

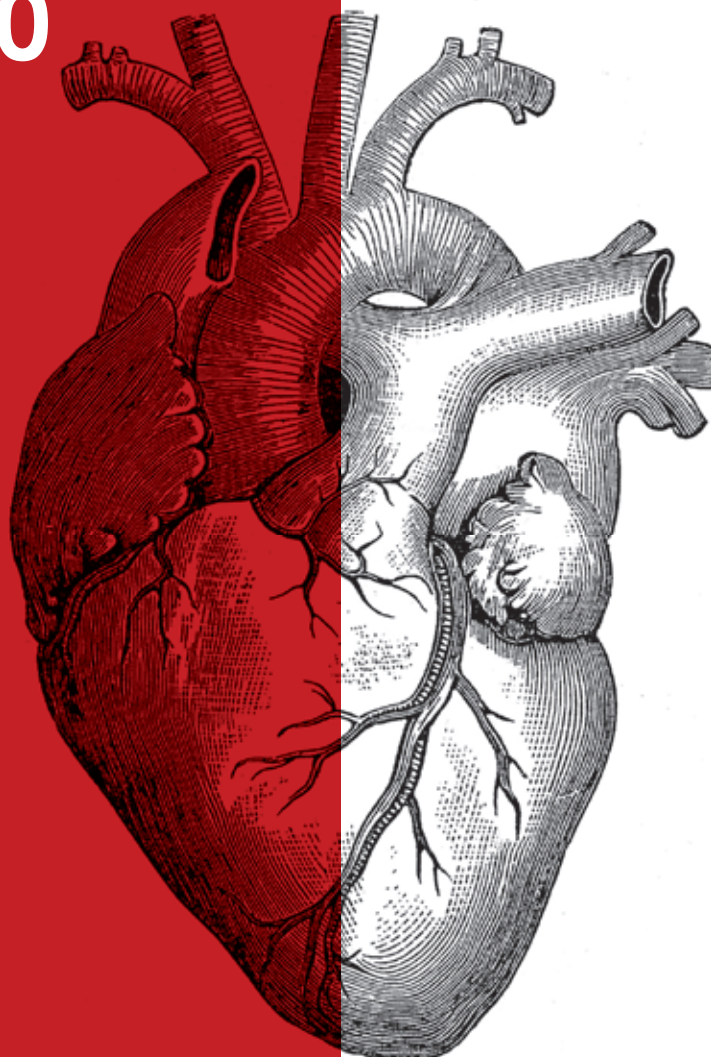
Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№

5

ТОМ 16
2020



КАРДИОЛОГИЯ
И АНГИОЛОГИЯ

СПЕЦВЫПУСК

По материалам Российского
национального конгресса
кардиологов – 2019
и Международной конференции
«Спорные и нерешенные вопросы
кардиологии – 2019»



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

Аллопуринол-ЭГИС

аллопуринол 100 мг N50, 300 мг N30

Лидер* среди препаратов
для снижения мочевой кислоты в крови¹

Целевой уровень МК²:
<360 мкмоль/л (или <6 мг/дл)
<300 мкмоль/л (или <5 мг/дл)
у сердечно-сосудистых больных



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аллопуринол-ЭГИС

Регистрационное удостоверение П № 012684/01. **Торговое название:** Аллопуринол-ЭГИС. **Международное непатентованное название:** аллопуринол. **Фармакотерапевтическая группа:** противоподагрическое средство — ксантиноксидазы ингибитор.

ПОКАЗАНИЯ. Подавление образования мочевой кислоты и ее солей при подтвержденном накоплении этих соединений (например, подагрический артрит, кожные тофусы, нефролитиаз) или предполагаемом клиническом риске их накопления. К основным клиническим состояниям, которые могут сопровождаться накоплением мочевой кислоты и ее солей, относятся: идиопатическая подагра; мочекаменная болезнь (образование конкрементов из мочевой кислоты); острая мочекислая нефропатия; опухолевые заболевания и миелопролиферативный синдром с высокой скоростью обновления клеточной популяции, когда гиперурикемия возникает спонтанно или после проведения цитотоксической терапии; определенные ферментативные нарушения, сопровождающиеся гиперпродукцией солей мочевой кислоты. Лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием 2,8-дигидроксиадеиновок (2,8-ДГА) конкрементов в связи с пониженной активностью аденинфосфорибозилтрансферазы. Профилактика и лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием смешанных кальциево-оксалатных конкрементов на фоне гиперурикозурии, при неэффективности диетотерапии и повышенного потребления жидкости. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к аллопуринолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), острый приступ подагры, детский возраст до 3-х лет, беременность, период грудного вскармливания. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** При нарушении функции печени, гипотиреозе, сахарном диабете, артериальной гипертензии, первичном гемохроматозе, одновременном приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или диуретиков, детский возраст, пожилой возраст, нарушение функции почек. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наблюдаемые в пострегистрационном периоде нежелательные реакции, связанные с терапией аллопуринолом, встречаются редко или очень редко. В общей популяции пациентов в большинстве случаев носят легкий характер. Частота развития нежелательных явлений увеличивается при нарушениях функций почек и (или) печени. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** частые: сыпь; у пациентов, принимающих аллопуринол, наиболее распространены нежелательные реакции со стороны кожи. На фоне терапии препаратом эти реакции могут развиваться в любое время. Кожные реакции могут проявляться зудом, макулопапулезными и чешуйчатыми высыпаниями. При развитии подобных реакций терапию аллопуринолом необходимо немедленно прекратить. Если реакция со стороны кожи носит легкий характер, то после исчезновения этих изменений можно возобновить прием аллопуринола в меньшей дозе (например, 50 мг в сутки). Впоследствии дозу можно постепенно увеличить.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами:

Пациенты, принимающие препарат, не должны управлять транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока они не будут уверены в том, что аллопуринол не оказывает неблагоприятного влияния на соответствующие способности. **КОД АТХ:** M04AA01.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата



Реклама АЛР_adv_08/2018

* по продажам в упаковках и деньгах по данным IQVIA, Россия, июнь 2019
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аллопуринол-ЭГИС
2. Cardiology Journal 2018, Vol. 25, No. 5: 558

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



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ
МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

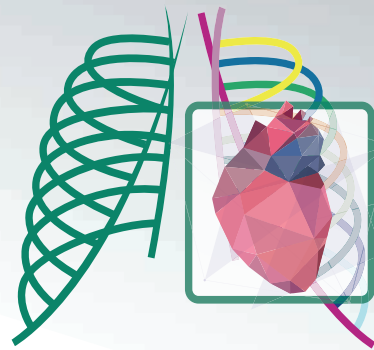
ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ
АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО РАЗВИТИЮ
НОВЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ



II ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

4 МАРТА 2020 Г.
МОСКВА, РОССИЯ

8-495-414-62-70
INFO-CARDIO@CARDIO-EUA.ASIA
WWW.CARDIO-EUR.ASIA



VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС
И ШКОЛА ДЛЯ ВРАЧЕЙ

КАРДИОТОРАКАЛЬНАЯ РАДИОЛОГИЯ

26-27/03/2020, МОСКВА

КОНГРЕСС-ЦЕНТР ОТЕЛЯ «ХОЛИДЭЙ ИНН СОКОЛЬНИКИ»
(УЛ. РУСАКОВСКАЯ, 24, СТ. М. «СОКОЛЬНИКИ»)

ТРАДИЦИОННО КОНГРЕСС ПРИУРОЧЕН К ВСЕМИРНОМУ ДНЮ БОРЬБЫ
ПРОТИВ ТУБЕРКУЛЁЗА!

ПРЕЗИДЕНТ КОНГРЕССА

- Д.М.Н. ЗАВАДОВСКИЙ КОНСТАНТИН ВАЛЕРЬЕВИЧ

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА

- ПРОФ. СИНИЦЫН ВАЛЕНТИН ЕВГЕНЬЕВИЧ
- ПРОФ. ТЮРИН ИГОРЬ ЕВГЕНЬЕВИЧ

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ
- ФТИЗИАТРИЯ
- ТОРАКАЛЬНАЯ РАДИОЛОГИЯ У ДЕТЕЙ И НОВОРОЖДЕННЫХ
- СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ТОРАКАЛЬНОЙ РАДИОЛОГИИ
- СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ РАДИОЛОГИЯ
- ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В ТОРАКАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ И МНОГОЕ ДРУГОЕ

ПОДРОБНОСТИ НА WWW.CONGRESS-PH.RU

Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 5.
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»
В. ВОЙЛАКОВ
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

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)*
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
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)*
В.С. КОЗЛОВ, *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)*

Effective Pharmacotherapy. 2020.
Volume 16. Issue 5.
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’
V. VOYLAKOV
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

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)*
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
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)*
Vladimir S. KOZLOV, *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,
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

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

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, G.Ye. IVANOVA,
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,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
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, G.I. KOPEYKO,
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,
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

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

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. TABEYeva, 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. NEZANNOV,
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

О.А. КИСЕЛОВА

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, 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 А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Л. КРАЕВСКИЙ, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, И. ЛУКЬЯНЕНКО

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

O.A. KISELYOVA

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, 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 A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, L. KRAYEVSKY, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN, I. LUKYANENKO

Тираж 15 000 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 15 000 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

Люди. События. Даты

Дислипидемия: трудности на пути снижения сердечно-сосудистого риска 8

Медицинский форум

Современная терапия артериальной гипертензии – особая роль антагонистов кальция 14

Новая эра в гиполипидемической терапии коморбидного пациента 24

Как снизить риск сердечно-сосудистой смерти? Инновация в лечении пациентов с хронической ИБС и/или заболеваниями периферических артерий 34

Внедрение инновационных лекарственных препаратов в реальную клиническую практику ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью 42

Взаимозаменяемость лекарственных препаратов в кардиологии. Возможности дженериков 50

Влияние современного образа жизни на здоровье сердца. Реалии гиперсимпатикотонии 56

Прямые пероральные антикоагулянты в кардиологии: инновация или стандарт лечения? 64

Гиперурикемия – эволюция значимости в популяции больных с сердечно-сосудистым риском 72

Contents

People. Events. Dates

Dyslipidemia: Difficulties on the Way of Cardiovascular Risk Reducing

Medical Forum

Modern Therapy of Arterial Hypertension – Special Role of Calcium Antagonists

A New Era in the Lipid-Lowering Therapy of a Comorbid Patient

How to Reduce the Risk of Cardiovascular Death? Innovation in the Treatment of Patients with Chronic IHD and/or Peripheral Artery Diseases

The Introduction of Innovative Medicines into Real Clinical Practice of Managing Patients with Chronic Heart Failure

Interchangeability of Drugs in Cardiology. The Abilities of Generics

The Influence of Modern Lifestyle on Heart Health. The Realities of Hypersympathicotonia

Direct Oral Anticoagulants in Cardiology: Innovation or Treatment Standard?

Hyperuricemia – the Evolution of Significance in the Population of Patients with Cardiovascular Risk



Ксарелто®: снижение риска смерти у пациентов с хронической ИБС*¹

Зарегистрировано новое показание для пациентов с ИБС и/или заболеваниями периферических артерий

По данным исследования COMPASS:

↓ 26% снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта*¹

↓ 23% снижение риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС*¹

↓ 44% снижение риска инсульта*¹

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений*¹



Ацетилсалициловая кислота
75–100 мг 1 раз/день

Ксарелто®
2,5 мг 2 раза/день



КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тенололидином – клопидогрелем или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (Эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровоизлиянии в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин).

У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН), Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 30–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии). Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровоизлияние, кровохарканье, кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боли в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор^а, диарея, рвота^а, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^а, кровоизлияние из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^а), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови)^а, лихорадка^а, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровоизлияние после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровоизлияние из раны), ушиб^а. ^аНаблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях. ^бНаблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет. **Регистрационный номер:** ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 30.01.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС, в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой. *Фатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы. ИБС – ишемическая болезнь сердца.
1. Connolly S.J., Ezekowitz M., Yusuf S., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.



Дислипидемия: трудности на пути снижения сердечно-сосудистого риска

Дислипидемия является глобальной медицинской и экономической проблемой и одним из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Гиполипидемическая терапия ассоциирована со снижением риска основных сердечно-сосудистых событий. Целевые показатели липидов, которых необходимо достичь на фоне терапии, зависят от изначального сердечно-сосудистого риска. При назначении статинов следует помнить о потенциальном повышении риска сахарного диабета 2-го типа. Открытым остается вопрос назначения статинов пациентам старше 75 лет в качестве первичной профилактики.

В рамках XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» и III Кардио-саммита (8–11 апреля 2019 г., Москва) эксперты обсудили вопросы снижения сердечно-сосудистого риска. Особый интерес практикующих врачей к данной теме обусловлен частым обращением пациентов за первичной медицинской помощью и трудностями коррекции липидных нарушений.

Актуальность

Дислипидемия традиционно рассматривается как один из ведущих факторов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и вносит существенный вклад в общую смертность. По данным исследования NHANES, в США распространенность дислипидемии достигает 53%, повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) отмечается в 27% случаев, триглицеридов – в 30%, сниженный уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – в 23%¹. Согласно отечественным данным, распространенность гиперхолестеринемии в России – 58,4%, повышенный уровень ХС ЛПНП регистрируется в 59,7% случаев, сниженный уровень ХС ЛПВП – в 19,5%².

Дислипидемия является важной экономической проблемой. По данным анализа 2018 г., совокупный экономический ущерб

от гиперхолестеринемии в Российской Федерации – не менее 1,29 трлн руб. в год, что эквивалентно 1,5% ВВП. При этом прямые расходы, в том числе затраты системы здравоохранения и выплаты пособий по инвалидности, составляют лишь 2,3% ущерба. В то же время 97,7% приходится на потери в экономике вследствие преждевременной смертности и снижения производительности труда³.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения отмечают, что максимальный вклад в риск внезапной смерти вносят три основных фактора риска: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия (дислипидемия) и курение.

Определение сердечно-сосудистого риска

Врачу-клиницисту важно понимать, к какой категории риска относится пациент. Больные с документированными атеро-

склеротическими ССЗ, сахарным диабетом (СД) 1-го или 2-го типа, с очень высоким уровнем отдельных факторов риска или хронической болезнью почек (ХБП) автоматически относятся к группе очень высокого или высокого общего риска развития ССЗ. Как правило, у таких пациентов не определяют риск развития вероятных фатальных событий, а незамедлительно проводят активную коррекцию всех факторов риска. В остальных случаях для оценки общего риска развития ССЗ рекомендуется использовать специальные системы, например шкалу SCORE. Дело в том, что у многих пациентов с несколькими факторами риска может определяться высокий сердечно-сосудистый риск. Как известно, по шкале SCORE оценивают вероятность развития в ближайшие десять лет первого фатального атеросклеротического события.

¹ Tóth P.P., Potter D., Ming E.E. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006 // J. Clin. Lipidol. 2012. Vol. 6. № 4. P. 325–330.

² Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Профилактическая медицина. 2016. Т. 19. № 1. С. 15–23.

³ Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. Т. 14. № 2. С. 156–166.

