургических методов лечения.

Часть I. Идеальный пациент с фибрилляцией предсердий

Идеальный пациент с фибрилляцией предсердий для антиаритмической терапии. Позиция практикующего аритмолога

Заведующий отделением сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, д.м.н. Алексей Владимирович ТАРАСОВ рассмотрел вопросы антиаритмической терапии пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) с точки зрения терапевта-аритмолога. Он подчеркнул, что ФП – комплексная патология, в основе которой лежат несколько патогенетических механизмов, прежде всего эктопический, микро- и макрориентри (механизм re-entry, повторный вход импульса), триггерная активация.

Выделяют пять форм ФП с учетом течения и длительности аритмии: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительная персистирующая и перманентная. Важно понимать, что выбор терапии напрямую зависит

от формы ФП. Так, пароксизмальная форма ФП в большинстве случаев характеризуется самопроизвольным восстановлением синусового ритма в течение 48 часов. Некоторые пароксизмы могут продолжаться до семи дней. К пароксизмальной ФП относят эпизоды аритмии, устраненные с помощью медикаментозной или электрической кардиоверсии в первые семь суток после ее возникновения. В отличие от пароксизмальной персистирующая ФП не проходит самостоятельно и может продолжаться более семи дней. В этом случае необходимо применение лекарственной или электрической кардиоверсии.

В последние годы сформировались следующие направления стратегии лечения пациентов с ФП:

- профилактика тромбэмболических осложнений (антикоагулянтная терапия);
- облегчение симптомов;
- оптимальное лечение основного сердечно-сосудистого заболевания;
- контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС);
- контроль ритма сердца.

Под любой аритмией скрывается определенная проблема, поэтому задачей врача является не только назначение антиаритмического препарата, но и поиск причин и воздействие на триггеры аритмии. Для пациентов с ФП неотъемлемой частью лечения являются восстановление и поддержание синусового ритма. Данные последних исследований свидетельствуют о том, что контроль ритма снижает риск смерти от сердечно-сосудистых причин, инсульта или госпитализации с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) или острым коронарным синдромом (ОКС)¹. Стратегия лечения ФП направлена на восстановление и поддержание синусового ритма и зависит от характера аритмии, степени выраженности клинических проявлений, наличия сопутствующих заболеваний и органического поражения сердца. Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению ФП Минздрава России 2020 г., пациентам с ФП, у которых на фоне адекватной терапии контроля ЧСС сохраняются клинические симптомы, показана стратегия контроля ритма².

¹ Kirchhof P., Camm A.J., Goette A., et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2020; 383 (14): 1305–1316.

² Клинические рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. 2020.

Следует отметить, что стратегию контроля ритма не применяют у бессимптомных пациентов, при условии если аритмия не влияет на гемодинамику и переносимость физических нагрузок.

Алгоритм действий для восстановления ритма зависит от формы ФП. При пароксизмальной форме ФП (пароксизм менее 48 часов) и наличии нестабильной гемодинамики или неэффективности медикаментозной кардиоверсии больным показана электрическая кардиоверсия. При стабильной гемодинамике можно применить фармакологические методы. У пациентов с пароксизмальной формой ФП и органическими заболеваниями сердца используют амиодарон внутривенно (в/в), без органической патологии сердца – пропafenон в/в или таблетированный, прокаинамид в/в.

В свою очередь алгоритм купирования пароксизма при персистирующей форме ФП (пароксизм более семи суток) включает в случае нестабильной гемодинамики электрическую кардиоверсию, при стабильной гемодинамике и отсутствии органического заболевания сердца – препарат ниферидил в/в. В отличие от пароксизмальной формы амиодарон при персистирующих формах ФП демонстрирует эффективность всего в 20% случаев. Кроме того, амиодарон – препарат с медленным наступлением терапевтического эффекта и в основном используется при желудочковых нарушениях ритма. А.В. Тарасов отметил, что после восстановления синусового ритма важно удержать его путем назначения антиаритмических препаратов. Последние рекомендации, утвержденные Минздравом России в 2020 г., содержат четкий алгоритм лечения пациентов с ФП

с органической патологией и без нее. К органической патологии в этом случае относят перенесенный инфаркт миокарда, выраженную гипертрофию левого желудочка, низкую фракцию выброса левого желудочка, выраженные клапанные патологии. При наличии органической патологии пациентам с ФП показаны соталол, амиодарон или катетерная абляция. При этом следует учитывать, что соталол не назначают при низкой фракции выброса, а амиодарон должен быть последним препаратом выбора из-за высокого риска экстракардиальных осложнений. В отсутствие органической патологии для стратегии «ритм – контроль» используют пропафенон, Этацизин, лапаконитина гидробромид, соталол³.

Итак, сегодня в России при ФП применяют противорецидивные препараты, такие как Этацизин, пропафенон, лапаконитина гидробромид (представители IC класса), соталол и амиодарон (антиаритмики III класса). Кроме того, антиаритмические препараты комбинируют с бета-адреноблокаторами или антагонистом кальция верапамилом. Получается, что для реализации стратегии «ритм – контроль» применяют пять антиаритмических препаратов: препараты, блокирующие натриевые каналы (пропафенон, Этацизин, лапаконитина гидробромид), и препараты, блокирующие калиевые каналы (соталол и амиодарон).

Докладчик напомнил о механизмах аритмогенеза и особенностях эффектов, оказываемых антиаритмическими препаратами на потенциал действия кардиомиоцита. При пароксизмальной форме ФП преобладают нарушения автоматизма, появление новых пато-

логических очагов эктопической активности. Поэтому антиаритмическими препаратами выбора считаются блокаторы натриевых каналов, которые влияют на деполяризацию. Основным механизмом формирования персистирующей формы ФП является триггерная активация, которая формируется в фазу реполяризации, в основе которой лежит ранняя или поздняя постдеполяризация. Как известно, ионы калия влияют на реполяризацию, поэтому при персистирующей форме ФП целесообразно применять препараты из группы блокаторов калиевых каналов⁴.

Препараты IC класса различаются между собой влиянием на бета-адренорецепторы. Так, пропафенон имеет доказанный бета-адреноблокирующий эффект, лапаконитина гидробромид – бета-адреностимулирующий эффект⁵.

Этацизин – антиаритмический препарат IC класса, не воздействующий на бета-адренорецепторы. Основным механизмом действия Этацизина является выраженная блокада натриевых каналов. Главная мишень Этацизина – каналы, которые отвечают за быстрый ток задержанного натрия и не влияют на процессы реполяризации. Кроме того, Этацизин оказывает умеренное кальций-блокирующее действие, имеет доказанный холиноблокирующий эффект, не влияет на ЧСС, уровень артериального давления и интервал QT. Этацизин показан в качестве противорецидивной терапии при ФП, пароксизме ФП на фоне синдрома Вольфа – Паркинсона – Уайта, желудочковой экстрасистолии.

В заключение А.В. Тарасов подчеркнул, что выбор метода лечения ФП требует многостороннего

³ Клинические рекомендации Минздрава России «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий». М., 2020.

⁴ Gaztañaga L., Marchlinski F.E., Betensky B.P. Mechanisms of cardiac arrhythmias. Rev. Esp. Cardiol. 2012; 65 (2): 174–185.

⁵ Dan G.-A., Martinez-Rubio A., Agewall S., et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). Europace. 2018; 20 (5): 731–732.



подхода с учетом этиологии механизма патогенеза аритмии.

Идеальный пациент с фибрилляцией предсердий для хирургического лечения. Позиция практикующего кардиохирурга

Дискуссию о выборе метода терапии ФП с точки зрения кардиохирурга продолжил руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, д.м.н., профессор Карапет Владимирович ДАВТЯН. Он отметил, что ФП – важная междисциплинарная медицинская и социально значимая проблема. Наличие у пациента ФП значительно повышает риск развития серьезных осложнений, таких как инсульт и сердечная недостаточность. Распространенность ФП постоянно увеличивается⁶.

К основным методам лечения ФП относят применение антиаритмических препаратов, катетерную абляцию, электрокардиостимуляцию (ЭКС). Выбор метода лечения ФП в каждом конкретном случае зависит от ряда факторов, в частности показателей эффективности, безопасности, стоимости, возможных побочных эффектов терапии.

На сегодняшний день опубликованы данные клинических исследований эффективности различных методов лечения ФП. В клиническом исследовании CABANA у пациентов с ФП сравнивали эффективность терапии с помощью катетерной абляции и антиаритмических лекарственных препаратов. В исследовании участвовали 2204 пациента из 129 больниц из десяти стран, включая Россию⁷. Установлено преимущество катетерной абляции перед антиаритмической терапией в снижении

смертности от всех причин, улучшении качества жизни пациентов с ФП.

В клиническом исследовании EAST-AFNET все пациенты с ФП были рандомизированы на группы раннего «ритма – контроля» (антиаритмическая терапия или катетерная абляция) и стандартной симптоматической терапии. В ходе исследования показано, что в группе раннего контроля ритма с использованием антиаритмических препаратов или катетерной абляции наблюдался более низкий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, госпитализация по поводу ХСН или ОКС) по сравнению со стандартной терапией¹.

Результаты исследования CASTLE-AF убедительно продемонстрировали, что катетерная абляция у пациентов с ФП снижает смертность и частоту госпитализаций в связи с прогрессированием ХСН⁸.

Таким образом, катетерную абляцию применяют для профилактики рецидивов и улучшения симптомов у пациентов с ФП. Как определить идеального пациента с ФП для проведения катетерной абляции? Прежде всего необходимо понимать электрофизиологические механизмы возникновения ФП. Как известно, первостепенную роль в развитии и поддержании аритмий играют легочные вены. В 85% случаев очаг эктопии локализуется в муфтах легочных вен. По словам профессора К.В. Давтяна, определить эктопический характер ФП можно с помощью электрокардиографии (ЭКГ) и ЭКГ-мониторирования по Холтеру. Частая (ранняя) левопредсердная экстрасистолия, выявленная при ЭКГ, а также подъемы и снижение ритма (предсердная тахикардия) в течение

суток на холтер-мониторе свидетельствуют об эктопическом характере ФП и соответственно о целесообразности проведения катетерного лечения. Кроме того, при решении вопроса о катетерной абляции устьев легочных вен следует учитывать аритмологический анамнез пациента с ФП. В процессе сбора такого анамнеза определяют частоту и условия возникновения аритмии, длительность приступов и возможность спонтанного купирования. При индексе массы тела (ИМТ) пациента свыше 35 кг/м² необходимо выяснить скорость набора массы тела и связь с началом ФП. Следует учитывать, что возникновение аритмии может быть связано с повышением уровня артериального давления, приемом пищи, алкоголя, нагрузкой, нарушением работы желудочно-кишечного тракта. Подбор пациентов с показаниями для проведения катетерной абляции осуществляется на основании:

- ✓ аритмологического анамнеза;
- ✓ ЭКГ в 12 отведениях во время аритмии и на синусовом ритме;
- ✓ холтеровского мониторирования ЭКГ;
- ✓ эхокардиографии (ЭхоКГ) (линейный размер левого предсердия не более 5 см, отсутствие сопутствующей органической патологии сердца);
- ✓ нормального уровня гормонов щитовидной железы;
- ✓ отсутствия клинически значимой ишемической болезни сердца (ИБС);
- ✓ определения необходимости проведения чреспищеводной эхокардиографии (оценка риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS₂VASc).

Выбор вариантов лечения ФП в каждом конкретном случае основывается на объективных меди-

⁶ Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J., et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. Eur. Heart J. 2013; 34 (35): 2746–2751.

⁷ Packer D.L., Piccini J.P., Monahan K.H., et al. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. Circulation. 2021; 143 (14): 1377–1390.

⁸ Marrouche N.F., Brachmann J., Andresen D., et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. N. Engl. J. Med. 2018; 378: 417–427.

цинских данных с учетом мнения пациента. К основным характеристикам идеального пациента для катетерного лечения ФП относят частую предсердную экстрасистолию, отсутствие расширенного левого предсердия, непрерывно рецидивирующие приступы ФП, желание пациента использовать шанс радикального излечения, отсутствие сопутствующей патологии.

Целями катетерной абляции являются изоляция триггеров в легочных венах, уменьшение критической массы, повреждения эпикардиальных ганглиев и роторов в очагах. Основная задача – создать трансмуральность и циркулярность. К сожалению, у ряда пациентов с ФП не удается добиться трансмуральной изоляции. Речь, в частности, идет о лицах с высокими показателями ИМТ или наличием невеннозозависимой ФП. В этих случаях могут потребоваться повторные вмешательства. На сегодняшний день ведутся разработка и улучшение хирургических методов лечения ФП. По сравнению с радиочастотной абляцией (РЧА) (метод «точка за точкой») современная криобаллонная технология изолирования устьев легочных вен характеризуется высокой эффективностью. При использовании этого метода эффективность достигает 90%, количество послеоперационных аритмий существенно ниже. В настоящее время доля подобных вмешательств значительно выросла.

В метаанализе 22 исследований оценивали эффективность радиочастотной и криобаллонной катетерной абляции при ФП. Первичной конечной точкой служило отсутствие предсердных тахикардий в течение 12 часов. Показана сопоставимая эффективность данных методов⁹.

Тем не менее данные реальной клинической практики свидетельствуют о значительных преимуществах криобаллонной абляции при ФП, особенно в отношении снижения необходимости повторных вмешательств и риска развития осложнений.

Перспективным направлением оценки эффективности и безопасности хирургического вмешательства при ФП является использование имплантируемого подкожного кардиомонитора ЭКГ в послеоперационном периоде. Данный метод обеспечивает мониторинг сердечного ритма до 1,5–3 лет, верификацию асимптомной аритмии, классификацию аритмических событий, предоставление отчетной ЭКГ регистрируемых событий.