В сентябре 2019 г. были представлены обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского атеросклеротического общества по ведению пациентов с дислипидемией. В новых европейских рекомендациях представлена измененная шкала SCORE. В новой версии фигурирует возраст 70 лет, а также исключено значение общего холестерина 8 ммоль/л, поскольку его наличие уже подразумевает высокий риск⁴. Шкала SCORE позволяет разделить пациентов в зависимости от сердечно-сосудистого риска – очень высокого, высокого, среднего и низкого. Так, очень высокий риск предполагает:

- зарегистрированное клиническое ССЗ;
- наличие в анамнезе инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, реваскуляризации коронарных артерий (чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования);
- перенесенный ишемический инсульт или заболевание периферических сосудов;
- ССЗ, подтвержденные данными коронарной ангиографии, радионуклидной визуализации, стресс-эхокардиографии, ультразвукового исследования сонных артерий;
- СД с поражением органов-мишеней (например, протеинурия) или основным фактором риска – курением, артериальной гипертензией, дислипидемией;
- рано начавшийся СД 1-го типа, продолжающийся свыше 20 лет;
- ХБП тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²);
- десятилетний риск фатального ССЗ по SCORE ≥ 10% и семейная гиперхолестеринемия с атеросклеротическими ССЗ или хотя бы одним большим фактором риска.

К категории высокого риска относят пациентов:

- с повышенным уровнем одного из факторов риска, в частности уровнем общего ХС > 8 ммоль/л, ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л или артериального давления ≥ 180/110 мм рт. ст.;
- семейной гиперхолестеринемией без других больших факторов риска;
- СД, но без поражения органов-мишеней, а также с СД продолжительностью ≥ 10 лет и другим дополнительным фактором риска;
- умеренной ХБП (скорость клубочковой фильтрации – 30–59 мл/мин/1,73 м²);
- десятилетним риском фатального ССЗ по SCORE ≥ 5% и < 10%.

Категорию пациентов среднего риска составляют молодые пациенты с СД (< 35 лет для 1-го типа и до 50 лет – для 2-го типа) продолжительностью менее десяти лет без других факторов риска, а также пациенты с десятилетним риском фатального ССЗ по SCORE ≥ 1% и < 5%. К пациентам низкого риска относят лиц, у которых десятилетний риск фатального ССЗ по SCORE менее 1%⁴.

Согласно последним европейским рекомендациям, факторами, модифицирующими оценку риска по шкале SCORE, являются социальные лишения, ожирение и центральное ожирение (определенные с помощью индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии соответственно), гиподинамия, психосоциальный стресс, семейный анамнез преждевременных ССЗ (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет), аутоиммунные и другие воспалительные заболевания, психические расстройства, лечение вируса иммунодефицита человека, фибрилляция предсердий, гипертрофия миокарда левого желудочка, ХБП, синдром обструктивного апноэ во сне. Впервые к этим фак-

торам добавлен еще один – неалкогольная жировая болезнь печени⁴.

Новые цели гиполипидемической терапии

На конгрессе «Человек и лекарство» обсуждались вопросы первичной и вторичной профилактики в аспекте дислипидемии. В российских и зарубежных руководствах по уменьшению уровня ХС в крови для снижения атеросклеротического сердечно-сосудистого риска у взрослых подчеркивается важность коррекции уровня ХС ЛПНП для предотвращения ССЗ. Эта рекомендация основана на данных доказательной медицины. Так, согласно результатам метаанализа 27 рандомизированных исследований с участием 174 179 пациентов, снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциировано со снижением на протяжении пяти лет больших сосудистых событий на 21%, больших коронарных событий на 24%, чрескожного коронарного вмешательства на 24%, инсульта любой этиологии на 15%, ишемического инсульта на 21%, криптогенного инсульта на 13%, сосудистой смерти на 12%, коронарной смерти на 20%, некоронарной сердечной смерти на 8%⁵.

Каких же целевых значений ХС ЛПНП следует добиваться у пациентов различного сердечно-сосудистого риска?

В европейских рекомендациях 2016 г. для вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска в качестве целевого рассматривали уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л. Исходя из новых рекомендаций, уровень должен быть < 1,4 ммоль/л или снижен по меньшей мере на 50% от базового уровня. Для первичной профилактики у пациентов с очень высоким риском, но без семейной гиперхолестеринемии целевой показатель ХС ЛПНП должен быть < 1,4 ммоль/л или снижен на ≥ 50% от базового уровня. Если речь идет о первичной профилак-

⁴ Mach F, Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // Eur. Heart J. 2019.

⁵ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B., Emberson J. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9841. P. 581–590.



ке у лиц с семейной гиперхолестеринемией и очень высоким риском, целевой уровень ХС ЛПНП также не должен превышать 1,4 ммоль/л. У пациентов с атеросклеротическими ССЗ, у которых в течение двух лет произошло второе сосудистое событие (не обязательно такого же типа, как первое), несмотря на максимально переносимую дозу статина, целевой уровень ХС ЛПНП составляет < 1,0 ммоль/л. У пациентов высокого риска таргетный показатель ХС ЛПНП снизился с < 2,6 ммоль/л до < 1,8 ммоль/л, у пациентов среднего риска – с < 3 ммоль/л до < 2,6 ммоль/л. Изменения не коснулись целевого показателя ХС ЛПНП. Он составляет < 3 ммоль/л⁴.

Кроме того, профилактика ССЗ включает в себя:

- ✓ отказ от курения;
- ✓ диету с низким содержанием насыщенных жиров с упором на зерновые, овощи, фрукты и рыбу;
- ✓ 3,5–7 часов умеренной физической активности в неделю или 30–60 минут в день;
- ✓ ИМТ 20–25 кг/м², окружность талии < 94 см (мужчины) и < 80 см (женщины);
- ✓ уровень артериального давления < 140/90 мм рт. ст.;
- ✓ ХС-нЛПВП (как дополнительная цель) < 2,2, 2,6 и 3,4 ммоль/л для пациентов очень высокого, высокого и умеренного риска соответственно;
- ✓ апопротеин В (апоВ) (как дополнительная цель) < 65, 80 и 100 мг/дл для пациентов очень высокого, высокого и умеренного риска соответственно;
- ✓ НЬА1с < 7%⁴.

Триглицериды не являются целью терапии, но уровень < 1,7 ммоль/л определяет низкий риск, высокие значения указывают на необходимость поиска других факторов риска⁴.

На конгрессе «Человек и лекарство» и III Кардио-саммите подробно обсуждались меры по модификации образа жизни, которые доказали свою эффективность как в общей популяции, так и у отдельных лиц высокого сердечно-сосудистого риска.

Концентрация апоВ может служить маркером атерогенности липопротеинов плазмы крови, особенно у пациентов с гипертриглицеридемией и нормальными уровнями ХС ЛПНП, поскольку уровни апоВ выше 150 мг/дл тесно связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском.

В европейских рекомендациях 2016 г. оценка апоВ предусматривалась только в качестве альтернативного маркера риска преимущественно у пациентов с гипертриглицеридемией. В новых рекомендациях апоВ усилил свои позиции. Теперь его рекомендуют использовать в стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов, у которых только с помощью ХС ЛПНП недооценивается риск. Имеются в виду пациенты с СД, ожирением, гипертриглицеридемией и очень низким уровнем ХС ЛПНП. В нескольких работах продемонстрировано, что для некоторых групп населения, несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛПНП с помощью адекватной гиполипидемической терапии, сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых осложнений – 60–80%. Этот риск определяют как резидуальный. По современным представлениям, одним из основных факторов, влияющих на резидуальный риск у пациентов с атерогенной дислипидемией, наряду с повышенным уровнем триглицеридов и сниженным уровнем ХС ЛПВП является липопротеин (а)⁶. В европейских реко-

мендациях 2019 г. указано на целесообразность измерения уровня липопротеина (а) хотя бы один раз в жизни у любого взрослого человека. У пациентов с экстремально высоким уровнем липопротеина (а) > 180 мг/дл (> 430 ммоль/л) риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых событий в течение жизни идентичен таковому у пациентов с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией. В 90% случаев очень высокий уровень липопротеина (а) имеет генетическую природу.

«Подводные камни» гиполипидемической терапии

В одном из недавно опубликованных исследований был затронут вопрос достижения целевого уровня липидов на фоне статинотерапии. В проспективное когортное исследование были включены 165 411 пациентов, получавших статины в целях первичной сердечно-сосудистой профилактики. По данным анализа, оптимальное снижение показателя ХС ЛПНП в ответ на терапию статинами наблюдалось только у половины пациентов⁷.

В рамках конгресса «Человек и лекарство» обсуждалась безопасность статинов, в том числе в контексте увеличения риска развития СД. В ряде эпидемиологических исследований показана связь между терапией статинами и развитием сахарного диабета. Так, в голландском популяционном исследовании с участием 9535 пациентов старше 45 лет без СД на момент включения в исследование применение статинов ассоциировалось с 38%-ным повышением риска развития СД 2-го типа. У пациентов с нарушенным гомеостазом глюкозы и лиц с избыточной массой тела/ожирением риск развития заболевания был выше⁸.

⁶ Khera A.V., Everett B.M., Caulfield M.P. et al. Lipoprotein (a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) // Circulation. 2014. Vol. 129. № 6. P. 635–642.

⁷ Akyea R.K., Kai J., Qureshi N. et al. Sub-optimal cholesterol response to initiation of statins and future risk of cardiovascular disease // Heart. 2019. Vol. 105. № 13. P. 975–981.

⁸ Ahmadizar F., Ochoa Rosales C., Glisic M. et al. Associations of statin use with glycaemic traits and incident type 2 diabetes // Br. J. Clin. Pharmacol. 2019. Vol. 85. № 5. P. 993–1002.



Здравоохранение сегодня

В недавно опубликованном мета-анализе 20 исследований (18 когортных и два «случай – контроль») относительный риск развития СД у лиц, получавших статины, был достоверно выше на 44%⁹.

Согласно анализу Diabetes Prevention Program (DPP), риск новых случаев диабета повышается на 36% на фоне статинотерапии у пациентов с предиабетом. Длительность статинотерапии ассоциируется с риском диабета ($p = 0,007$). При этом риск СД не зависит от уровня снижения ХС ЛПНП¹⁰.

На научных сессиях конгресса «Человек и лекарство» и III Кардио-

саммита эксперты проанализировали назначение гиполипидемической терапии пациентам старше 75 лет. В исследованиях ALLHAT-LLT и метаанализе двух крупных исследований JUPITER и HOPE-3 с участием пожилых пациентов польза от статинотерапии для первичной профилактики у лиц старше 75 лет поставлена под сомнение. В исследовании ALLHAT-LLT были включены 2867 пациентов старше 65 лет с гипертонией, но без указания на атеросклеротические ССЗ. Терапия правастатином не ассоциировалась с улучшением показателя общей смертности¹¹.

В исследовании JUPITER изначально были включены 17 802 пациента обоего пола без ССЗ, причем 5695 участников в возрасте ≥ 70 лет. Терапия розувастатином 20 мг не влияла на достоверное снижение риска общей смерти. Зафиксирована высокая частота отказа от терапии розувастатином у лиц пожилого возраста – 17% в группе от 65 до < 70 лет и 21,6% – в группе ≥ 70 лет.

В исследовании HOPE-3 изучали эффективность розувастатина 10 мг у 12 705 лиц без ССЗ со средним сердечно-сосудистым риском. 3086 участников были в возрасте

⁹ Casula M., Mozzanica F., Scotti L. et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of observational studies // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2017. Vol. 27. № 5. P. 396–406.

¹⁰ Crandall J.P., Mather K., Rajpathak S.N. et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program // BMJ Open Diabetes Res. Care. 2017. Vol. 5. № 1. P. e000438.

¹¹ Han B.H., Sutin D., Williamson J.D. et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: the ALLHAT-LLT randomized clinical trial // JAMA Intern. Med. 2017. Vol. 177. № 7. P. 955–965.

Главное медицинское управление УД Президента РФ
Российское общество скорой медицинской помощи

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Научно-практическая конференция АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ

Председатели и научные руководители:

Д.Н. Вербовой
заместитель управляющего делами -
начальник ГМУ УД Президента РФ

В.В. Бояринцев
заместитель начальника ГМУ УД Президента РФ,
профессор, заведующий кафедрой скорой
медицинской помощи, неотложной и экстремальной
медицины ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ

С.Ф. Багненко
профессор, академик РАН,
ректор ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»
Минздрава России, главный внештатный консультант
по скорой медицинской помощи УД Президента РФ

Программа и регистрация:
eventumc.com

Реклама

Здание правительства Москвы
Новый Арбат, 36

02 ОКТЯБРЯ
2020

Eventum
Medical
Consulting **EMC**
+7 (499) 130 25 20
info@eventumc.com
eventumc.com



70 лет или старше. Статинотерапия не приводила к статистически значимому снижению ни частоты достижения комбинированной конечной точки, включавшей смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт, ни общей смерти¹².

Совсем недавно был опубликован метаанализ 28 исследований с участием 187 000 пациентов, 14 500 (8%) из них в возрасте 75 лет и старше. Показано, что у пациентов 75 лет и старше применение статинов в качестве первичной профилактики не приводит к достоверному снижению основных неблагоприятных сосудистых событий¹³.

Несколько ранее был опубликован крупный ретроспективный анализ, основанный на данных более 46 000 пациентов в возрасте 75 лет и старше без клинически значимых атеросклеротических ССЗ. Установлено, что у пациентов 75 лет и старше без диабета терапия статинами не приводит к снижению частоты развития атеросклеротических заболеваний и смертности от всех причин. Польза от статинотерапии отсутствует и у пациентов старше 85 лет с диабетом¹⁴.

Мониторинг лабораторных показателей на фоне гиполипидемической терапии

Перед назначением гиполипидемической терапии и во время ее проведения необходимо следить за показателями липидов и ферментов. Согласно последним рекомендациям по дислипидемии, перед началом гиполипидемической терапии необходимо как минимум дважды выполнить анализ с интервалом одна-две недели, за исключением состояний, требующих немедлен-

ного назначения лекарственных препаратов (например, развитие острого коронарного синдрома или наличие у пациентов очень высокого риска). Ответ на терапию нужно оценить через 8 ± 4 недели после начала приема лекарственных средств, а также через 8 ± 4 недели после изменения режима терапии до достижения целевых значений контрольных показателей⁴.

После достижения целевого или оптимального уровня ХС показатели липидного спектра контролируют один раз в год (за исключением случаев, когда возникают проблемы с соблюдением указаний врача или имеются иные причины для более частого выполнения анализов). Показатель аланинаминотрансферазы (АЛТ) целесообразно оценивать перед началом лечения, через 8–12 недель после начала лекарственной терапии или после любого повышения дозы лекарственных средств. На фоне статинотерапии рутинный контроль АЛТ не показан. Традиционно показатели липидного обмена определяют натощак. Однако результаты недавно выполненных исследований демонстрируют, что для большинства показателей различия между измерением натощак или после еды очень малы. Например, во многих исследованиях уровень триглицеридов, измеренный не натощак, превосходил натощаковое значение на $\sim 0,3$ ммоль/л. Для большинства пациентов такое повышение не является клинически значимым. Поэтому в ряде руководств предусмотрено определение триглицеридов не натощак. Рассчитанный уровень ХС ЛПНП следует интерпретировать с осторожностью в случае определения уровня липидов не натощак.

В 2019 г. были опубликованы результаты исследования связи между

сердечно-сосудистыми событиями и уровнем липидов, измеренных натощак и не натощак у одних и тех же пациентов¹⁵. В post-hoc проспективное исследование были включены пациенты, ранее участвовавшие в рандомизированном исследовании ASCOT-LLA. У участников исследования измеряли показатели липидов натощак и не натощак с интервалом четыре недели. В аспекте ассоциации с развитием коронарных и атеросклеротических сердечно-сосудистых событий результаты измерения уровня липидов натощак и не натощак были одинаковыми. При этом согласованность показателей липидов натощак и не натощак позволила должным образом отнести пациентов к категориям риска ССЗ (95% случаев).