Завершая первую часть дискуссии, профессор К.В. Давтян отметил, что абляция устьев легочных вен является современным и эффективным методом лечения ФП. Успех лечения ФП прежде всего зависит от применения современных технологий и правильного отбора пациентов для оперативного лечения.

Часть II. Что делать, если выбранная стратегия потерпела фиаско?

Позиция терапевта-аритмолога

Открывая вторую часть симпозиума, посвященную поиску оптимального подхода к лечению ФП при неэффективности предшествующей терапии, А.В. Тарасов акцентировал внимание на сравнительных данных эффективности антиаритмической терапии и РЧА у больных с ФП. Он отметил большой вклад результатов исследования SAVANA в изучение эффективности различных методов терапии ФП⁷. В исследовании участвовали 2204 больных с пароксизмальной и персистиру-

ющей ФП. Из них 1108 пациентов были рандомизированы для РЧА, 1096 – для антиаритмической лекарственной терапии. Исследование наглядно продемонстрировало критерии отбора для различных методов лечения ФП. Так, катетерный метод лечения показан молодым пациентам с пароксизмальной формой ФП. У пациентов в возрасте старше 75 лет снижается эффективность катетерного лечения и повышаются риски развития побочных эффектов процедуры. При анализе смертности или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП зафиксировано преимущество катетерной абляции. Однако данные клинической практики показывают, что не все так однозначно. В частности, у пациентов с длительно персистирующей ФП перед катетерным лечением целесообразно выполнять медикаментозное восстановление синусового ритма для стабилизации левого предсердия.

Особого подхода требуют пациенты с ФП, страдающие ХСН. Согласно руководству Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой и ХСН 2021 г., стратегия лечения пациентов с ХСН на первом этапе включает антикоагулянтную терапию, влияние на триггеры ХСН, оптимальную базовую терапию ХСН. При нестабильной гемодинамике используют стратегию «ритм – контроль»: РЧА (класс доказательности IIa), амиодарон (IIb)¹⁰.

По мнению экспертов Американской кардиологической ассоциации (АНА), катетерная абляция при ФП у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса показана

⁹ Cardoso R., Mendirichaga R., Fernandes G., et al. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2016; 27 (10): 1151–1159.

¹⁰ McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC 2021 for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur. Heart J. 2021; 42 (36): 3599–3726.



ла преимущество в улучшении выживаемости, качества жизни и функции желудочков, а также сокращении случаев госпитализации по сравнению с антиаритмическими препаратами и терапией, контролирующей ЧСС. Эксперты выделили критерии выбора пациентов для проведения РЧА: кардиомиопатия за счет тахисистолии ФП, сердечная недостаточность по NYHA (класс I–II), отсутствие выраженного фиброза левого желудочка, пароксизмальная / недолго персистирующая ФП, молодой возраст, отсутствие значимой коморбидности¹¹.

Как отметил А.В. Тарасов, одним из основных этиологических факторов, приводящих к ФП, является гипертоническая болезнь. У большинства пациентов с пароксизмальной, непрерывно рецидивирующей формой ФП без органической патологии выявляется артериальная гипертензия, которая вызывает гемодинамические изменения, структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда. Риск развития ФП у пациентов с артериальной гипертензией значительно увеличивается при наличии гипертрофии левого желудочка.

В последние годы в рекомендациях по лечению гипертрофической кардиомиопатии не произошло изменений в отношении ФП. Пациентам рекомендованы антикоагулянтная терапия и купирование ФП с помощью амиодарона, электроимпульсной терапии. В целях профилактики ФП используют амиодарон и катетерное лечение¹².

В метаанализе исследований эффективности катетерного лечения у пациентов с гипертрофией левого желудочка показано, что как после первой, так и после второй РЧА эффективность гораздо ниже у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и толщиной стенки левого желудочка более 1,4 см¹³.

Еще в 2001 г. американские и европейские эксперты предложили толщину стенки левого желудочка более 1,4 см в качестве точки отсечения для оценки степени тяжести гипертрофии левого желудочка. В новом консенсусном документе международных профессиональных сообществ (EHRA, ESC, HRS и др.) по антиаритмическим препаратам, опубликованном в 2018 г., сказано, что, согласно результатам исследований, показатели смертности у пациентов с персистирующей ФП и гипертрофией левого желудочка, принимающих антиаритмики IC класса и III класса, не выше, чем у пациентов, получающих амиодарон. Рандомизированных клинических исследований по этому вопросу пока нет⁵.

Возвращаясь к результатам исследования SABANA, докладчик акцентировал внимание на проблеме неэффективности разных видов лечения ФП в группах пациентов. Данные исследований свидетельствуют о влиянии ИМТ пациента на эффективность методов лечения ФП. По данным исследования SABANA, у пациентов с ИМТ < 30 кг/м² эффективнее РЧА, у больных с ожирением

(ИМТ ≥ 30 кг/м²) – антиаритмическая терапия¹⁴.

В исследовании LEGACY доказана патогенетическая связь развития ФП и ожирения. Установлено, что ожирение ассоциируется с высоким риском возникновения и прогрессирования ФП. При снижении массы тела у пациентов с ФП уменьшаются продолжительность и выраженность симптомов ФП, риск рецидива. Эффективность антиаритмической терапии или катетерной абляции значительно повышается при снижении массы тела более чем на 10% от исходного значения¹⁵.

В заключение А.В. Тарасов подчеркнул, что во избежание неэффективности выбранного лечения ФП нужно придерживаться основных принципов терапии нарушений ритма: терапия основного заболевания, определение эффективной стратегии лечения аритмии, оценка безопасности выбранной стратегии и снижение вероятности межлекарственного взаимодействия.

Позиция кардиохирурга

По словам профессора К.В. Давтяна, показателем неэффективности терапии ФП является развитие рецидивов. Несмотря на усовершенствование технологий абляции, процент рецидивов после хирургического лечения ФП остается достаточно высоким. На сегодняшний день в арсенале кардиохирургов имеется метод высокопоточного картирования, позволяющий усовершенствовать выявление и интерпретацию субстрата аритмии.

¹¹ Gopinathannair R., Chen L.Y., Chung M.K., et al. Managing atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2021; 14 (6): HAE0000000000000078.

¹² Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (39): 2733–2779.

¹³ Rahimi K., Otto C.M. Heartbeat: Is atrial fibrillation ablation effective in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *Heart.* 2016; 102 (19): 1511–1512.

¹⁴ Packer D.L., Mark D.B., Robb R.A., et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321 (13): 1261–1274.

¹⁵ Pathak R.K., Middeldorp M.E., Meredith M., et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (20): 2159–2169.

ЭТАЦИЗИН®

ДЛЯ СИЛЬНОГО
И ХРУПКОГО СЕРДЦА¹



Блокирует Na и Ca каналы¹



Не влияет на ЧСС и АД¹



Подавляет повышенную активность блуждающего нерва^{1,2}



Может применяться длительно^{3,4}

Реклама

1. ИМП Этацизин® от 20.12.2021. 2. Попова, Е. П. Электрофизиологические эффекты и антиаритмическое действие препаратов i класса этмозина и Этацизина в условиях активации парасимпатической нервной системы / Е. П. Попова, В. В. Лысковцев, Н. В. Каверина // Вестник аритмологии. – 2005. – № 37. – С. 57–61. 3. Недоступ, А.В. Этацизин®: место в лечении аритмий / А.В. Недоступ, О.В. Благова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 4. – С. 62–68. 4. Шугушев, Х.Х. Длительное применение Этацизина в амбулаторных условиях у больных с желудочковыми нарушениями ритма / Х.Х. Шугушев // Бюл. ВКНЦ АМН СССР. – 1986. – № 2. – С. 16–20

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

СОЗДАНО OLAINFARM

ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
Головинское шоссе, д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А
Тел./факс: +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com

RUETA1642 от 20.10.2022

Присоединяйтесь
к Академии кардиолога





Высокоплотное картирование повышает точность диагностики и эффективность РЧА. С помощью этого метода определяют источники рецидива ФП после первичной катетерной аблации устьев легочных вен, такие как возвратная активность в легочных венах, внелегочные эктопические очаги, ятрогенный аритмогенный субстрат.

Докладчик продемонстрировал ряд клинических случаев, характеризующих особенности определения и купирования источников рецидива ФП.

У пациента 52 лет с пароксизмальной ФП была выполнена криобаллонная аблация устьев легочных вен. Через две недели наступил рецидив приступов аритмии. Проведена повторная процедура РЧА ФП. С помощью высокоплотного картирования выявлен источник рецидива ФП – возвратная активность легочных вен. Из этого следовало, что первичный источник аритмии не был изолирован. После повторной аблации устьев легочных вен у пациента наблюдался синусовый ритм.

Пациентка 63 лет с персистентной ФП после операции «Лабиринт». Рецидив приступов ФП через три года после вмешательства. По данным обследования, источником рецидива ФП стал ятрогенный аритмогенный субстрат. Между рубцами в левом предсердии сформировалась зона замедленного проведения. Проведена повторная РЧА для купирования ФП.

У пациентки 61 года с диагнозом ФП через 2,5 года после криобаллонной аблации развился рецидив аритмии. В данном случае можно предположить наличие идиопатического фактора, который в свое время вызвал ФП из легочных вен, а в течение 2,5 года способствовал формированию нового источника аритмии – внелегочных эктопических очагов. Пациентке показаны фармакотерапия и дальнейшее обследование с целью поиска источника аритмии.

Пациент 72 лет с пароксизмальной ФП. После криобаллонной аблации отмечался рецидив приступов аритмии в течение месяца. Методом высокоплотного картирования выявлено наличие второго источника аритмии – внелегочного эктопического очага. Больному успешно проведены катетерное точечное лечение и купирование ФП.

По мнению профессора К.В. Давтяна, интерес вызывает клинический случай пациентки 73 лет с пароксизмальной ФП. Ей была выполнена РЧА (антральная изоляция устьев легочных вен) в 2008 г. Ремиссия продолжалась 13 лет. Рецидив приступов тахисистолической ФП случился в 2021 г. В 2019 г. пациентка переболела COVID-19. Методом высокоплотного картирования определены причины рецидива ФП: наличие возвратной активности в легочных венах и ятрогенный аритмогенный субстрат. Сделан вывод, что причиной формирования источника рецидива и повреждения миокарда послужила перенесенная инфекция COVID-19. Пациентке показана фармакотерапия с решением вопроса о выборе стратегии «ритм – контроль» или «частота – контроль».

Докладчик напомнил слушателям о других методах хирургического лечения ФП. Торакоскопическая эпикардальная аблация рекомендована пациентам с рецидивом аритмии после применения катетерных технологий. Этот метод применяют в отсутствие сопутствующей кардиальной патологии, требующей хирургической коррекции, у больных в возрасте 40–70 лет с пароксизмальной/персистирующей симптомной ФП, а также при неэффективной одной и более эндоваскулярной процедуре лечения ФП.

При неэффективности перечисленных методов лечения ФП применяют стратегию контроля частоты сокращений желудочков («частота – контроль») с помощью имплантации двухкамерного ЭКС

при синдроме тахи-бради, однокамерного – при наличии брадиформы ФП. Кроме того, при ФП может быть применена имплантация бивентрикулярного стимулятора в отсутствие фармакологического контроля тахисистолии и необходимости увеличения объема хронотропных препаратов. Крайними мерами при сохранении ФП являются РЧА атриовентрикулярного узла и нефармакологическая профилактика тромбоемболических осложнений.

Профессор К.В. Давтян констатировал, что появление инновационных медицинских технологий в последние годы позволяет эффективно использовать современные хирургические методы в лечении ФП. Важно помнить, что тактика ведения пациента с ФП напрямую зависит от его индивидуальных особенностей и механизма патогенеза аритмии.

Заключение

Подводя итог, эксперты пришли к выводу, что при выборе стратегии лечения ФП необходимо учитывать форму ФП, наличие сопутствующих заболеваний и структурных поражений сердца. Цель лечения ФП – восстановление и контроль синусового ритма для обеспечения стабильной гемодинамики и облегчения симптомов, снижение риска осложнений и повышение качества жизни пациентов. На сегодняшний день эффективными методами терапии ФП по праву считаются методы катетерной аблации и антиаритмической терапии. Согласно современным клиническим рекомендациям, пациентам с ФП без органической патологии сердца в качестве антиаритмических средств первого ряда рекомендованы препараты IC класса, в частности Этацизин. Препарат Этацизин предназначен для лечения рецидивирующей пароксизмальной и персистирующей ФП, желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии. ☺

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





Дискуссионный клуб экспертов «Артериальная гипертензия в вопросах и ответах»

Проблема совершенствования терапии артериальной гипертензии (АГ) по-прежнему актуальна, что обусловлено возрастающей распространенностью заболевания в популяции и его негативным влиянием на здоровье. На сателлитном симпозиуме, который состоялся в рамках Российского национального конгресса кардиологов 1 октября 2022 г., специалисты обсудили актуальные вопросы, касающиеся целевого уровня артериального давления, различий между ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в отношении прогноза, реальных различий между тиазидными и тиазидоподобными диуретиками, а также преимуществ применения фиксированных комбинаций при АГ. В дискуссии приняли участие ведущие российские эксперты Александра Олеговна КОНРАДИ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, заведующая научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Александр Олегович НЕДОШИВИН, д.м.н., профессор, ученый секретарь Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Юрий Михайлович ЛОПАТИН, заслуженный врач РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии ИНМФО Волгоградского государственного медицинского университета, Сергей Владимирович НЕДОГОДА, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ИНМФО, проректор по развитию регионального здравоохранения и клинической работе Волгоградского государственного медицинского университета, Людмила Геннадьевна РАТОВА, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории организации медицинской помощи Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова.

Есть ли смысл индивидуализировать целевой уровень АД?

Достижение целевого уровня артериального давления (АД) считается ключевым механизмом, позволяющим снизить риск инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности (СН), хронической болезни почек (ХБП). Нормализация АД и успешный контроль его уровня лежат в основе улучшения качества и увеличения продолжительности жизни.