Заключение

Дислипидемия является глобальной медицинской и экономической проблемой и одним из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В рамках конгресса «Человек и лекарство» состоялась апробация клинических алгоритмов ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи по гиперхолестеринемии, а также артериальной гипертензии, стабильной ишемической болезни сердца, диспепсии, неалкогольной жировой болезни печени, табачной зависимости, сахарному диабету 2-го типа, острому и рецидивирующему циститу, острому среднему отиту, острому и рецидивирующему тонзиллофарингиту, острому бронхиту, острому и хроническому риносинуситу и вакцинопрофилактике. В настоящее время все одобренные алгоритмы доступны для использования в клинической практике. ☺

¹² Ridker P.M., Lonn E., Paynter N.P. et al. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new meta-analyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials // *Circulation*. 2017. Vol. 135. № 20. P. 1979–1981.

¹³ Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Armitage J., Baigent C. et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials // *Lancet*. 2019. Vol. 393. № 10170. P. 407–415.

¹⁴ Ramos R., Comas-Cufi M., Martí-Lluch R. et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study // *BMJ*. 2018. Vol. 362. ID k3359.

¹⁵ Mora S., Chang C.L., Moorthy M.V., Sever P.S. Association of nonfasting vs fasting lipid levels with risk of major coronary events in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm // *JAMA Intern. Med.* 2019. Vol. 179. № 7. P. 898–905.



В 2020 г. мы ждем вас на IV Съезде молодых терапевтов, который пройдет **с 6 по 9 апреля** в рамках старейшего в России конгресса **«Человек и лекарство»**

Это уникальный форум, который собирает на своей площадке лучших молодых врачей и ученых нашей страны. Участники съезда – лидеры молодежных исследовательских и научных проектов, представители студенческих научных сообществ по тематикам внутренней медицины.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ СЪЕЗДА МОЛОДЫХ ТЕРАПЕВТОВ

- Роль молодого специалиста в создании новых лекарственных средств, методов диагностики и лечения
- Внедрение новых современных медицинских технологий в практическое здравоохранение
- Актуальные проблемы повышения эффективности и безопасности применения лекарственных средств
- Стратегии и тактики лечения основных и редких заболеваний человека с позиций доказательной медицины
- Современное состояние профилактики и терапии инфекционных и неинфекционных заболеваний
- Проблема полиморбидности и пути ее решения
- Роль смежных с медициной областей знаний в создании новых лекарственных средств, методов диагностики и лечения

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ Драпкина Оксана Михайловна, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

Комментарий из интервью главного внештатного специалиста-терапевта Минздрава России О.М. Драпкиной о Съезде молодых терапевтов:

– В рамках конгресса «Человек и лекарство» уже в четвертый раз состоится Съезд молодых терапевтов. Как построена работа на этом съезде?

– Я расцениваю работу с молодежью как одно из самых увлекательных и важных занятий. У ребят другой взгляд, интересные идеи, они много читают и оценивают прочитанное сквозь призму научной независимости. Мы уже проводили и в этом году повторим конкурсы научных работ среди молодых ученых. И такой же конкурс среди студенческих научных работ. Также мы проводим конкурс клинических случаев. Молодые участники присылают нам свой клинический случай, мы его оцениваем. И тем, кто прислал наиболее интересную историю, даем возможность устно представить свою работу на конгрессе. Причем это не обязательно должен быть редкий случай. Он может быть и не слишком сложным, но просто очень интересно представленным. В любом клиническом случае можно найти так много интересных нюансов!

Наша цель – привлечь внимание к клинической медицине, потому что во главе угла всегда пациент. Попутно мы хотим развить у молодых врачей навыки представления материала, подготовки интересной истории. В медицине это очень важно.

Но, пожалуй, самая яркая часть Съезда молодых терапевтов – Всероссийская студенческая олимпиада. Это завершающий этап конгресса. В Москву съезжаются команды со всей страны, лучшие из лучших представители своих вузов. В этот момент я понимаю, что молодежь сейчас совершенно потрясающая. Они умные, начитанные, амбициозные и настойчивые. Нам так понравился этот формат работы, он вызвал такой большой резонанс, что в этом году мы впервые решили провести еще одну олимпиаду, но только для молодых врачей первичного звена. Для них очень важен и широкий кругозор, и умение ориентироваться, и четкое знание алгоритмов работы. Мы хотим показать, насколько увлекательное занятие быть терапевтом, в том числе участковым. Нам надо поднять престиж этой профессии. В этой олимпиаде участники будут состязаться уже не командами, а персонально.

Подробности на сайте <https://chelovekilekarstvo.ru/>



Современная терапия артериальной гипертензии – особая роль антагонистов кальция

Первоочередной задачей лечения больных артериальной гипертензией является снижение повышенного уровня артериального давления (АД) с целью предотвращения поражения органов-мишеней, предупреждения сердечно-сосудистых осложнений и поддержание его целевых значений. Повышенный уровень АД – фактор риска развития серьезных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, хронической болезни почек. Современные антигипертензивные препараты, в частности антагонист кальция лерканидипин, позволяют достигать контроля АД в отсутствие значимых побочных эффектов. По данным исследований, антагонисты кальция являются эффективными средствами профилактики сердечно-сосудистых осложнений.



Профессор, д.м.н.
Ю.А. Карпов

В начале выступления заведующий отделом ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор Юрий Александрович КАРПОВ отметил, что уже более ста лет для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) применяют лекарственные средства различных классов. Особое место среди них занимают антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов, БКК). БКК используются в клинической практике с 1980-х гг. Гетерогенная группа БКК подразделяется на две основные подгруппы – дигидропиридиновые и недигидропиридиновые антагонисты кальция.

Современные рекомендации по лечению артериальной гипертензии: позиции антагонистов кальция. Что нового?

Стратегия лечения пациентов с АГ формировалась на протяжении многих лет на основании результатов клинических исследований. Ученые пытались ответить на ряд вопросов, в частности: надо ли снижать артериальное давление (АД) у пациентов с АГ старше 80 лет и лечить изолированную систолическую гипертензию, какова тактика ведения больных АГ с сахарным диабетом? В ряде работ рассматривались возможности профилактики церебральных инсультов. Безусловно, особое внимание уделялось изучению различных антигипертензивных препаратов. В конечном итоге была разработана стратегия ведения пациентов с повышенным АД, в которой приоритет отдан комбинированной терапии. Поиск оптимальных лекарственных комбинаций продолжается. В проспективном контролируемом исследовании SPRINT интенсивное снижение уровня систолического АД (САД) до 120 мм рт. ст. приводило к значительному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшению прогноза пациентов. В группе ин-

тенсивного контроля показатели среднего уровня САД достигали 121,5 мм рт. ст., в группе стандартного контроля – 134,6 мм рт. ст. В группе интенсивного контроля использовали комбинации антигипертензивных препаратов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диуретики и антагонисты кальция¹. Активный контроль уровня АД с помощью этих препаратов способствовал снижению риска основных сердечно-сосудистых событий и смерти. Эксперты Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) рекомендуют при неосложненной АГ начинать лечение с комбинации двух препаратов (2018 г.). Предпочтение отдается фиксированным комбинациям. Исключение составляют ослабленные пожилые пациенты с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем АД менее 150 мм рт. ст. На этапе начальной терапии целесообразна двойная комбинация иАПФ или блокатора

¹ SPRINT Research Group, Wright J.T., Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2103–2116.



Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

АГ1-рецепторов к ангиотензину II (БРА) и антагониста кальция или диуретика. Тройная комбинация включает иАПФ/БРА, антагонист кальция и диуретик. В случае резистентной АГ к тройной комбинации добавляют спиронолактон. На любом этапе следует рассмотреть назначение бета-блокаторов при наличии особых показаний (хроническая болезнь сердца, ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, беременность)².

Целесообразность комбинированной терапии при АГ сомнения не вызывает. Между тем остаются категории пациентов, которым показана монотерапия. Согласно новым рекомендациям ESC/ESH 2018 г., монотерапия в качестве стартового лечения назначается:

- ✓ лицам с низким риском и АГ первой степени с уровнем САД до 150 мм рт. ст.;
- ✓ пациентам с очень высоким риском и высоким нормальным уровнем АД (130–139/85–89 мм рт. ст.);
- ✓ ослабленным больным, в том числе со старческой астенией;
- ✓ очень пожилым пациентам (старше 80 лет)².

В европейских рекомендациях 2013 г. стартовое лечение АГ предполагало монотерапию до достижения целевого уровня АД (класс доказательности IA). Если целевое значение уровня АД не достигалось, от менее интенсивной терапевтической тактики следовало перейти к более интенсивной. Комбинированная терапия рекомендовалась как стартовое лечение пациентам с выраженным

повышением уровня АД и высоким сердечно-сосудистым риском (класс доказательности IIB)³.

В рекомендациях ESC/ESH 2018 г. сказано, что комбинированная терапия необходима для контроля АД у большинства пациентов с АГ.

Кроме того, рассматриваются аспекты применения каждого класса препаратов, снижающих АД. Сформулировано несколько ключевых позиций, определяющих выбор препарата врачом, который ведет пациента с АГ. Так, на фоне применения ряда препаратов наблюдаются различия по конкретным исходам, например менее выраженное снижение риска инсульта при использовании бета-блокаторов и иАПФ, менее выраженная профилактика сердечной недостаточности на фоне применения БКК. В целом исходы в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, связанной с сердечно-сосудистыми нарушениями, при использовании пяти классов препаратов – иАПФ, БРА, бета-блокаторов, БКК и диуретиков аналогичны. Названные препараты являются средствами первого выбора в лечении АГ. Для каждого класса препаратов имеются абсолютные и относительные противопоказания².

Дигидропиридиновые антагонисты кальция не имеют абсолютных противопоказаний, их можно назначать практически любому пациенту с АГ. Среди относительных противопоказаний можно отметить только тахикардию и сердечную недостаточность. При необходимости препараты можно

назначать при сердечной недостаточности, например, для контроля уровня АД.

БКК являются препаратами выбора у разных категорий пациентов с АГ. В частности, БКК показаны лицам с заболеваниями, связанными с атеросклерозом периферических артерий, пациентам, перенесшим инсульт, больным со стабильной стенокардией, гипертрофией левого желудочка, пожилым пациентам с изолированной систолической АГ, при беременности.

К настоящему времени накоплен большой опыт применения БКК в комбинации с антигипертензивными препаратами в первой линии терапии АГ. В масштабном исследовании ASCOT сравнивали эффективность двух комбинаций в целях снижения сердечно-сосудистой смерти. Пациентам одной группы назначали антагонист кальция и иАПФ периндоприл, пациентам другой – бета-блокатор атенолол и тиазидный диуретик. На фоне применения комбинации «амлодипин и периндоприл» достоверно снижался риск сердечно-сосудистой смерти на 24% по сравнению с комбинацией «атенолол + тиазидный диуретик»⁴.

В многоцентровом исследовании ACCOMPLISH сравнивали эффективность двух фиксированных комбинаций – «иАПФ + диуретик» и «иАПФ + БКК» в отношении сердечно-сосудистых событий⁵. В исследование включались пациенты старше 60 лет с АГ высокого риска и уровнем САД \geq 160 мм рт. ст. или получавшие антигипертензивную терапию с признаками

² Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 33. P. 3021–3104.

³ Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2013. Vol. 31. № 7. P. 1281–1357.

⁴ 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. Vol. 366. № 9489. P. 895–906.

⁵ Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 23. P. 2417–2428.



сердечно-сосудистых заболеваний или заболеваний почек либо другого поражения органов-мишеней. У 50% пациентов индекс массы тела превышал 30 кг/м². Сахарный диабет имел место у 50% участников исследования, инфаркт миокарда – у 24%, реваскуляризация миокарда – у 36%, почечные заболевания – у 6%, дислипидемия – у 75% больных.

На фоне антигипертензивной комбинированной терапии был достигнут высокий уровень контроля АД. Полученные результаты подтвердили проявление кардиопротективных свойств иАПФ и БКК у определенной категории пациентов. В группе комбинации «иАПФ + БКК» суммарный риск сердечно-сосудистых событий был ниже, чем в группе комбинации «иАПФ + диуретик».

Таким образом, данные клинических исследований и рекомендаций по лечению АГ подтверждают эффективность добавления антагонистов кальция к блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Использование комбинации блокаторов РААС и БКК существенно расширило возможность начальной терапии больных АГ.

Одним из важных вопросов антигипертензивной терапии остается приверженность пациентов лечению. По данным метаанализа 15 исследований приверженности пациентов антигипертензивным препаратам различных классов, самую высокую оценку получили бета-блокаторы. Препараты других классов ассоциировались с меньшей приверженностью пациентов лечению⁶.

На фоне применения антагонистов кальция не исключено повышение риска развития периферических отеков. Согласно данным исследования ASCOT, периферические отеки той или иной степени выраженности зарегистрированы у четверти пациентов⁴.

Лерканидипин – дигидропиридиновый антагонист кальция третьего поколения. Почти 20 лет он успешно применяется у больных АГ. Лерканидипин обладает рядом дополнительных свойств, обеспечивающих ему преимущества перед другими представителями класса антагонистов кальция. В исследованиях лерканидипин продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность и переносимость по сравнению с другими антагонистами

кальция. Так, по сравнению с амлодипином частота развития периферических отеков в группе лерканидипина была значительно ниже⁷.

М. Veronesi и соавт. в течение двух лет оценивали переносимость различных классов антигипертензивных препаратов у 347 пациентов с АГ. Больных рандомизировали на группы в зависимости от антигипертензивной терапии (иАПФ, антагонист кальция, в том числе лерканидипин, бета-блокатор, БРА, диуретик). В группе лерканидипина наблюдалась тенденция к лучшему контролю АД и хорошей переносимости терапии по сравнению с группами других антагонистов кальция. Пациенты с АГ, получавшие лерканидипин, продемонстрировали хорошую приверженность лечению⁸.

В заключение профессор Ю.А. Карпов подчеркнул, что сегодня в клиническую практику внедряется новый алгоритм лечения больных АГ. Взят курс на интенсификацию лечения, в частности более значительное снижение уровня АД. Антагонисты кальция продолжают играть ведущую роль в лечении пациентов с АГ.



Профессор, д.м.н.
С.Р. Гиляревский

Антагонисты кальция – препараты первого ряда? Особая роль лерканидипина

Профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н. Сергей Руджерович ГИЛЯРЕВСКИЙ отметил, что сегодня эксперты уделяют особое внимание тактике ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Недавно были

опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования SPRINT MIND, посвященного сравнительной оценке влияния интенсивных режимов гипотензивной терапии (целевое САД < 120 мм рт. ст.) и стандартных режимов (целевое САД < 140 мм рт. ст.) на частоту развития вероятной деменции и умеренных когнитивных рас-

⁶ Kronish I.M., Woodward M., Sergie Z. et al. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives // *Circulation*. 2011. Vol. 123. № 15. P. 1611–1621.

⁷ Pedrinelli R., Dell’Omo G., Nuti M. et al. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients // *J. Hypertens*. 2003. Vol. 21. № 10. P. 1969–1973.

⁸ Veronesi M., Cicero A.F., Prandin M.G. et al. A prospective evaluation of persistence on antihypertensive treatment with different antihypertensive drugs in clinical practice // *Vasc. Health Risk Manag.* 2007. Vol. 3. № 6. P. 999–1005.



Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

стройств у больных АГ. Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение давления, в том числе у лиц старше 75 лет, до 120 мм рт. ст. статистически значимо уменьшает риск развития умеренных когнитивных расстройств⁹.

Приоритетным направлением в лечении пациентов с АГ считается комбинированная терапия. Однако предпочтение следует отдавать лекарственным средствам с подтвержденной безопасностью для определенных групп пациентов. Пациентам пожилого возраста с АГ комбинированное лечение не показано.