Как отметил профессор С.В. Недогода, в последнее время медицинским сообществом все активнее обсуждается вопрос влияния различных целевых значений АД на состояние органов и систем. Однако зачастую даже с помощью лекарственной терапии не удается достичь реального контроля над АД. Согласно результатам иссле-

дования по оценке достижения целевого уровня АД у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в условиях реальной клинической практики, доля пациентов с целевым АД < 130/80 мм рт. ст. составляет лишь 8%. По мнению эксперта, сегодня критерием контроля качества медицинской помощи больным АГ должен быть уровень АД < 140/90 мм рт. ст. Поэтому на первом этапе лечения таких пациентов необходимо снизить давление до уровня < 140/90 мм рт. ст. Второй этап предусматривает снижение АД до более низких значений, вплоть до целевого уровня < 130/80 мм рт. ст., с учетом индивидуальных возможностей пациентов.

В свою очередь профессор А.О. Конради констатировала, что

от снижения давления до целевого уровня при хорошей переносимости выигрывают все пациенты, в том числе старческого возраста. При плохой переносимости терапии у врача есть возможность снизить АД в несколько этапов с помощью более медленной титрации дозы гипотензивных препаратов. Достижение целевого уровня АД даже у лиц старше 80 лет имеет смысл в разрезе увеличения продолжительности жизни. При этом, по мнению профессора Ю.М. Лопатина, должна проводиться клиническая оценка переносимости антигипертензивной терапии, которая важна как для врача, так и для пациента.

Максимальную пользу от снижения АД до рекомендованного уровня < 130/80 мм рт. ст. получают и больные АГ молодого и среднего возраста, уточнила в продолжение обсуждения темы Л.Г. Ратова.

Имеются ли различия между ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в отношении прогноза?

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) относятся к наиболее востребованному классу антигипертензивных препаратов при лечении АГ. Их благоприятное воздействие и яркие преимущества доказаны при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. По словам профессора Ю.М. Лопатина, среди всех ингибиторов АПФ рамиприл характеризуется самым широким спектром показаний, что нашло отражение в инструкции по его применению. Он назначается при АГ, хронической сердечной недостаточности (ХСН), дисфункции левого желудочка (ЛЖ) после ИМ, диабетической и недиабетической нефропатии, а также в целях профилактики инсульта и сердечно-сосудистой смерти.

Рамиприл считается наиболее изученным представителем группы ингибиторов АПФ. Были проведены многочисленные контролируемые исследования, в которых препарат продемонстрировал высокую эффективность в терапии пациентов с АГ (Burris, CARE, RASSE, Nami), острым ИМ с дисфункцией ЛЖ (AIRE/AIREX), ишемической болезнью сердца (ИБС) с состоянием после реваскуляризации (APRES), ИБС (НОРЕ), хронической недиабетической нефропатией (REIN), диабетической нефропатией при сахарном диабете (СД) 1-го типа (Lewis).

В крупном исследовании NOPE у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения рамиприла снижался риск развития ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой

смерти на 22%¹. Кроме того, оценка вторичных конечных точек подтвердила способность рамиприла уменьшать риск сердечно-сосудистых катастроф. Терапия рамиприлом способствовала снижению относительного риска реваскуляризации на 16%, внезапной смерти – на 38%, прогрессирования стенокардии – на 11%, сердечной недостаточности – на 23%, госпитализации по причине СН – на 12%, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии – на 2%, новых случаев диабета – на 34%, осложнений СД – на 16%.

По мнению профессора С.В. Недогоды, рамиприл обладает истинно уникальной доказательной базой. В исследованиях он демонстрирует высокую эффективность у широкой когорты пациентов с различной степенью АГ и риском сердечно-сосудистых осложнений. Рамиприл способен воздействовать на все звенья сердечно-сосудистого континуума. Безусловно, ингибиторы АПФ займут достойное место в обновленных клинических рекомендациях по лечению больных АГ. «Наша задача – разъяснить уникальные свойства каждой молекулы и особенности ее применения», – пояснил эксперт.

Профессор Ю.М. Лопатин акцентировал внимание коллег на результатах исследований AIRE и AIREX^{2, 3}. В исследовании AIRE с участием 2006 пациентов с подтвержденным ИМ и симптомами сердечной недостаточности рамиприл помогал сохранить жизнь каждому четвертому пациенту с ИМ². Рамиприл обеспе-

чил достоверное снижение общей смертности на 27%, что стало очевидным уже через 30 дней лечения.

Продолжением исследования AIRE было исследование AIREX по оценке эффективности долговременной (пять лет) терапии рамиприлом больных ИМ³. В исследовании участвовали 603 пациента с ИМ из исследования AIRE, которые продолжили получать рамиприл или плацебо. В группе терапии рамиприлом относительный риск смерти снизился на 36%, среднее увеличение продолжительности жизни составило 1,45 года. Исследователи сделали вывод, что лечение рамиприлом в дозе 5 мг два раза в сутки после острого ИМ, будучи однажды начатым, должно продолжаться неопределенно долго.

Свою точку зрения на возможность улучшения прогноза выживаемости с помощью ингибитора АПФ высказал профессор А.О. Недошивин. По его мнению, эту проблему нужно решать совместно с пациентом, которого важно убедить в положительных свойствах назначаемого лекарственного средства в отношении прогноза и настроить на длительную терапию. Пациент с АГ может ощутить наступление быстрого эффекта, прежде всего в снижении уровня АД. Такой антигипертензивный эффект способен оказать рамиприл в дозе 10 мг/сут или 5 мг в комбинации с другим гипотензивным препаратом. При этом органопротективный эффект рамиприла, как подчеркнул профессор Ю.М. Лопатин, носит дозозависимый характер. В клинических рекомендациях по лечению больных острым ИМ с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST

¹ Yusuf S., Sleight P., Pogue J., et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (3): 145–153.

² Hall A.S., Winter C., Bogle S.M., et al. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study: rationale, design, organization, and outcome definitions. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991; 18 Suppl 2: S105–S109.

³ Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G., et al. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet.* 1997; 349 (9064): 1493–1497.



электрокардиограммы (2020) сказано, что целевая доза рамиприла составляет 5 мг два раза в сутки.

«Уникальность этого препарата заключается в том, что он имеет широкий спектр показаний на основании проведенных ранее кли-

нических исследований, которые оказались чрезвычайно успешными», – констатировал эксперт. После публикации результатов исследования HOPE в Канаде частота применения рамиприла возросла более чем на 400%⁴. В России значимого увеличения

частоты назначения рамиприла не произошло, и врачи продолжают назначать другие ингибиторы АПФ (например, лизиноприл или эналаприл), не имеющие доказательств эффективности у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска.

Кашель и ингибиторы АПФ – так ли велика проблема?