В рекомендациях Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology, ACC) и Американской ассоциации сердца (American Heart Association, АНА) 2017 г. сказано, что целевые значения АД у всех пациентов должны быть менее 130/80 мм рт. ст.¹⁰

Согласно европейским рекомендациям, диагноз АГ устанавливается при показателях уровня АД ≥ 140 мм рт. ст. При этом допускается начало лекарственной антигипертензивной терапии у больных с уровнем АД 130 мм рт. ст. при наличии высокого сердечно-сосудистого риска, прежде всего ИБС. Получается, что антигипертензивная терапия назначается пациентам в отсутствие диагноза АГ. По сути, существенной разницы в европейских и американских рекомендациях нет. В обоих документах прослеживается тенденция к более выраженному снижению АД.

Базовая лекарственная терапия неосложненной АГ включает ряд препаратов, среди которых антагонисты кальция занимают особое место. Согласно результатам исследования SPRINT, достижение целевых значений АД $< 120/80$ мм рт. ст. у пациентов с АГ, в том числе лиц старше 75 лет, сопровождается снижением риска инфаркта миокарда, инсульта и смерти в группе высокого сердечно-сосудистого риска¹. Но какова цена за более выраженное снижение уровня АД? Прежде всего это артериальная гипотония и ухудшение функции почек (острое повреждение почек или острая почечная недостаточность), оцениваемое по увеличению уровня креатинина и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Ученые изучали частоту побочных эффектов на фоне применения антагониста кальция амлодипина в зависимости от дозы препарата. Установлено, что применение у пациентов с АГ 10 мг стандартной дозы амлодипина существенно повышает риск отеков¹¹.

Возникновение отеков на фоне приема дигидропиридиновых антагонистов кальция обусловлено их влиянием на уменьшение прекапиллярной вазоконстрикции. Поэтому важно использовать препараты, которые более сбалансированно влияют на разные участки сосудистого русла и в меньшей степени способствуют развитию отеков.

Докладчик подчеркнул, что, выбирая антигипертензивный препарат, важно помнить о такой составляющей лечения, как комп-

лаенс. В исследовании оценивали частоту несоблюдения предписанного режима терапии при АГ. Всем больным в среднем назначали три антигипертензивных препарата. Но, как показал анализ крови, их было два. Выяснилось, что 25% больных строго не соблюдали врачебные предписания. Полное несоблюдение режима терапии наблюдалось в 10,1% случаев, частичное – в 14,9%¹².

Антигипертензивная эффективность и высокий уровень безопасности лерканидипина подтверждены результатами ряда исследований. Так, частота развития отеков при использовании лерканидипина существенно меньше, чем при использовании амлодипина⁷. Переносимость лерканидипина у пожилых больных АГ превышает таковую амлодипина¹³.

Один из важных показателей приверженности терапии – продолжительность приема препарата после его назначения. Данные рандомизированного исследования с участием пациентов с АГ свидетельствуют о том, что по сравнению с другими антагонистами кальция прием лерканидипина сопровождается большей приверженностью к терапии⁸.

Возвращаясь к проблеме нарушений функции почек на фоне антигипертензивной терапии, профессор С.Р. Гиляревский обратил внимание на распространенность снижения СКФ и повышенного уровня альбумина у больных АГ. В дополнительной части исследования SPRINT изучали функцию почек с использованием девяти

⁹ Williamson J.D., Pajewski N.M., Auchus A.P. et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial // JAMA. 2019. Vol. 321. № 6. P. 553–561.

¹⁰ Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // Hypertension. 2018. Vol. 71. № 6. P. e13–e115.

¹¹ Elliott W.J., Bistrika E.A. Perindopril arginine and amlodipine besylate for hypertension: a safety evaluation // Expert. Opin. Drug Saf. 2018. Vol. 17. № 2. P. 207–216.

¹² Tomaszewski M., White C., Patel P. et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis // Heart. 2014. Vol. 100. № 11. P. 855–861.

¹³ Zanchetti A., Hansson L., Dahlöf B. et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group // J. Hypertens. 2001. Vol. 19. № 6. P. 1149–1159.



биомаркеров повреждения. Снижение СКФ отмечалось у 10–20% больных с леченой АГ. Скорее всего повышение уровня креатинина – это отражение гемодинамических изменений в период более выраженного снижения АД. Полученные результаты подтверждают необходимость тщательного наблюдения за уровнем электролитов в крови и показателей СКФ на фоне антигипертензивной терапии. Кроме того, необходимо выбирать тот препарат, степень положительного влияния которого на функцию почек в имеющихся условиях будет выше¹⁴. В исследовании REIN 2 проверяли гипотезу о том, что добавление к рамиприлу фелодипина приводит к снижению уровня САД и замедлению темпов ухудшения функции почек. На фоне комбинации рамиприла и фелодипина отмечалось снижение уровня АД, а также изменение уровня протеинурии. Добавление антагониста кальция сопровождалось ухудшением функции почек¹⁵.

В пределах одного класса препараты могут характеризоваться особыми свойствами, которые делают их назначение более предпочтительным. Все стандартные антагонисты кальция, такие как фелодипин и амлодипин, как правило, влияют на приводящую почечную артериолу, но не на отводящую. Соответственно на фоне их применения повышается внутриклубочковое давление, что может препятствовать защите почек и нивелировать положительное влияние от снижения уровня АД. Более поздние препараты, в частности лерканидипин, расширяют как afferentную, так и efferentную (приводящую и отводящую) артериолы почечного клубочка, что является необходимым условием для реализации положительного эффекта в отношении функции почек^{16, 17}. Результаты сравнительных исследований лерканидипина и других антагонистов кальция продемонстрировали преимуще-

ства первого в отношении влияния на почечный кровоток. Подтверждено нефропротективное действие лерканидипина у пациентов с АГ. На фоне применения лерканидипина увеличивается почечный кровоток⁷.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что лерканидипин положительно влияет на сохранение просвета почечной артерии, восстановление кровотока в мелких, средних и крупных артериях и защищает почки от повреждения¹⁸.

Новые дигидропиридиновые антагонисты кальция, в частности лерканидипин, способны влиять на почечные артерии, приводя к снижению фракции фильтрации и нефропротекторному эффекту у больных АГ¹⁹.

Подводя итог, профессор С.Р. Гиляревский подчеркнул, что выбор антигипертензивной терапии должен основываться в первую очередь на оценке безопасности препаратов.



Профессор, д.м.н.
М.Г. Бубнова

Артериальная гипертензия и коморбидные состояния в клинической практике

По словам руководителя отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, профессора кафедры эпидемиологии и инфекционных заболеваний

с основами доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Марины Геннадьевны БУБНОВОЙ, в европейских рекомендациях по лечению АГ 2018 г. содержатся два важных положения: АГ редко встречается изолированно и часто сочетается с другими сердечно-сосудистыми факторами риска, нали-

¹⁴ Zhang W.R., Craven T.E., Malhotra R. et al. Kidney Damage Biomarkers and Incident Chronic Kidney Disease During Blood Pressure Reduction: A Case-Control Study // *Ann. Intern. Med.* 2018. Vol. 169. № 9. P. 610–618.

¹⁵ Ruggenti P., Perna A., Loriga G. et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial // *Lancet.* 2005. Vol. 365. № 9463. P. 939–946.

¹⁶ Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F. et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study // *Ren. Fail.* 2005. Vol. 27. № 1. P. 73–80.

¹⁷ Hayashi K., Wakino S., Homma K. et al. Pathophysiological significance of T-type Ca²⁺ channels: role of T-type Ca²⁺ channels in renal microcirculation // *J. Pharmacol. Sci.* 2005. Vol. 99. № 3. P. 221–227.

¹⁸ Sabbatini M., Leonardi A., Testa R. et al. Effects of dihydropyridine-type Ca²⁺ antagonists on the renal arterial tree in spontaneously hypertensive rats // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2002. Vol. 39. № 1. P. 39–48.

¹⁹ Robles N.R., Fici F., Grassi G. Dihydropyridine calcium channel blockers and renal disease // *Hypertens. Res.* 2017. Vol. 40. № 1. P. 21–28.



Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

чие коморбидных состояний влияет на управление АГ.

В клинической кардиологической практике все чаще встречаются пациенты с повышенным уровнем АД и рядом сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистыми нарушениями.

В российском исследовании ПРОГНОЗ у 86,5% пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (средний возраст – 53,1 ± 0,5 года) отмечалось два и более фактора риска, в частности курение, гиперхолестеринемия, ИБС, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 2-го типа, увеличение толщины комплекса «интима – медиа» сонной артерии²⁰.

Накопленные данные показывают, что наличие коморбидных состояний у пациентов с АГ влияет на их прогноз. Так, в группе пациентов с ИБС и АГ риск сердечно-сосудистой смерти и нефатального инфаркта миокарда существенно выше²¹. Выживаемость больных АГ без сахарного диабета 2-го типа в три раза превышает таковую больных АГ и сахарным диабетом²². Кроме того, развитие нефропатии при АГ и сахарном диабете значительно увеличивает общую смертность²³.

Очевидно, что присоединение дополнительных факторов риска и коморбидных заболеваний неблагоприятно сказывается на прогнозе пациентов с АГ и требует особого подхода к терапии. Таким пациентам рекомендуется комбинация двух антигипертензивных препаратов и более.

Прогноз больных АГ зависит:

✓ от величины сердечно-сосудистого риска;

✓ степени повышения уровня АД;

✓ наличия дополнительных факторов риска (возраст, курение, нарушение толерантности к глюкозе, дислиппротеинемия, ожирение, неблагоприятный семейный анамнез);

✓ субклинического поражения органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, атеросклероз в каротидных артериях, лодыжечно-плечевой индекс систолического давления < 0,9, низкий клиренс креатинина, микроальбуминурия);

✓ наличия сахарного диабета (метаболического синдрома);

✓ доказанных сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий);

✓ доказанных заболеваний почек;

✓ заболеваний периферических сосудов;

✓ выраженности ретинопатии.

В рекомендациях ESC/ESH 2018 г. для первичной оценки сердечно-сосудистого риска при АГ предусмотрено использование шкалы SCORE (в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний). Кроме того, в документе акцентируется внимание на активном скрининге пациентов с АГ на выявление поражений органов-мишеней, поскольку при их наличии увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Речь прежде всего идет о гипертрофии левого желудочка, сниженной СКФ и выраженной ретинопатии. Обозначена степень влияния на сердечно-сосудистый риск выраженности и длительности текущих сопутствующих забо-

леваний. При этом риск оценивается исходно и в ходе терапии².

К факторам, влияющим на сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ, находящихся вне системы SCORE, относятся пол (мужчины > женщины), возраст, курение, нарушение липидного обмена, ожирение, анамнез раннего сердечно-сосудистого заболевания, малоподвижный образ жизни, фибрилляция предсердий, ранний дебют АГ у родителей или других родственников, гипертрофия левого желудочка, хронические болезни почек, психосоциальные и социально-экономические факторы. В отличие от рекомендаций 2013 г. в действующих рекомендациях перечень факторов риска расширен за счет повышенного уровня мочевого кислоты (более 6,8 мг/дл), ранней менопаузы, частоты сердечных сокращений более 80 уд/мин в покое.

В наблюдательном многоцентровом исследовании ЭССЕ-РФ изучали факторы, ассоциированные с неэффективностью лечения АГ, у пациентов, получавших антигипертензивную терапию. Показано, что среди наиболее распространенных факторов – повышенная частота сердечных сокращений, ожирение, высокий уровень триглицеридов. У женщин эффективность терапии связана с уровнем образования. У больных АГ со средним и низким уровнем образования зафиксировано снижение эффективности лечения, что скорее всего обусловлено низкой приверженностью терапии²⁴.

В соответствии с системой стратификации сердечно-сосудистого риска при АГ, высокий сердечно-

кардиология и ангиология

²⁰ Бубнова М.Г., Оганов Р.Г. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска в клинической практике. Программа наблюдения «ПРОГНОЗ» // Терапевтический архив. 2009. Т. 81. № 9. С. 19–23.

²¹ Natali A., Vichi S., Landi P. et al. Coronary artery disease and arterial hypertension: clinical, angiographic and follow-up data // J. Intern. Med. 2000. Vol. 247. № 2. P. 219–230.

²² Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects // Hypertension. 2004. Vol. 43. № 5. P. 963–969.

²³ Weidmann P., Boehlen L.M., de Courten M., Ferrari P. Antihypertensive therapy in diabetic patients // J. Hum. Hypertens. 1992. Vol. 6. Suppl. 2. P. S23–S36.

²⁴ Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17. № 4. С. 53–60.



сосудистый риск зависит не только от изолированного повышения уровня АД, но и от присоединения дополнительных факторов риска, таких как поражение органов-мишеней, сердечно-сосудистые заболевания.

К пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска относят лиц с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, состояние после чрескожного вмешательства, коронарного шунтирования, перенесенный инсульт, периферический атеросклероз, транзиторная ишемическая атака, аневризма аорты), сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, тяжелыми хроническими заболеваниями почек. Согласно современным рекомендациям, у таких пациентов терапия может быть рассмотрена при высоком нормальном САД (130–140 мм рт. ст.) для достижения многостороннего органопротективного эффекта.

Наиболее обоснованной терапией у большинства пациентов, в частности коморбидных больных АГ, считается комбинация двух антигипертензивных препаратов. Комбинации препаратов воздействуют на разные звенья патогенеза АГ, они более эффективны и оказывают более быстрый эффект в снижении уровня АД. Эффективный контроль уровня АД на фоне комбинированной терапии улучшает приверженность пациентов терапии и снижает риск развития сердечно-сосудистых событий.

Как показал метаанализ 55 исследований эффективности антигипертензивной терапии, назначение антагонистов кальция существенно снижает относительный и абсолютный риск развития сердечно-сосудистых событий

и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с АГ²⁵.

А.Ф. Cicero и соавт. оценивали влияние лерканидипина в монорежиме и комбинации с другими антигипертензивными препаратами на уровне АД у больных АГ²⁶. Показано, что лерканидипин в комбинации с антигипертензивными средствами различных классов (диуретики, бета-блокаторы, иАПФ и сартаны) способствует достоверному снижению уровня систолического и диастолического АД у больных АГ.

Преимущество лерканидипина перед другими препаратами обусловлено его дополнительными свойствами: кардиопротективным действием (антиангинальным, антиишемическим), нефропротективным и антиатеросклеротическим эффектами, улучшением функции эндотелия. Лерканидипин обладает высокой антиоксидантной активностью, ослабляет вазоконстрикторное действие эндотелина 1, тормозит пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, оказывает противовоспалительный эффект. Кроме того, лерканидипин имеет хороший профиль безопасности, нейтрален в отношении углеводного и липидного обменов, мочевой кислоты. Не вызывает тахикардию и гипокалиемию у пациентов с АГ.

Наличие поражений органов-мишеней и сопутствующих заболеваний может влиять на выбор лекарственной терапии при АГ. Антагонисты кальция считаются препаратами первого выбора у пациентов с резистентной АГ, хронической болезнью почек, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), ИБС, хронической сердечной недостаточностью, болезнью периферических сосудов, онкологической патологией, са-

харным диабетом, пожилых пациентов, беременных².

Подход к лечению пациентов с АГ и сахарным диабетом имеет свои особенности. Начальная терапия предполагает применение двойной терапии блокатором РААС (иАПФ/БРА) + антагонист кальция или тиазидный/тиазидоподобный диуретик. Лечебная стратегия на основе иАПФ или БРА более эффективна в снижении альбуминурии и предупреждении диабетической нефропатии. Тиазидные диуретики менее эффективны при расчетной СКФ менее 45 мл/мин и неэффективны при СКФ менее 30 мл/мин. Не следует забывать, что тиазидные диуретики могут спровоцировать дисметаболические эффекты, что увеличивает резистентность к инсулину и риск возникновения новых случаев сахарного диабета².

Данные метаанализа свидетельствуют о минимальном риске развития новых случаев сахарного диабета на фоне применения БРА, иАПФ, антагонистов кальция²⁷.

У пациентов с АГ и хроническими заболеваниями почек также препаратами выбора являются блокаторы РААС и антагонисты кальция. Ведение таких больных предусматривает контроль функции почек и электролитов. Терапевтическая цель – снижение уровня альбуминурии как предиктора ренальных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Как уже отмечалось, в лечении больных АГ и ИБС антагонисты кальция занимают принципиально важную позицию. Кроме того, антагонисты кальция показаны больным АГ с каротидным атеросклерозом. При этом они более эффективны, чем диуретики и бета-адреноблокаторы. Антагонисты кальция доказали свою эффектив-

²⁵ Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses // J. Hypertens. 2015. Vol. 33. № 2. P. 195–211.

²⁶ Cicero A.F., Gerocarni B., Rosticci M., Borghi C. Blood pressure and metabolic effect of a combination of lercanidipine with different antihypertensive drugs in clinical practice // Clin. Exp. Hypertens. 2012. Vol. 34. № 2. P. 113–117.

²⁷ Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // Lancet. 2007. Vol. 369. № 9557. P. 201–207.

Более **20 лет**
успешного клинического
применения во всем мире



101 СТРАНА¹ **500** МЕЖДУНАРОДНЫХ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ¹
40,238,484 ПАЦИЕНТОВ В ГОД ПО ВСЕМУ МИРУ¹

ДЛЯ КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТОНИЕЙ ЗАНИДИП® - РЕКОРДАТИ ОБЕСПЕЧИВАЕТ²⁻³:

- ✓ **ЭФФЕКТИВНЫЙ**
СУТОЧНЫЙ КОНТРОЛЬ АД*
- ✓ **ХОРОШУЮ ПЕРЕНОСИМОСТЬ**
И НИЗКОЕ ЧИСЛО ПОБОЧНЫХ
ЭФФЕКТОВ ПРИ ДОЛГОСРОЧНОЙ ТЕРАПИИ АГ**

Рег. Уд.: ЛП-000705
от 28.09.2011



*АД - АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ **АГ - АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

1. Recordati Internal Data Dec 2017; 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Занидип® - Рекордати, рег. уд. ЛП-000705 от 28.09.2011; 3. Карпов Ю. А. "Европейские рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике 2016г.: лечение артериальной гипертензии" ж-л Атмосфера. Новости кардиологии (№3, 2016г.)

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЗАНИДИП®-РЕКОРДАТИ

Регистрационный номер: ЛП-000705. **Торговое наименование:** Занидип®-Рекордати. **Международное непатентованное наименование:** лерканидипин. **Состав:** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: **действующее вещество:** лерканидипина гидрохлорид 10,0 мг и 20,0 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Блокатор «медленных» кальциевых каналов. **Показания к применению:** Артериальная гипертензия I-II степени у взрослых пациентов. **Противопоказания:** • Гиперчувствительность к действующему веществу, другим производным дигидропиридинового ряда или любому из вспомогательных веществ; • Обструкция выносящего тракта левого желудочка; • Хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; • Нестабильная стенокардия; • Острый инфаркт миокарда и период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; • Тяжелая печеночная недостаточность; • Тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин), включая пациентов, проходящих диализ; • Совместный прием со следующими препаратами: мощные ингибиторы СУРЗА4, циклоспорин; • Совместный прием с грейпфрутом или грейпфрутовым соком; • Беременность и период грудного вскармливания; • Применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежной контрацепцией; • Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучались); • Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** • Синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора); • Дисфункция левого желудочка; • Ишемическая болезнь сердца; • Нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести; • Нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести; • Перитонеальный диализ; • Одновременный прием с индукторами/субстратами СУРЗА4, мидазоламом, метопрололом, дигоксином; • Хроническая сердечная недостаточность; • Пожилой возраст. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Применение лерканидипина противопоказано во время беременности и у женщин детородного возраста, не пользующихся надежной контрацепцией. Лерканидипин противопоказан во время кормления грудью. **Способ применения и дозы:** Занидип®-Рекордати назначают внутрь 10 мг один раз в день как минимум за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды; доза может быть увеличена до 20 мг в зависимости от антигипертензивной эффективности. Увеличение дозы должно быть постепенным, поскольку до проявления максимального антигипертензивного эффекта может пройти около 2 недель. Занидип®-Рекордати нельзя запивать грейпфрутовым соком. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Рекордати Ирландия Лтд, Рахинз Ист, Рингаскидди, Ко. Корк, Ирландия. **Производитель:** Рекордати химическая и фармацевтическая индустрия С.п.А., Виа Чивитали, 1, Милан, 20148, Италия. **Более подробные сведения** о препарате, особенностях применения, побочных действиях и др. - см. инструкцию по применению ЛП-000705.

Реклама

Информация для специалистов здравоохранения

Организация, принимающая претензии:

ООО «Русфик», 123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com

 RECORDATI



ность у пациентов с АГ и периферическим атеросклерозом, гипертрофией левого желудочка.

Лерканидипин по сравнению с другими антагонистами кальция оказывает более выраженное влияние на регресс гипертрофии левого желудочка^{28, 29}.

Пациентам с АГ и ХОБЛ также рекомендована комбинация блокаторов РААС и антагонистов кальция. Бета-адреноблокаторы могут негативно влиять на легочную функцию. При хорошей переносимости назначают селективные бета-адреноблокаторы. Диуретики не рекомендованы из-за нежелательных эффектов. Но в отсутствие терапевтического эффекта рассматривается вопрос об их назначении.

В европейских рекомендациях 2018 г. впервые появился раздел о лечении АГ при онкологической патологии. Наряду с блокаторами РААС рекомендовано назначение антагонистов кальция (только дигидропиридиновых) или их комбинации. Повышение уровня АД часто отмечается в первые месяцы противоопухолевой терапии. Контроль уровня АД в течение первого цикла терапии показан каждые два-три месяца.

Как известно, некоторые антигипертензивные препараты вызывают сексуальную дисфункцию. В связи с этим предпочтение следует отдавать БРА, иАПФ, антагонистам кальция, бета-блокаторам с эффектом вазодилатации.

Актуальным остается подход к лечению больных АГ старших возрастных групп. Возраст не должен быть причиной отказа от лечения или его отмены при условии переносимости терапии. Среди главных факторов, осложняющих течение АГ у пожилых, – полиморбидность, прием

большого количества препаратов, ортостатическая гипотония, старческая астения. Пациентам в возрасте 80 лет и старше и пациентам со старческой астенией в качестве стартовой рекомендованы монотерапия и комбинация антигипертензивных препаратов в минимально возможных дозах.

Наличие сопутствующих заболеваний и риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ обуславливает назначение комплексной терапии. Пациентам назначают антикоагулянтную терапию для профилактики инсульта. Однако европейские эксперты рекомендуют при выраженном повышении уровня АД (более 180/100 мм рт. ст.) использовать антикоагулянты с осторожностью. Это принципиально важная позиция, о которой врачи практического здравоохранения нередко

забывают. При назначении антикоагулянта уровень САД должен быть ниже 140 мм рт. ст. Кроме того, пациентов следует информировать о высоком риске кровотечения на фоне такой терапии.

Антиагреганты, прежде всего ацетилсалициловая кислота в низких дозах, применяются в целях вторичной профилактики у больных АГ, но не рекомендуются для первичной профилактики в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, у пациентов с АГ и коморбидными заболеваниями лечение основано на комплексном подходе. Назначение современных эффективных и безопасных комбинаций препаратов позволяет добиваться снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и повышения качества жизни больных АГ.

Заключение

Лерканидипин – антагонист кальция дигидропиридиновой группы зарекомендовал себя как эффективное гипотензивное средство. Препарат оказывает постепенно усиливающийся, длительно сохраняющийся антигипертензивный эффект. Преимуществами лерканидипина являются высокая липофильность и сосудистая селективность.

Согласно результатам исследований, в отличие от других представителей антагонистов кальция лерканидипин ассоциируется с наименьшей частотой развития отеков голеней у пациентов с АГ. Доказан органопротективный эффект препарата. Его отличает хорошая переносимость, в том числе у больных пожилого возраста

и пациентов с коморбидными заболеваниями.

В настоящее время в арсенале российских врачей имеется препарат Занидип®-Рекордати (лерканидипин, Рекордати Ирландия Лтд.). Занидип®-Рекордати более 20 лет назад был разработан компанией «Рекордати». На сегодняшний день Занидип®-Рекордати – это препарат с мировой историей эффективности и безопасности, доступный российским пациентам по оптимальной цене^{30, 31}. Применение препарата Занидип®-Рекордати в монорежиме и составе комбинированной терапии при АГ значительно улучшает контроль АД и делает терапию более безопасной по сравнению с традиционными антагонистами кальция. ☺

²⁸ Messerli F.H. Left ventricular hypertrophy: impact of calcium channel blocker therapy // Am. J. Med. 1991. Vol. 90. № 5A. P. 27S–31S.

²⁹ Devereux R.B., Palmieri V., Sharpe N. et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension: the prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (preserve) trial // Circulation. 2001. Vol. 104. № 11. P. 1248–1254.

³⁰ <https://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 17.02.2020. РУ ЛП 000705.

³¹ IQWIA Data MAT 12 2019 Retail Market RF, RUR.



Конгресс «ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА В XXI ВЕКЕ. СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ»



16–17 апреля 2020 года, Санкт-Петербург

Организаторы

- Министерство здравоохранения РФ
- Союз госпиталей ветеранов войн
- Правительство Санкт-Петербурга
- ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России
- СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»

Место проведения

- Гостиница «Санкт-Петербург» (Санкт-Петербург, Пироговская набережная, д. 5/2)

Важные даты

Предварительная регистрация участников на сайте	до 10 апреля 2020 года
Регистрация на месте	16–17 апреля 2020 года
Научная программа конгресса	16–17 апреля 2020 года

Предварительная тематика конгресса

1. Общие вопросы гериатрии:

- общие вопросы гериатрии
- геронтостоматология

2. Хирургическое направление:

- абдоминальная хирургия
- гнойная хирургия
- эндоваскулярная хирургия
- онкогериатрия
- сосудистая хирургия
- травматология и ортопедия
- урология

3. Терапевтическое направление:

- гастроэнтерология
- кардиология
- пульмонология
- эндокринология

4. Нейрогериатрия

5. Реабилитация:

- нейрореабилитация
- реабилитация в травматологии и ортопедии
- реабилитация в кардиологии



Реклама

ГОСПИТАЛЬ ДЛЯ ВЕТЕРАНОВ ВОЙН

Технический комитет конгресса:

ООО «Семинары, Конференции и Форумы»

Телефоны: +7-812-943-36-62, +7-812-339-89-70

E-mail: conference@scaf-spb.ru

Сайт: www.scaf-spb.ru



Новая эра в гиполипидемической терапии коморбидного пациента

По оценкам экспертов, в развитых странах в структуре смертности от болезней системы кровообращения ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующие позиции. Возможностям питавастатина в лечении коморбидных пациентов с дислипидемией и его способности снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений был посвящен сателлитный симпозиум компании «Рекордати». Как отметил во вступительном слове председатель симпозиума, профессор, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., руководитель лаборатории кардиологической реабилитации Государственного медицинского исследовательского центра профилактической медицины Давид Меерович АРОНОВ, в России вопрос применения статинов стоит крайне остро. Несмотря на наметившуюся в последнее время тенденцию к снижению смертности от ИБС, распространенность заболевания остается высокой – 1070 на 100 тыс. населения. Новые терапевтические опции для коморбидных пациентов с дислипидемией и сопутствующими заболеваниями призваны помочь снизить остроту проблемы и благоприятно повлиять на показатели смертности в ближайшем будущем.



Профессор, д.м.н.
И.В. Сергиенко

Главный научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор Игорь Владимирович СЕРГИЕНКО рассказал о тактике ведения пациентов исходя из современных алгоритмов, представленных в последних европейских рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемии, сахарного диабета (СД), хронического коронарного синдрома и др.

Целевые уровни холестерина низкой плотности для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

К факторам, модифицирующим сердечно-сосудистый риск, относятся:

- ✓ социальная депривация;
- ✓ ожирение, индекс массы тела и окружность талии;
- ✓ гиподинамия;
- ✓ психологический стресс;
- ✓ отягощенный анамнез в отношении сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ);
- ✓ мужчины – до 55 лет; женщины – до 60 лет;
- ✓ хроническое воспаление иммунного характера;
- ✓ вирус иммунодефицита человека;
- ✓ гипертрофия левого желудочка;
- ✓ хроническая болезнь почек (ХБП);
- ✓ синдром обструктивного апноэ сна;
- ✓ неалкогольный жировой гепатоз.

Скрининг факторов риска с оценкой липидного профиля следует проводить мужчинам старше 40 лет и женщинам старше 50 лет. Оценка риска по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) позволяет принять решение о проведении дальнейших исследований и тактике лечения.

У пациентов, у которых риск оценивается как высокий, следует тщательно проанализировать все факторы риска. Речь идет о лицах с ишемической болезнью сердца (ИБС), пожилых пациентах, больных СД и ХБП, пациентах с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях и др. Лица с очень высоким риском могут иметь подтвержденное ССЗ, обусловленное атеросклерозом (ASCVD – atherosclerotic cardiovascular disease): перенесенный инфаркт, острый коронарный синдром (ОКС), инсульт, транзиторную ишемическую атаку, поражение периферических артерий, наличие атеросклеротических бляшек (стеноз > 50%), реваскуляризацию коронарных и других артерий в анамнезе, СД плюс поражение органов-мишеней либо наличие трех и более факторов риска, раннее начало СД 1-го типа длительностью более 20 лет, выраженную ХБП со скоростью клу-



Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

бочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м², показатели SCORE > 10%, сочетание СГХС и ASCVD.

Для лиц с высоким риском характерны наличие выраженного фактора риска (уровень холестерина (ХС) > 8 ммоль/л или липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) > 4,9 ммоль/л), СД более десяти лет без поражения органов-мишеней, умеренная ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м², показатели SCORE > 5 и < 10%.

К категории умеренного риска относятся молодые пациенты с СД продолжительностью менее десяти лет, без факторов риска и показателями SCORE ≥ 1 и ≤ 5%. При низком риске показатели SCORE не превышает 1%.

Неинвазивные обследования для рестратификации риска предусматривают применение двух методов с одинаковым уровнем доказательности (IIA, B) – дуплексное сканирование сонных артерий и коронарно-кальциевый индекс, измеренный с помощью компьютерной томографии. По мнению профессора И.В. Сергиенко, из двух методов предпочтение в клинической практике отдают дуплексному сканированию сонных артерий по упрощенной методике. Какие показатели липидного профиля нужно измерять? Главным показателем оценки риска является уровень ХС ЛПНП. Кроме того, для оценки риска по SCORE определять уровень общего ХС, а для дополнительной оценки – уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Безусловно, частью рутинного процесса оценки липидного профиля остается измерение содержания триглицеридов (ТГ). Для оценки риска, в частности при высоких показателях ТГ, рекомендуется определять уровень ХС не-ЛПВП и аполипопротеина В (апоВ-100).