Применение ингибиторов АПФ может сопровождаться развитием кашля у определенной части пациентов. Насколько актуальна данная проблема и нужно ли ее решать путем замены ингибиторов АПФ на сартаны? Профессор С.В. Недогода поделился собственным опытом изучения эффективности и безопасности оригинального препарата лозартан. Он констатировал, что у ряда пациентов при переводе на терапию лозартаном кашель сохраняется.

Л.Г. Ратова напомнила коллегам результаты сравнительного исследования рамиприла и телмисартана (ONTARGET): на фоне лечения телмисартаном частота возникновения кашля была несколько ниже, чем при использовании рамиприла (1 против 4%), но выше – частота гипотензивных симптомов.

По мнению профессора А.О. Недошивина, на сегодняшний день нет убедительных доказательств, что какие-либо ингибиторы АПФ имеют преимущество с точки зрения частоты развития кашля и отмены их по этой причине. S. Bangalore и соавт. (2010) оценивали данные исследований и опроса врачей о частоте возникновения кашля и частоте отмены разных ингибиторов АПФ⁵. Наиболее убедительные показатели представили врачи: частота развития кашля, например, при приеме периндоприла и рамиприла была равнозначной – 8–10%. Исследователи пояснили, что любое прямое сравнение показателей для ингибиторов АПФ может быть чревато ошибками с учетом неоднородности исследований, размеров выборки, продолжительности наблюдения. Вероятно, частота развития кашля,

вызванного ингибиторами АПФ, и частота их отмены в реальной практике выше, чем в рандомизированных клинических исследованиях.

Профессор Ю.М. Лопатин предостерег коллег от излишней предубежденности в отношении развития этого побочного эффекта на фоне приема ингибитора АПФ. «Нельзя вешать ярлык на один класс гипотензивных препаратов, снимая проблемы с другого класса», – подчеркнул он.

Профессор А.О. Конради констатировала, что ингибиторы АПФ, в частности рамиприл, по сравнению с сартанами имеют богатую доказательную базу в отношении не только высокой эффективности в снижении АД, но и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смерти. Поэтому ингибиторы АПФ являются препаратами первого выбора при АГ, особенно у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска.

Диуретики – тиазидные и тиазидоподобные: имеются ли реальные различия?

По словам профессора А.О. Конради, тиазидные и тиазидоподобные диуретики широко применяются при неосложненных формах АГ в силу доказанной способности эффективно снижать АД. Среди них особое место занимает ин-

дапамид с двойным механизмом действия – диуретическим и сосудорасширяющим. Индапамид принципиально отличается от других гипотензивных препаратов более мощной кардио-, ангио- и нефропротекцией. В отличие от гидрохлортиазида (ГХТЗ)

индапамид не влияет на липидный и углеводный обмен.

Метаанализ 72 исследований с участием 9094 пациентов с АГ, проведенных с 1974 по 2004 г., продемонстрировал преимущество индапамида в снижении систолического АД (САД) не только среди диуретиков, но и среди 16 антигипертензивных препаратов различных классов⁶. Согласно метаанализу, снижение САД на фоне

⁴ Tu K., Mamdani M.M., Jacka R.M., et al. The striking effect of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) on ramipril prescribing in Ontario. CMAJ. 2003; 168 (5): 553–557.

⁵ Bangalore S., Kumar S., Messerli F.H., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. Am. J. Med. 2010; 123 (11): 1016–1030.

⁶ Baguet J.-P., Robitail S., Boyer L., et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2005; 5 (2): 131–140.

терапии индапамидом составило 22,2 мм рт. ст.

Высокая биодоступность и длительный период полувыведения обеспечивают индапамиду стойкий антигипертензивный эффект в течение суток (24 часа)⁷.

В исследовании сравнивали эффективность терапии индапамидом 1 таб/сут и гидрохлортиазидом 25 мг/сут у 524 больных АГ пожилого возраста⁸. Индапамид продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с ГХТЗ в достижении нормализации АД: через три месяца терапии в группе индапамида нормализация АД отмечалась в 75,3% случаев, в группе ГХТЗ – в 67,3% случаев.

Доказано, что индапамид демонстрирует сопоставимый эффект с ингибиторами АПФ и блокаторами кальциевых каналов (БКК). Препарат эффективен при изолированной систолической гипертензии и гипертрофии ЛЖ, уменьшает микроальбуминурию. Это единственный метаболически нейтральный диуретик, специально предназначенный для лечения АГ с учетом ассоциированных с ней факторов риска. Индапамид является диуретиком первого выбора для комбинированной терапии АГ.

В Международных рекомендациях по лечению артериальной гипертензии 2020 г. диуретические препараты в качестве базовой терапии АГ представлены лишь тиазидоподобными диуретиками. Это связано с неблагоприятным

профилем безопасности тиазидных диуретиков, которые, согласно ряду исследований, повышают риск сердечно-сосудистой смерти и ИБС по сравнению с плацебо и обычной терапией⁹.

Эффективность тиазидоподобного диуретика индапамида в снижении риска сердечно-сосудистых исходов подтверждена в ряде исследований (PROGRESS, ADVANCE, HYVET, PATS). В исследовании PROGRESS прием индапамида ассоциировался со снижением риска инсульта на 28% у пациентов с инсультом и транзиторной ишемической атакой в анамнезе¹⁰. Исследование ADVANCE продемонстрировало снижение риска общей смерти на 14%, сердечно-сосудистой смерти на 18% у больных СД 2-го типа, получавших терапию индапамидом¹¹. В исследовании HYVET применение индапамида у пациентов старше 80 лет позволило снизить риск общей смерти на 21%, сердечно-сосудистой – на 27%, риск фатального инсульта – на 39%¹².

Установлено, что индапамид снижает продукцию бета-амилоида, играющего ключевую роль в развитии болезни Альцгеймера, уменьшая нейротоксическое влияние бета-амилоида на мозговые клетки. Благодаря ослаблению процессов ремоделирования сосудистой стенки индапамид улучшает состояние мозговых артериол. Диуретики влияют на эректильную дисфункцию. В многоцентровом исследовании TIME показано, что индапамид обладает наиболее

благоприятным профилем безопасности в отношении риска эректильной дисфункции по сравнению с хлорталидоном¹³.

Хлорталидон по сравнению с ГХТЗ не ассоциируется с более низким риском сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов. На фоне применения хлорталидона чаще регистрируются электролитные нарушения в виде гипокалиемии и гипонатриемии, что может вызвать или декомпенсировать нарушения ритма сердца¹⁴. Как отметил профессор С.В. Недогада, диуретики потенцируют эффекты других лекарственных групп, что делает их важной составляющей комбинированной терапии АГ. Двойной механизм и длительность действия индапамида наряду с более выраженными органопротективными свойствами и метаболической нейтральностью – те преимущества, которые позволяют индапамиду в комбинации с антигипертензивными препаратами других групп обеспечивать длительный контроль АД без риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В продолжение темы Л.Г. Ратова отметила, что на сегодняшний день индапамид является первым и единственным диуретиком, специально разработанным для лечения АГ с учетом ассоциированных с ней факторов риска. Индапамид чаще других становится препаратом выбора в комбинированной терапии пациентов кардиологического профиля.