В настоящее время целевые уровни ХС ЛПНП претерпели изменения. Согласно обновленным рекомендациям Европейского общества кардиологов (European So-

ciety of Cardiology, ESC) и Европейского общества по атеросклерозу (European Atherosclerosis Society, EAS) 2019 г., в целях вторичной профилактики для пациентов с очень высоким риском установлено 50-процентное снижение уровня ХС ЛПНП (< 1,4 ммоль/л). Такой же целевой уровень ХС ЛПНП (1,4 ммоль/л) предусмотрен для лиц с очень высоким риском СГХС или без нее.

У пациентов с высоким риском должен быть достигнут целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л, у пациентов с умеренным риском < 2,6 ммоль/л, у пациентов с низким риском < 3 ммоль/л. Пациентам с повторным сердечно-сосудистым событием в течение двух лет (категория экстремально-го риска) рекомендуется снизить целевой уровень ХС ЛПНП до 1,0 ммоль/л.

Пациентам назначают высокоинтенсивную терапию статинами в максимально переносимых дозах (IA). Если на фоне такой терапии целевой уровень ХС ЛПНП не достигается, добавляют эзетимиб, а при недостаточной эффективности комбинации статина и эзетимиба добавляют ингибиторы PCSK9 (пропротеин-субтилизин-кесин конвертазы девятого типа). Максимально возможное снижение уровня ХС ЛПНП с помощью интенсивной монотерапии статинами – 50%, с помощью двухкомпонентной – 65%, трехкомпонентной – 85%.

Статины считаются препаратами первой линии терапии пациентов с гипертриглицеридемией (ТГ > 2,3 ммоль/л) для снижения сердечно-сосудистого риска (IB). У больных высокого и очень высокого риска с ТГ 1,5–5,6 ммоль/л к терапии статинами добавляют полиненасыщенные жирные кислоты (IIA, B). Пациентам, достигшим целевого уровня ХС ЛПНП, с ТГ > 2,3 ммоль/л, в том числе больных высокого риска с данными показателями, помимо статинов назначают фенофибрат или безафибрат (IIB, B).

В России для диагностики СГХС обычно используются голландские диагностические критерии, учитывающие повышение уровня ХС ЛПНП в конкретном случае. В зависимости от этого пациент набирает баллы, на основании которых устанавливают диагноз:

- более 8 баллов – определенная СГХС;
- 6–8 баллов – предположительная СГХС;
- 3–5 баллов – возможная СГХС.

Первичная профилактика лиц с гетерозиготной СГХС очень высокого риска предусматривает 50-процентное снижение уровня ХС ЛПНП и достижение целевого уровня ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л (IIA, C). Если на терапии статинами в комбинации с эзетимибом целевой уровень ХС ЛПНП не достигается, в схему лечения вводят ингибитор PCSK9.

Статины при дислипидемии назначают в целях первичной профилактики женщинам с высоким риском. Однако липидснижающую терапию не рекомендуется применять при планировании и во время беременности, в период лактации.

Терапия статинами показана пожилым людям (старше 65 лет) с ASCVD, а также в качестве первичной профилактики пациентам в возрасте 75 лет и младше (IA). Гиполипидемическая терапия не рекомендована в целях первичной профилактики пациентам старше 75 лет. Вопрос о ее назначении рассматривается при высоком и очень высоком риске. Пожилым пациентам с хронической почечной недостаточностью статины назначают в низкой дозе. Предпочтение отдается безопасным препаратам (IC).

Статинотерапия рекомендована больным СД 1-го и 2-го типов высокого и очень высокого риска. У пациентов с очень высоким риском предусматривается 50-процентное снижение ХС ЛПНП и достижение целевого уровня < 1,4 ммоль/л, у пациентов с высоким риском – достижение

кардиология и ангиология



уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л, в случае умеренного риска – менее 2,6 ммоль/л (IA). Интенсификацию статинотерапии проводят до начала комбинированной терапии. В случае недостижения целевых уровней ХС ЛПНП к статинам добавляют эзетимиб.

У больных ОКС в отсутствие показаний терапию статинами начинают в максимально возможной дозе, несмотря на уровень ХС ЛПНП (IA). Через 4–6 недель после развития ОКС оценивают липидный профиль, чтобы проверить, достигнут ли целевой уровень ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л. Если целевой уровень не достигнут, к статину добавляют эзетимиб. Если через 4–6 недель лечения целевого уровня достичь не удастся, в схему лечения вводят ингибитор PCSK9 (IB).

Рутинная терапия статинами или назначение нагрузочной дозы статинов показаны больным ОКС перед процедурой чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) (IIA, B).

Поскольку пациенты с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе имеют высокий риск, в том числе повторного инсульта, им рекомендуется интенсивная гиполипидемическая терапия (IA).

Липидснижающая терапия не назначается при атеросклеротическом поражении аортального клапана (в случае медленного прогрессирования) в отсутствие ASCVD (III A).

В то же время целесообразно использовать статины или комбинацию статинов и эзетимиба при хронической болезни почек (IA). Кроме того, статины могут назначаться больным после трансплантации органов. Лечение следует

начинать с малых доз и проводить титрацию для предотвращения лекарственного взаимодействия (IIA, B).

У пациентов с заболеванием периферических артерий липидснижающая терапия, включая максимальные дозы статинов, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, рекомендована для снижения сердечно-сосудистого риска (IA).

В арсенале врача имеется несколько статинов – аторвастатин, розувастатин, питавастатин, симвастатин. Какому из них отдать предпочтение? Для того чтобы ответить на этот вопрос, профессор И.В. Сергиенко кратко охарактеризовал каждый из них.

Аторвастатин может использоваться при заболеваниях почек. Он действует через цитохром P4503A4. Препарат назначается в дозе 40–80 мг/сут, то есть в качестве интенсивной статинотерапии. Дженерики препарата недостаточно изучены.

Розувастатин предпочтительно применять при заболеваниях печени. Он действует через цитохром P4502C9. Розувастатин в дозе 20–40 мг/сут – это тоже интенсивная терапия. Он считается самым интенсивным статином, но его дженерики также мало изучены.

Питавастатин отличается отсутствием ограничений при назначении пациентам с сопутствующими заболеваниями. Он условно действует через цитохром P4502C9. Препарат не имеет дженериков и считается самым безопасным в своем классе. По влиянию на триглицериды сопоставим с аторвастатином и розувастатином, а по влиянию на ЛПВП значительно превосходит их.

Симвастатин также предпочтительно применять при пораже-

нии почек. Он действует через цитохром P4502C9 и применяется в дозе 40 мг/сут. Профиль безопасности препарата, равно как и его дженериков, мало изучен.

Благодаря уникальной циклопропильной группе, входящей в состав молекулы питавастатина, он не взаимодействует с CYP3A4. Питавастатин, подвергаясь лактонифосфат-глюкуронозилтрансферазой, обеспечивает низкий риск лекарственных взаимодействий. В силу фармакологических особенностей питавастатин имеет преимущество перед статинами, метаболизирующимися системой цитохрома CYP3A4.

Результаты клинических исследований продемонстрировали высокую гиполипидемическую эффективность питавастатина в малых дозах у больных ССЗ, гиперхолестеринемией, СД, хронической почечной недостаточностью. Питавастатин благоприятно воздействует на функцию почек¹. Согласно субанализу данных исследования LIVES, питавастатин повышает расчетную СКФ у пациентов с заболеванием почек².

Гиполипидемический эффект питавастатина в малых дозах сопоставим с таковым аторвастатина и розувастатина в более высоких дозах. При этом питавастатин характеризуется лучшим профилем безопасности.

В исследовании REAL-CAD сравнивали эффективность терапии питавастатином 1 и 4 мг/сут у больных с ASCVD. Питавастатин 4 мг/сут способствовал снижению смертности от ССЗ, инфаркта миокарда, ишемического инсульта и нестабильной стенокардии на 19% по сравнению с дозой питавастатина 1 мг/сут³.

¹ Gumprecht J., Goshio M., Budinski D., Hounslow N. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20–40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 11. P. 1047–1055.

² Kimura K., Shimano H., Yokote K. et al. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study // J. Atheroscler. Thromb. 2010. Vol. 17. № 6. P. 601–609.

³ Miyuchi K., Kimura T., Shimokawa H. et al. Rationale and design of Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy with Pitavastatin in Coronary Artery Disease (REAL-CAD) Trial // Int. Heart J. 2018. Vol. 59. № 2. P. 315–320.



Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

Статины при разных клинических состояниях: эффекты, риски и реальные проблемы

Как отметила руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, д.м.н., профессор Марина Геннадьевна БУБНОВА, обновленные европейские рекомендации ESC/EAS 2019 г. впервые посвящены управлению дислипидемией в целях снижения сердечно-сосудистого риска. В них указано, что именно снижение уровня ХС ЛПНП обуславливает необходимость уменьшения сердечно-сосудистого риска, а для сохранения пожизненного низкого сердечно-сосудистого риска требуется длительная экспозиция низкого уровня ХС ЛПНП. Не случайно ведение пациентов основано на концепции «высокоинтенсивной гиполипидемической терапии», в том числе за счет перехода к комбинированному лечению. Главная тактическая цель – добиться целевого значения ХС ЛПНП у большинства пациентов.

Применение гиполипидемических препаратов, в частности статинов, позволяет снижать риск сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании REAL-CAD питавастатин снижал уровень смертности от всех причин на 19%³. Это подтверждает целесообразность индивидуального подхода к выбору препарата для гиполипидемической терапии. В настоящее время уже не вызывает сомнений необходимость

использования статинов в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых событий. В исследовании WOSCOPS показано, что старт статинотерапии в 55 лет в отсутствие ССЗ связан с пятилетней отсрочкой развития нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС в последующие 20 лет⁴.

В 2018 г. были опубликованы данные восьми клинических исследований эффективности статинов по завершении терапии. Прием статинов способствовал снижению смертности от коронарной болезни сердца на 13% и смертности от всех причин на 10%⁵.

Процент нежелательных эффектов (гепатотоксичность, новые случаи диабета, деменция и когнитивные нарушения) на фоне применения статинов незначителен, а польза от их приема в отношении предупреждения атеросклеротических заболеваний превышает потенциальный риск.

Неблагоприятное влияние статинов на когнитивные функции не доказано. Согласно метаанализу 31 рандомизированного контролируемого исследования с участием свыше 3 млн пациентов, статины снижают риск деменции на 15%, риск развития болезни Альцгеймера на 19%. Кроме того, на каждый год продолжения приема статина риск деменции уменьшается на 20%⁶.

Следует отметить, что статины способны повышать абсолютный риск развития диабета. Между тем риск развития диа-



Профессор, д.м.н.
М.Г. Бубнова

бета зависит от наличия предиабета (инсулинорезистентности, нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ)), метаболического синдрома.

Результаты ряда исследований показали, что не всем статинам присущ диабетогенный эффект. В данном аспекте особый интерес представляют результаты исследования J-PREDICT, в котором терапия питавастатином 1 и 2 мг/сут в течение 2,8 года снижала риск развития впервые выявленного диабета у пациентов с НТГ на 18% ($p = 0,041$)⁷. В исследовании REAL-CAD на фоне терапии разными дозами питавастатина (1 и 4 мг/сут) дозозависимое увеличение риска развития диабета не зафиксировано.

Предполагаемые механизмы антидиабетогенного эффекта питавастатина обусловлены его способностью повышать уровни апо-А1 до 8,5% и адипонектина на 27%.

В рекомендациях ESC/EASD 2019 г. по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям сказано, что до перехода к комбинированной терапии необходимо рассмотреть интен-

⁴ Ford I., Murray H., McCowan C., Packard C.J. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study // *Circulation*. 2016. Vol. 133. № 11. P. 1073–1080.

⁵ Nayak A., Hayen A., Zhu L. et al. Legacy effects of statins on cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis // *BMJ Open*. 2018. Vol. 8. № 9. P. e020584.

⁶ Zheng C., Zhang F., Tu S. et al. Cavernous hemangioma of the thymus: a case report and review of the literature // *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97. № 30. P. e11698.

⁷ Taguchi I., Iimuro S., Iwata H. et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial // *Circulation*. 2018. Vol. 137. № 19. P. 1997–2009.



фикацию статиноterapiи. Кроме того, вопрос о назначении статинов следует рассматривать у пациентов с СД 1-го типа при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске (IIA, A). По мнению профессора М.Г. Бубновой, важно, что в рекомендациях предусмотрена возможность назначения статинов при СД 1-го и 2-го типов у пациентов моложе 30 лет с поражением органов-мишеней и уровнем ХС ЛПНП > 2,5 ммоль/л (IIB, C).

В обновленных рекомендациях ESC/EAS 2019 г. по дислипидемии представлены правила назначения статинов больным хроническими заболеваниями почек как при гемодиализе, так и в его отсутствие. Согласно рекомендациям, статины или комбинацию статина и эзетимиба назначают при III–IV стадиях поражения почек в отсутствие гемодиализа (IA). У пациентов, уже получающих статины, эзетимиб или комбинацию «статины + эзетимиб» во время гемодиализа, должно быть принято решение о продолжении приема препаратов, особенно при наличии атеросклеротического ССЗ (IIA, C).

Впервые в европейских рекомендациях 2019 г. четко прописано, что появился новый статин – питавастатин.

Прием статинов может вызывать повышение уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ)) (0,5–2% пациентов, получающих любой статин). Повышение печеночных ферментов считается общепризнанным осложнением терапии статинами и рассматривается как класс-эффект. Частота повышения печеночных трансаминаз напрямую связана с дозой статина. В то же

время в исследовании REAL-CAD по оценке переносимости доз питавастатина не выявлено достоверной разницы в повышении АЛТ и/или АСТ более трех верхних границ нормы (ВГН) при использовании питавастатина 1 и 4 мг (2,7 и 2,9%)⁷.

Статины можно назначать при умеренном повышении уровня трансаминаз (до трех ВГН), хронических заболеваниях печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольном стеатогепатите, компенсированном циррозе. Прием статинов снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и в два раза увеличивает выживаемость при ее наличии, а также ингибирует репликацию вирусного гепатита С и улучшает ответ на лечение⁸.

Основная причина так называемой непереносимости статинов может быть связана с развитием мышечных симптомов. В рекомендациях ESC/EAS 2019 г. сказано, что не следует начинать терапию при повышении уровня креатинфосфокиназы (КФК) более четырех ВГН. При КФК > 10 ВГН и КФК < 10 ВГН, но с наличием мышечных симптомов необходимо приостановить терапию и следить за уровнем КФК. Для купирования мышечных симптомов назначают статины с меньшим риском лекарственных взаимодействий, а также переходят на более низкие дозы статинов.

Препаратом с низким лекарственным взаимодействием и хорошей переносимостью считается питавастатин. В масштабном наблюдательном исследовании LIVES частота непереносимости питавастатина по сравнению с другими статинами была самой низкой. Через два года миалгия отмечалась

у 1,08% пациентов, миопатия – у 0,03% больных⁹.

Важным итогом исследования REAL-CAD по оценке эффективности и безопасности двух доз питавастатина стало практически полное отсутствие случаев развития рабдомиолиза у пациентов на интенсивной и малоинтенсивной терапии, редко регистрировались мышечные жалобы, что не выходило за рамки подобных жалоб при использовании любых других статинов в максимальной дозе⁸.

В европейских рекомендациях прописаны категории пациентов, которым противопоказана терапия статинами. Гиполипидемическую терапию не рекомендуется назначать женщинам, планиующим беременность, а также пациентам:

- ✓ с сердечной недостаточностью в отсутствие других показаний;
- ✓ аортальным стенозом в отсутствие других показаний;
- ✓ хроническими заболеваниями почек на гемодиализе без ASCVD;
- ✓ декомпенсированным циррозом печени;
- ✓ геморрагическим инсультом.

Актуальными проблемами ежедневной клинической практики остаются назначение врачами неадекватной терапии статинами (часто выбор субоптимальных доз) и низкая приверженность пациентов статиноterapiи. По данным исследования ЭФФОРТ с участием 958 участников, статины назначали 77% пациентов, из них только 27,3% принимали их в течение пяти лет. Среди факторов, повышающих вероятность прекращения приема статинов пациентами, одним из основных стало отсутствие рекомендации длительного приема¹⁰.

⁸ Shepherd J., Vidt D.G., Miller E. et al. Safety of rosuvastatin: update on 16,876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program // *Cardiology*. 2007. Vol. 107. № 4. P. 433–443.

⁹ Kurihara Y., Douzono T., Kawakita K. et al. A large-scale, long-term, prospective post-marketing surveillance of pitavastatin (LIVALO® Tablet) – LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study // *Jpn. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 36. № 8. P. 709–731.

¹⁰ Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Деев А.Д. Терапия статинами в реальной клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца. Российская программа ЭФФОРТ // *Атеросклероз и дислипидемия*. 2018. № 1 (30). С. 5–16.



Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

Сегодня в международных рекомендациях четко прописано, что врач перед началом терапии статинами должен обсудить с пациентом ее клиническую пользу,

взвесить возможность снижения сердечно-сосудистого риска и развития побочных эффектов, сделав акцент на том, что побочные эффекты можно предо-

тратить (IA). «Такие факторы, как знание и контроль, благоприятствуют управлению рисками», – констатировала профессор М.Г. Бубнова.

Питавастатин как прочный фундамент эффективной и безопасной терапии

Согласно последним европейским рекомендациям (2019 г.), аторвастатин, розувастатин и питавастатин относятся к потенциально самым сильным и эффективным статинам. По словам главного научного сотрудника отдела проблем атеросклероза Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, президента Национального общества по изучению атеросклероза, д.м.н., профессора Марата Владиславовича ЕЖОВА, питавастатин, представляющий собой оригинальный статин последнего поколения, за истекшие пять лет прочно занял свою нишу в клинической практике.

Питавастатин, выпускаемый под торговым названием Ливазо, – единственный брендированный питавастатин, представленный в России. Как уже отмечалось, уникальность препарата связана со строением молекулы, содержащей циклопропильную группу. Циклопропильная группа молекулы питавастатина исключает его метаболизм через систему цитохрома P450 CYP 3A4, что обеспечивает низкую частоту

взаимодействий с другими лекарственными средствами.

Питавастатин в неизменном виде быстро выводится из печени с желчью, но подвергается энтеропеченочной рециркуляции, что обуславливает длительность его действия. Через почки выводится не более 3% вещества¹¹. Всасываемость питавастатина достигает 75%, биодоступность – 51%, период полувыведения – 13 часов, связывание с белками – более 99%¹².

В ряде клинических исследований продемонстрирована эквивалентность питавастатина, аторвастатина и розувастатина в снижении уровня ХС ЛПНП. При этом сопоставимый клинический эффект наблюдается при назначении питавастатина в значительно более низких дозах. Эффективность питавастатина 4 мг в снижении ХС ЛПНП сопоставима с таковой аторвастатина 20–40 мг^{13, 14}.

Питавастатин положительно воздействует на весь липидный спектр крови, снижая уровень ХС ЛПНП на 47%, ТГ – на 22%, ХС не-ЛПВП – на 41%, общего ХС – на 32%, повышая содержание ХС ЛПВП на 29%¹⁵.



Профессор, д.м.н.
М.В. Ежов

Питавастатин имеет преимущество перед другими статинами в отношении частоты развития случаев СД. У пациентов с НТГ прием препарата Ливазо (питавастатин) сопряжен с низким риском развития диабета. Не случайно в инструкции к препарату Ливазо сказано, что у пациентов с гиперлипидемией и НТГ назначение препарата в дозе 1 или 2 мг/сут в дополнение к изменению образа жизни существенно реже провоцирует развитие СД по сравнению с другими препаратами (39,9 против 45,7% на протяжении 2,8 года). Исследователи оценивали влияние разных статинов на частоту развития новых случаев СД у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска¹⁶. В исследовании

¹¹ Ose L. Pitavastatin: a distinctive lipid-lowering drug // Clin. Lipid. 2010. Vol. 5. № 3. P. 309–323.

¹² Corsini A., Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? // Curr. Med. Res. Opin. 2011. Vol. 27. № 8. P. 1551–1562.

¹³ Saku K., Zhang B., Noda K., PATROL Trial Investigators. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial // Circ. J. 2011. Vol. 75. № 6. P. 1493–1505.

¹⁴ Gumprecht J., Gosho M., Budinski D., Hounslow N. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20–40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 11. P. 1047–1055.

¹⁵ Weng T.C., Yang Y.H., Lin S.J., Tai S.H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins // J. Clin. Pharm. Ther. 2010. Vol. 35. № 2. P. 139–151.

¹⁶ Choi J.Y., Choi C.U., Hwang S.Y. et al. Effect of pitavastatin compared with atorvastatin and rosuvastatin on new-onset diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. 2018. Vol. 122. № 6. P. 922–928.



участвовал 2001 пациент с ИБС. Больные были разделены на три группы – питавастатина (2–4 мг), аторвастатина (10–20 мг) и розувастатина (5–10 мг). Длительность исследования составила три года. Питавастатин в гораздо меньшей степени вызывал развитие СД по сравнению с аторвастатином и розувастатином – 3 против 8,4 и 10,4% соответственно ($p = 0,001$).

Питавастатин характеризуется солидной доказательной базой, причем как в отношении твердых конечных точек, так и суррогатных маркеров. В частности, в многоцентровом сравнительном рандомизированном исследовании JAPAN-ACS волюметрическим внутрисосудистым ультразвуковым методом определяли эффективность питавастатина 4 мг и аторвастатина 20 мг у пациентов с ОКС. Анализ данных показал сопоставимую эффективность препаратов в снижении уровня ХС ЛПНП и объема атеросклеротических бляшек коронарной артерии¹⁷.

В другом исследовании влияние терапии питавастатином на характеристики бляшек оценивали по результатам внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптико-когерентной томографии в режиме Grayscale и Backscatter. Питавастатин достоверно снижал процентный индекс объема бляшки, уменьшая ее размер, и способствовал стабилизации бляшки за счет уменьшения индекса объема липидного содержимого и увеличения индекса объема фиброзного компонента. Оптико-когерентный метод

томографии продемонстрировал достоверное увеличение толщины фиброзной покрышки на фоне терапии питавастатином¹⁸. Это нашло отражение в инструкции по применению препарата Ливазо. В ней сказано, что назначение питавастатина в дозе 4 мг на протяжении 8–12 месяцев пациентам, перенесшим ЧКВ по поводу ОКС, приводило к уменьшению объема коронарных бляшек на 17% и сопровождалось обратным развитием ремоделирования сосудистой стенки.

В исследовании LIVES с участием свыше 20 000 пациентов с дислипидемией оценивали безопасность и эффективность питавастатина с точки зрения снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Питавастатин продемонстрировал способность не только уменьшать риск развития СД, но и интегрально снижать уровень гликированного гемоглобина через два года лечения, а также несколько улучшать почечную функцию у пациентов с заболеванием почек. Кроме того, на фоне применения препарата достоверно снижался риск возникновения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний^{19, 20}.

Сравнению высоких и низких доз питавастатина у пациентов со стабильным течением ИБС было посвящено рандомизированное исследование REAL-CAD⁷. В исследовании участвовали пациенты обоего пола в возрасте 20–80 лет с концентрацией ХС ЛПНП менее 3,1 ммоль/л, несмотря на прием питавастатина 1 мг/сут в введ-

ном периоде. Основной комбинированный показатель включал:

- ✓ смертность от осложнений ССЗ;
- ✓ нефатальный инфаркт миокарда;
- ✓ нефатальный ишемический инсульт;
- ✓ нестабильную стенокардию.

Следует отметить, что компания, производящая питавастатин, оказывала финансовую поддержку, но не участвовала в исследовании.

Прием питавастатина положительно влиял на уровни липидов крови, способствуя существенному снижению уровней ХС ЛПНП, ТГ, С-реактивного белка и повышению уровня ХС ЛПВП. При использовании максимальной дозы питавастатина отмечалось снижение первичной и вторичной конечных точек примерно на 20%.

Согласно оценке дополнительных показателей вторичных конечных точек, максимальная доза питавастатина 4 мг по сравнению с дозой 1 мг приводила к снижению смертности от любой причины на 19%, частоты инфаркта миокарда – на 43%, любой реваскуляризации миокарда – на 14%. Анализ показателей нежелательных явлений выявил статистически значимое различие между максимальной и минимальной дозами питавастатина лишь по частоте развития мышечных симптомов ($p < 0,001$).

REAL-CAD – крупнейшее рандомизированное исследование, в котором сравнивали высокую и низкую дозы питавастатина. Терапия в высокой дозе позволила значительно снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений, а также риск общей

¹⁷ Teramoto T., Shimano H., Yokote K., Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies // Expert Opin. Pharmacother. 2010. Vol. 11. № 5. P. 817–828.

¹⁸ Hattori K., Ozaki Y., Ismail T.F. et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS // JACC Cardiovasc. Imaging. 2012. Vol. 5. № 2. P. 169–177.

¹⁹ Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study // Atheroscler. Suppl. 2011. Vol. 12. № 3. P. 285–288.

²⁰ Teramoto T. A Large-scale survey on cardio-cerebrovascular events during pitavastatin (LIVALO Tablet) therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia – LIVALO effectiveness and safety study extension (LIVES study extension) // Jpn. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 39. № 9. P. 789–803.

ДОСТИГАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ,
ОБХОДЯ ПРЕПЯТСТВИЯ

ЛИВАЗО

ИМНП



ЛИВАЗО обеспечивает¹⁻⁹:

- ✓ достоверное снижение относительного риска инфаркта миокарда на 43% и смертности от всех причин на 19%*
- ✓ низкий риск лекарственных взаимодействий

Рег. Уд.: ЛП-002855
от 09.02.2015

Реклама

1. «High-dose versus low-dose pitavastatin in japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD). A randomized superiority trial» Isao Taguchi, MD, PhD, Satoshi Iimuro, MD, PhD, Hiroshi Iwata, MD, PhD et al. Circulation. May 8, 2018;137:1997–2009. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615; 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, ЛП-002855; 3. Budinski D et al. Clin Lipidol. 2009;4(3):291-302; 4. Stender S et al. Eur J Prev Cardiol. 2013;20(1):40-53; 5. Teramoto T et al. Jpn Pharmacol Ther. 2011;39(9):789-803; 6. Kishida K et al. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2012;12(1):28-34; 7. Maruyama T et al. Circ J. 2011;75(8):1951-9; 8. Borghi C, Cicero AFG. Clin Lipidol. 2012;7(suppl.1):11-16; 9. Morgan RE et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2012;60(2):158-164

* Высокоинтенсивная терапия Ливазо обеспечивает дополнительное снижение риска ИМ на 43% и общую смертность на 19%, по сравнению со стартовой терапией¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЛИВАЗО

Торговое наименование: Ливазо. **Международное непатентованное наименование:** питаваcтaтин. **Состав на одну таблетку:** действующее вещество: питаваcтaтин кальция, эквивалентно питаваcтaтину 1 мг, 2 мг или 4 мг. **Показания к применению:** первичная гиперхолестеринемия (гиперлипидемия IIIa типа по классификации Фредриксона) или смешанная гиперхолестеринемия (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона), гипертриглицеридемия (гиперлипидемия IV типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к питаваcтaтину, вспомогательным компонентам препарата и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статинам); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или класс С по классификации Чайлд-Пью, заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** при наличии риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, наличие в анамнезе заболеваний печени или злоупотребления алкоголем, возраст старше 70 лет. **Побочное действие:** бессонница; головная боль; миалгия; артралгия; запор; диарея; диспепсия; тошнота. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Рекордати Ирландия Лтд, Рахинс Ист, Рингаскидди, Ко. Корк, Ирландия. **Производитель:** Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Площадка Проджифарм, Рю дю Лисе, 45500, Гиен, Франция. **Зарегистрировано** в МЗ РФ, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015. **Более подробные сведения** о препарате, особенностях применения, побочных действиях и др. - см. инструкцию по применению, ЛП-002855.

Информация для специалистов здравоохранения

Организация, принимающая претензии:

ООО «Русфик», 123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com



смертности, частоту инфаркта миокарда и реваскуляризации. Частота серьезных нежелательных явлений в обеих терапевтических группах была сопоставимой.

Профессор М.В. Ежов привел два примера из клинической практики.

Клинический случай 1. Пациентка 62 лет обратилась за помощью к специалисту по поводу непереносимости аторвастатина и розувастатина (слабость, мышечная боль). Эти препараты пациентке назначали поочередно с 2013 г. из-за высокого уровня ХС (общий ХС – 12 ммоль/л, ХС ЛПНП – 10 ммоль/л) на фоне нормального уровня липопротеинов (10 мг/дл), что предполагало наличие гетерозиготной СГХС.

У пациентки был диагностирован стеноз правой общей сонной артерии (ОСА) (60%).

После длительной беседы врача с пациенткой, страдавшей статинофобией, ей назначили терапию питавастатином в минимальной дозе 1 мг. Терапия питавастатином 1 мг позволила снизить уровни ХС ЛПНП на 30% – с 10 до 7 ммоль/л, общего ХС – с 12 до 8,5 ммоль/л.

Последующая терапия питавастатином в максимальной дозе 4 мг способствовала 50-процентному снижению исходных показателей, позволив уменьшить уровни ХС ЛПНП до 5 ммоль/л, общего ХС – до 7,4 ммоль/л. Добавление эзетимиба 10 мг к терапии питавастатином 4 мг сделало возможным достижение уровня ХС ЛПНП 3,6 ммоль/л, общего ХС – 5,8 ммоль/л. Не исключено, что в перспективе пациентка станет получать тройную комбинированную гиполипидемическую терапию.

Клинический случай 2. Мужчина, 66 лет, ожирение 2-й степени и артериальная гипер-

тензия (180/100 мм рт. ст.). Уровень общего ХС – 6,5 ммоль/л, ТГ – 1,7 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,3 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,5 ммоль/л. Уровни трансминаза повышены. Пациента периодически беспокоят болевые ощущения в грудной клетке. Поскольку тест с физической нагрузкой был сомнителен, ему провели коронарную ангиографию: стенозы обеих ОСА (30%).

Пациент нерегулярно принимал аторвастатин и розувастатин. Однако из-за выраженного метаболического синдрома он имел высокий риск развития СД 2-го типа. Пациенту назначили более безопасный и эффективный препарат – питавастатин 4 мг. Терапия питавастатином в максимальной дозе способствовала значимому улучшению липидных показателей и снизила уровень общего ХС до 4,5 ммоль/л, ТГ – до 1,3 ммоль/л, ХС ЛПНП – до 2,3 ммоль/л, незначительно повысив уровень ХС ЛПВП до 1,4 ммоль/л. Важно, что на фоне терапии питавастатином 4 мг

отсутствовали побочные эффекты и отклонения в анализе крови.

Резюмируя сказанное, профессор М.В. Ежов сформулировал несколько важных выводов.

Во-первых, питавастатин эффективен в снижении уровня ХС ЛПНП во всех дозах.

Во-вторых, препарат способствует стабилизации атеросклеротических бляшек при ОКС в той же степени, что и аторвастатин. В-третьих, при длительном применении питавастатина снижается частота сердечно-сосудистых осложнений с минимальным количеством нежелательных явлений.