⁷ Mallion J.M., Asmar R., Boutelant S., Guez D. Twenty-four hour antihypertensive efficacy of indapamide, 1.5-mg sustained release: results of two randomized double-blind controlled studies. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 32 (4): 673–678.

⁸ Emeriau J.P., Knauf H., Pujadas J.O., et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J. Hypertens.* 2001; 19 (2): 343–350.

⁹ Leren P., Helgeland A. Oslo Hypertension Study. *Drugs.* 1986; 31 Suppl 1: 41–45.

¹⁰ Wennberg R., Zimmermann C. The PROGRESS trial three years later: time for a balanced report of effectiveness. *BMJ.* 2004; 329 (7472): 968–970.

¹¹ Chalmers J., Arima H. Importance of blood pressure lowering in type 2 diabetes: focus on ADVANCE. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010; 55 (4): 340–347.

¹² Bulpitt C.J., Beckett N.S., Peters R., et al. Blood pressure control in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *J. Hum. Hypertens.* 2012; 26 (3): 157–163.

¹³ Wassertheil-Smoller S., Blaufox M.D., Oberman A., et al. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM Study. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114 (8): 613–620.

¹⁴ Dhalla I.A., Gomes T., Yao Z., et al. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158 (6): 447–455.

**Фиксированные комбинации в лечении АГ:
насколько доказано, что они имеют преимущество?**

На современном этапе оптимальная терапия АГ зачастую обусловлена оптимальной комбинацией препаратов. По словам профессора А.О. Недошивина, в начале 2000-х гг. появились современные фиксированные комбинации, и, как правило, это были комбинации ингибитора АПФ и диуретика. Преимущества фиксированных комбинаций заключаются в том, что при меньшем количестве таблеток, принимаемых ежедневно, и низких индивидуальных дозах препарата достигаются более быстрые результаты при лучшей переносимости терапии. Удобство применения, рациональное сочетание компонентов и более низкая стоимость способствуют комплаентности пациентов. В то же время у врачей может присутствовать определенная настороженность в отношении фиксированных комбинаций из-за потери гибкости в подборе дозы, сложности титрования, непонятной причины побочных реакций. Для старта антигипертензивной терапии в европейских и российских клинических рекомендациях предусмотрено использование фиксированных комбинаций двух препаратов. Монотерапия показана пациентам с «мягкой» АГ и отсутствием факторов сердечно-сосудистого риска. Комбинированная терапия назначается пациентам с АД > 150/90 мм рт. ст. и риском сердечно-сосудистых осложнений выше умеренного. Терапия фиксированными комбинациями позволяет достигать значимого снижения АД по сравнению с монотерапией, осуществлять более частый контроль давления, обеспечивать всеобъемлющую органопротекцию.

Начало лечения с комбинированной терапии способствует снижению сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности, которая требует госпитализации, смерти) на 34%¹⁵.

Комбинация ингибитора АПФ и диуретика считается наиболее часто назначаемой комбинаций антигипертензивных препаратов. Эти препараты в комбинации идеально дополняют друг друга в плане устранения основных механизмов повышения АД. Ингибитор АПФ предотвращает развитие гипокалиемии, возникающей за счет стимуляции выработки альдостерона при действии диуретика. Совместное применение ингибитора АПФ и диуретика способствует выведению натрия, тем самым уменьшая нагрузку объемом.

Рациональная комбинация высокоэффективного ингибитора АПФ рамиприла и тиазидоподобного диуретика индапамида входит в состав препарата Консилар-Д24. Консилар-Д24 – первая отечественная оригинальная фиксированная комбинация рамиприла и индапамида для терапии пациентов с АГ, выпускаемая российской фармацевтической компанией «Вертекс». Синергизм рамиприла и индапамида обеспечивает контроль АД в течение 24 часов.

При выборе фиксированной комбинации для больного АГ следует учитывать индивидуальные показания, особенности клинического течения заболевания, предпочтения пациента, наличие коморбидной патологии, переносимость лечения и профиль побочных эффектов. Фиксированная комбинация для

старта антигипертензивной терапии может назначаться молодым и здоровым пациентам, не желающим принимать много таблеток, а также пожилым пациентам, которые забывают о приеме препарата, или пациентам с АГ, нуждающимся в быстрой нормализации АД (большое количество факторов риска, высокий уровень АД).

«Производитель препарата Консилар-Д24 все продумал за меня. Индапамид и рамиприл – это сочетание, которое позволяет мне добиться максимального результата сегодня с точки зрения снижения уровня АД и достижения целевых значений АД послезавтра с целью улучшения прогноза для моего больного», – подчеркнул эксперт.

По словам профессора А.О. Конради, пациент, получая одну таблетку вместо двух, более комплаентен и лучше переносит лечение, более удовлетворен назначениями врача. Не случайно использование фиксированной комбинации считается одной из эффективных мер повышения приверженности пациентов лечению.

Л.Г. Ратова представила участникам симпозиума результаты исследования КОНСОНАНС по оценке эффективности и переносимости терапии фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар-Д24) в рутинной клинической практике у пациентов с АГ 1–2-й степени при переводе с предшествующей неэффективной терапии и пациентов, ранее не получавших лечения¹⁶.

Многоцентровая открытая наблюдательная программа КОНСОНАНС проводилась в восьми российских городах (Санкт-Петербург, Казань, Саратов, Волгоград, Уфа, Челябинск, Омск, Кемерово). В программу были включены 524 пациента с АГ 1–2-й степени, не принимавших антигипертен-

¹⁵ Gradman A.H., Parisé H., Lefebvre P., et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013; 61 (2): 309–318.

¹⁶ Конради А.О., Галывич А.С., Кашталап В.В. и др. Реальная эффективность и безопасность препарата Консилар-Д24 у пациентов с артериальной гипертензией по данным программы КОНСОНАНС. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (9): 73–82.

зивную терапию или не достигших целевого уровня АД на фоне моно- или двухкомпонентной антигипертензивной терапии, а также пациенты, переведенные на терапию Консиларом-Д24 не позднее двух недель до начала участия в программе.

В популяцию безопасности вошли все пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу фиксированной комбинации рамиприла/индапамида и посетили после этого лечащего врача. При оценке эффективности в популяцию были включены все пациенты, которые завершили исследование в соответствии с протоколом. Только 13 пациентов завершили участие в программе раньше срока из-за нежелательных явлений или отзыва информированного согласия.

В программе участвовали пациенты обоого пола – 67,2% женщин и 32,8% мужчин (средний возраст – 56,5 года). При этом возраст 25,4% участников составил 65 лет и старше. Большинство из них имели повышенный индекс массы тела (74%), средний уровень АД 153/92 мм рт. ст., среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС) 73 уд/мин, а также сердечно-сосудистые заболевания (10,5%), ИБС (8,6%), ИМ (2,3%), ХСН (0,4%), нарушения ритма сердца (3,4%), острые нарушения мозгового кровообращения (1,3%). 37 пациентов с АГ страдали СД 2-го типа.

Среди участников программы 81,7% пациентов до включения в нее получали гипотензивные препараты, в частности 35% находились на двухкомпонентной терапии (блокатор ренин-ангиотензиновой системы (РАС) + диуретик, блокатор РАС + бета-адреноблокатор, блокатор РАС + дигидропиридиновый БКК (ДБКК), БКК + диуретик, ДБКК + бета-адреноблокатор и др.). Оценивались динамика клинического САД, диастолического АД (ДАД) и ЧСС исходно и через две недели, месяц, три и шесть месяцев лечения. Показано, что фиксированная комбинация ра-

Наблюдательная программа КОНСОНАНС продемонстрировала высокую эффективность и безопасность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар-Д24) у пациентов с АГ. Лечение фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар-Д24) позволило существенно улучшить контроль АД и достигнуть индивидуальных целевых уровней АД у подавляющего большинства пациентов

миприла/индапамида (Консилар-Д24) через две недели достоверно снизила САД (-20,9 мм рт. ст.), ДАД (-10,1 мм рт. ст.), а также ЧСС (-2,8 уд/мин) по сравнению с исходными уровнями. Через шесть месяцев лечения отмечалось аналогичное значительное снижение САД (-30,0 мм рт. ст.), ДАД (-14,8 мм рт. ст.), а также ЧСС (-4,8 уд/мин) от исходных уровней. Снижение ЧСС скорее всего было обусловлено приемом некоторыми пациентами (при необходимости) бета-адреноблокаторов.

Снижение САД и ДАД было одинаково эффективно у всех участников программы независимо от пола, возраста, индекса массы тела, предшествующей антигипертензивной терапии и назначенной дозы фиксированной комбинации рамиприла/индапамида. Индивидуального целевого уровня АД 120–129/70–79 мм рт. ст. для пациентов в возрасте до 65 лет и АД 130–139/70–79 мм рт. ст. для пациентов 65 лет и старше через две недели терапии препаратом Консилар-Д24 достигли 37,2% пациентов, через три месяца – 77,5%, через шесть месяцев – 81,2% пациентов.

Было проведено сравнение результатов программы КОНСОНАНС и программы СТРАТЕГИЯ А, в которой оценивалась эффективность комбинации периндоприла аргинина/индапамида (Нолипрел А форте). В программе СТРАТЕГИЯ А целевой уровень АД < 130/80 мм рт. ст. был достигнут у 81,5% пациентов, в програм-

ме КОНСОНАНС – у 81,2%. Однако дозы периндоприла/индапамида в программе СТРАТЕГИЯ А были выше, чем дозы рамиприла/индапамида в программе КОНСОНАНС. Кроме того, участникам программы СТРАТЕГИЯ А чаще требовалось назначение третьего антигипертензивного препарата по сравнению с пациентами программы КОНСОНАНС.

Наблюдательная программа КОНСОНАНС продемонстрировала высокую эффективность и безопасность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар-Д24) у пациентов с АГ. Лечение фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар-Д24) позволило существенно улучшить контроль АД и достигнуть индивидуальных целевых уровней АД у подавляющего большинства пациентов.

Заключение

Внедрение в клиническую практику уникальной фиксированной комбинации рамиприла и индапамида – препарата Консилар-Д24 существенно расширило терапевтические возможности в достижении контроля АД и более низких целевых уровней АД у пациентов с АГ. Препарат Консилар-Д24 может применяться у пациентов с АГ и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений как на старте лечения, так и при замене неэффективной антигипертензивной терапии. ☺



Нужна медицинская книга?
Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!





НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



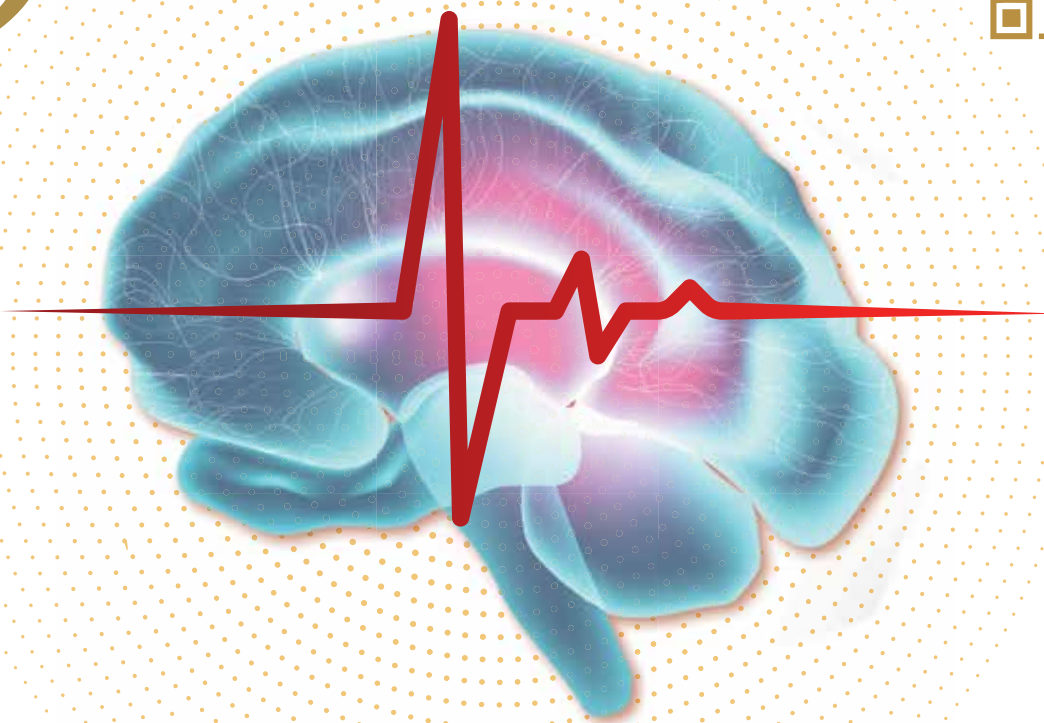
- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии





НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ-2023

Весенняя сессия:

1 и 4 марта 2023 г.,
Москва, Санкт-Петербург

Осенняя сессия:

16 ноября 2023 г., Москва

Сайт трансляции: cardiologys.ru



КОНСИЛАР-Д24

рамиприл + индапамид

УНИКАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ РАМИПРИЛА И ИНДАПАМИДА¹ ДЛЯ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ²

- ✓ Контроль АД 24 часа²
- ✓ Соответствует российским и международным рекомендациям по лечению АГ³
- ✓ Защита от сердечно-сосудистых катастроф⁴



2,5 мг рамиприла
0,625 мг индапамида



5 мг рамиприла
1,25 мг индапамида

30 и 60 капсул в упаковке

¹ Патент на изобретение №2618471.

² Инструкция по медицинскому применению.

³ Клинические рекомендации РКО 2020 Артериальная гипертензия у взрослых.

⁴ The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2000 Mar;1(1):18-20. doi: 10.3317/jraas.2000.002.