В-четвертых, в отличие от других статинов на фоне применения питавастатина снижается частота развития СД.

Наконец, в-пятых, оптимальный профиль эффективности и безопасности позволяет рекомендовать питавастатин пациентам высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Заключение

Среди других представителей группы статинов питавастатин отличает ряд преимуществ, обусловленных особенностями фармакологического действия, в частности минимальным метаболизмом в организме, обуславливающим повышенную биодоступность и более продолжительное действие, а также пониженный риск лекарственных взаимодействий. Проведенные клинические исследования подтвердили выраженный эффект питавастатина в снижении уровня ХС ЛПНП и повышении уровня ХС ЛПВП. Положительные липидные эффекты питавастатина не снижаются при наличии состояний,

ассоциированных с ожирением, делая его препаратом выбора у лиц с метаболическим синдромом и СД.

В настоящее время в арсенале российских врачей имеется единственный^{21, 22} питавастатин под торговым наименованием Ливазо (Рекордати, Ирландия Лтд). Ливазо – оригинальный питавастатин по доступной цене. Достоверное снижение риска возникновения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний на фоне терапии питавастатином (Ливазо) позволяет рекомендовать препарат пациентам высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. ☺

²¹ <https://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 17.02.2020. РУ ЛП-002855.

²² IQWiA Data MAT 12 2019 Retail Market RF, RUR.



I ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «КАРДИОГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ»

МОСКВА, РОССИЯ
22 АПРЕЛЯ 2020 Г.

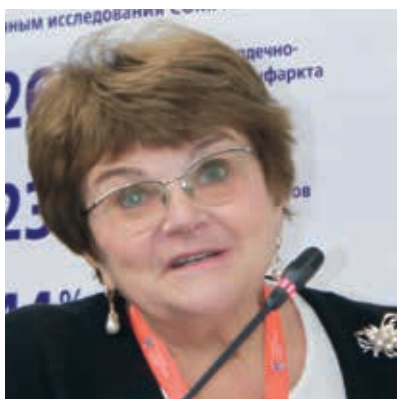
WWW.CARDIO-EUR.ASIA





Как снизить риск сердечно-сосудистой смерти? Инновация в лечении пациентов с хронической ИБС и/или заболеваниями периферических артерий

На симпозиуме, посвященном инновационным методам лечения пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или заболеваниями периферических артерий, ведущие российские эксперты в области кардиологии обсудили способы снижения риска сердечно-сосудистой смерти, новые подходы к антитромботической терапии, отраженные в международных рекомендациях, оценили результаты применения ривароксабана (Ксарелто) 2,5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. Открывая симпозиум, заведующий кафедрой терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Уральского государственного медицинского университета, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Михаил Викторович АРХИПОВ отметил, что в нашей стране еще в 1940–1950-х гг. под руководством выдающегося ученого и клинициста профессора В.П. Кушелевского разрабатывалась методика применения антикоагулянтной терапии у пациентов с заболеваниями сердца и сосудов. Сегодня исследования безопасности и эффективности новых антикоагулянтных препаратов с более широкими показаниями продолжаются. Оптимальное использование современных клинических рекомендаций и применение инновационных методов лечения позволят снизить риск развития сердечно-сосудистых событий и улучшить прогноз у больных ИБС.



Профессор, д.м.н.
Е.П. Панченко

Руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор Елизавета Павловна ПАНЧЕНКО подробно рассмотрела новые подходы к ведению пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Она подчеркнула, что в рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Soci-

Новые рекомендации – новые подходы к ведению пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

ety of Cardiology, ESC) 2019 г. термин «хроническая (стабильная) ИБС», или «хроническая коронарная болезнь сердца», заменен на «хронический коронарный синдром». Эксперты предлагают выделять две формы ИБС в зависимости от категории – острый и хронический коронарный синдром. ИБС рассматривается как динамический непрерывный процесс накопления атеросклеротических бляшек, приводящий к нарушению коронарного кровотока. На развитие атеросклеротического процесса могут влиять стиль жизни, лекарственные препараты и процедуры реваскуляризации. Стратегия медикаментозного лечения хронического коронарного синдрома направлена на уменьшение симптомов стенокардии и ишемии при нагрузке и профилактику сердечно-сосудистых событий. В новых рекомендациях ESC подчеркивается решающее значение

не только препаратов, положительно влияющих на прогноз, но и адекватной оценки эффективности лечения. Кроме того, немаловажная роль отводится просвещению больных в отношении патогенеза ИБС, факторов риска и стратегии лечения. Для устранения симптомов стенокардии напряжения у пациентов с хроническим коронарным синдромом по-прежнему рекомендуются короткодействующие нитраты. Для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) и симптомов стенокардии препаратами первой линии целесообразно назначать бета-блокаторы и антагонисты кальция. Если симптомы стенокардии не купируются этими препаратами, следует рассмотреть возможность назначения комбинации нитратов и антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. Вопрос об использовании пролонгированных



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

нитратов во второй линии рассматривают, когда начальная терапия бета-блокаторами и/или антагонистами кальция не дигидропиридинового ряда противопоказана, плохо переносится или недостаточно контролирует симптомы стенокардии.

В новых рекомендациях особый статус получили антиишемические препараты, такие как никорандил, ранолазин, ивабрадин, триметазидин, во второй линии терапии пациентов, которые не переносят или имеют противопоказания к назначению бета-блокаторов, антагонистов кальция и пролонгированных нитратов либо у которых на фоне приема указанных препаратов стенокардия плохо контролируется. У ряда больных комбинация бета-блокаторов или антагонистов кальция в сочетании с препаратами второй линии (никорандил, ранолазин, ивабрадин, триметазидин) может быть рассмотрена в качестве терапии первой линии под контролем ЧСС, уровня артериального давления (АД) и толерантности к физической нагрузке. Профилактика сердечно-сосудистых событий (смерти, инфаркта и инсульта) – одно из основных направлений стратегии лечения пациентов с хроническим коронарным синдромом.

Высокий риск развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с ИБС подтверждается данными международных регистров. По данным регистра GRACE, в течение пяти лет после острого коронарного синдрома умирает каждый пятый больной, как правило после выписки из стационара¹.

Как известно, поражение нескольких сосудистых бассейнов ухудшает не только результаты лечения, но и прогноз. В международный регистр REACH были включены около 68 000 человек из 44 стран. ИБС зарегистрирована у 40 258 пациентов, причем у каждого четвертого из них имело место поражение двух и более сосудистых бассейнов².

По итогам трехлетнего наблюдения установлено, что частота сердечно-сосудистых событий и повторных госпитализаций у больных ИБС со стабильными проявлениями атеротромбоза выше при наличии двух и более бассейнов поражения³.

Несмотря на проводимую терапию, у амбулаторных больных со стабильным состоянием частота неблагоприятных исходов от сердечно-сосудистых причин остается высокой. Максимальная частота развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смертности наблюдается у пациентов с наибольшим числом пораженных сосудистых бассейнов⁴.

Эксперты ESC в 2013 г. для лечения больных стабильной стенокардией рекомендовали один антиагрегант (как правило, аспирин – ацетилсалициловую кислоту (АСК)). Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) – АСК и клопидогрел назначалась после планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)⁵. В исследовании COMPASS, результаты которого были опубликованы в 2017 г., участвовали больные со стабильным проявлением атеросклероза различной локализации. Исследователи сравнивали эффек-

тивность и безопасность ривароксабана в низких дозах в сочетании с АСК, монотерапии ривароксабаном и АСК в снижении риска развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС и/или периферическим атеросклерозом. Установлено, что добавление к АСК ривароксабана значимо снижает не только риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и ишемического инсульта, но и частоту смерти от всех причин⁶. Результаты исследования COMPASS нашли отражение в новых рекомендациях по лечению хронического коронарного синдрома. По мнению европейских экспертов, добавление второго антитромботического препарата к АСК для длительной вторичной профилактики следует рассматривать в случае высокого и среднего риска ишемических событий в отсутствие высокого риска кровотечений.

При стабильной ИБС, наличии высокого и среднего риска ишемических событий в отсутствие высокого риска кровотечений рекомендуются четыре опции ДАТТ в комбинации с АСК (75–100 мг):

- клопидогрел после инфаркта миокарда тем, кто хорошо переносил ДАТТ в течение первого года;
- прасутрел после ЧКВ у больных инфарктом миокарда, хорошо перенесших ДАТТ в течение первого года;
- ривароксабан после инфаркта миокарда, случившегося более года назад, или при многососудистом поражении коронарных артерий;

¹ Fox K.A., Carruthers K.F., Dunbar D.R. et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study) // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31. № 22. P. 2755–2764.

² Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis // JAMA. 2006. Vol. 295. № 2. P. 180–189.

³ Alberts M.J., Bhatt D.L., Mas J.L. et al. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry // Eur. Heart J. 2009. Vol. 30. № 19. P. 2318–2326.

⁴ Панченко Е.П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) // Кардиология. Т. 49. № 10. С. 9–15.

⁵ Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. № 38. P. 2949–3003.

⁶ Connolly S.J., Ezekowitz J.W., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2018. Vol. 391. № 10117. P. 205–218.



■ тикагрелор после инфаркта миокарда тем, кто хорошо переносил ДАТТ в течение первого года.

В отличие от исследования COMPASS, в котором оценивали терапию больных стабильной стенокардией (только 68% в прошлом перенесли инфаркт миокарда), в исследовании PEGASUS-TIMI 54 участвовала более тяжелая группа пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с наиболее высоким риском осложнений⁷. В течение 33 месяцев сравнивали эффективность монотерапии АСК и комбинации «АСК + тикагрелор». Показано снижение абсолютного риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта на 0,46% в год. В исследовании COMPASS на фоне комбинированной терапии АСК и ривароксабаном эти показатели достигли 0,68% в год⁸. Но самое главное отличие между исследованиями PEGASUS-TIMI 54 и COMPASS заключается в том, что только в рамках последнего отмечалось достоверное снижение летальных исходов от всех причин. В рекомендациях ESC 2019 г. по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома по-прежнему АСК 75–100 мг рекомендована больным, перенесшим ЧКВ. Клопидогрел 75 мг/сут после адекватной нагрузки добавляют к АСК на шесть месяцев после ЧКВ независимо от типа стента. При риске жизнеугрожающих кровотечений длительность приема может быть сокращена до одного – трех месяцев. В новых рекомендациях появилась глава, посвященная антитромботической терапии пациентов с хроническим коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий. В случае принятия решения о назначении антикоагулянта пероральные антикоагулянты (ПОАК) предпочтительнее антагонистов витамина К (АВК). Длительная ан-

тикоагулянтная терапия (ПОАК или АВК) рекомендована больным с фибрилляцией предсердий в зависимости от показателей по шкале прогнозируемого риска развития инсульта и тромбоемболических осложнений CHA₂DS₂VASc (мужчинам с CHA₂DS₂VASc ≥ 2, женщинам с CHA₂DS₂VASc ≥ 3). Кроме того, эксперты добавили рекомендации по тройной антитромботической терапии при фибрилляции предсердий и плановом ЧКВ. В отсутствие противопоказаний в комбинации с антитромбоцитарными препаратами назначают ПОАК (дабигатран, ривароксабан и др.). При использовании ривароксабана у пациентов с высоким риском кровотечений, превышающим риск тромботических осложнений (тромбоз стента и ишемический инсульт), следует иметь в виду, что доза 15 мг предпочтительнее дозы 20 мг для длительного лечения одновременно с одним или двумя антиагрегантами. При использовании дабигатрана у пациентов с высоким риском кровотечений, превышающим риск тромботических осложнений, также более низкая доза 110 мг предпочтительнее дозы 150 мг. Определены сроки назначения тройной терапии. Следует отметить, что рекомендации европейских и американских экспертов различаются по длительности тройной антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий, которые подвергаются ангиопластике и стентированию. С позиции ESC после неосложненного ЧКВ при низком риске тромбоза стента или риске кровотечения, превалирующем над риском тромбоза стента, длительность приема АСК в составе тройной терапии составляет одну неделю или менее при любом виде установленного стента. Если риск тромбоза стента доминирует над риском кровотечения,

увеличивают продолжительность тройной антитромботической терапии (АСК + клопидогрел + антикоагулянт) до одного – шести месяцев. Длительность тройной антитромботической терапии, определяемую балансом рисков тромбоза стента и кровотечения, необходимо четко обозначить в выписке из стационара. У пациентов, принимающих АВК в составе тройной терапии, целевое международное нормализованное отношение (МНО) необходимо поддерживать в диапазоне 2,0–2,5, а TTR (время нахождения больного в терапевтическом диапазоне МНО) > 70%. Безусловно, в большинстве случаев можно ограничить срок тройной терапии по крайней мере периодом пребывания в стационаре.

В этом году вышли рекомендации по лечению больных сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. По данным регистра REACH, около 40% пациентов с ИБС имеют сопутствующий сахарный диабет или нарушения углеводного обмена. Эксперты ESC и Общества по исследованию сахарного диабета также рекомендуют добавлять второй антитромботический препарат к АСК для длительной вторичной профилактики пациентам без высокого геморрагического риска. Выделяется отдельная группа пациентов с симптомным заболеванием периферических артерий (ЗПА) нижних конечностей без высокого геморрагического риска. Таким больным рекомендуется к АСК добавлять ривароксабан (2,5 мг два раза в день) в дозе 100 мг/сут⁹.

В заключение профессор Е.П. Панченко отметила необходимость адекватной профилактики инсульта и инфаркта у пациентов с хроническим коронарным синдромом. Контроль факторов риска и современная медикаментозная терапия способствуют снижению риска ишемических событий и смерти.

⁷ 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. Vol. 372. № 19. P. 1791–1800.

⁸ Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 14. P. 1319–1330.

⁹ 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. 2019.

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

Время менять подходы: ривароксабан в терапии пациентов с ИБС и заболеваниями периферических артерий

Как отметил руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор Юрий Александрович КАРПОВ, актуальность поиска новых подходов к лечению больных ИБС не подвергается сомнению. Согласно статистическим данным, в России количество умерших на 100 тыс. населения в течение года составляет 1289,3. При этом 616,4 из них умирает от сердечно-сосудистых причин, среди которых ведущую роль играет ИБС. В связи с этим внедрение новых рекомендаций по лечению хронических коронарных синдромов приобретает особое значение. Новые терапевтические подходы направлены на снижение смертности среди пациентов не только с ИБС, но и различными клиническими проявлениями атеросклероза, а также сахарным диабетом. В рекомендациях определены шесть наиболее распространенных клинических профилей пациентов:

- 1) пациенты с подозрением на ИБС, симптомами стабильной стенокардии и/или одышкой;
- 2) пациенты с вновь установленным диагнозом хронической сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка и подозрением на ИБС;
- 3) стабильные пациенты, перенесшие острый коронарный синдром менее года назад, или пациенты с недавней реваскуляризацией;
- 4) пациенты, которым был установлен диагноз или проведена реваскуляризация более года назад;
- 5) пациенты со стенокардией и подозрением на вазоспастическую или микрососудистую стенокардию;

б) асимптомные пациенты, у которых ИБС выявлена на основании скрининга¹⁰.

Согласно рекомендациям ESC 2019 г., основными целями терапии хронического коронарного синдрома являются уменьшение симптомов стенокардии и ишемии, вызванных физической нагрузкой, и снижение риска сердечно-сосудистых событий. Таким образом, для пациентов с хроническим коронарным синдромом оптимальным считается лечение, которое удовлетворительно контролирует симптомы, предотвращает сердечно-сосудистые события, характеризуется минимальными нежелательными явлениями.

В последние годы в рандомизированных клинических исследованиях активно изучаются вопросы влияния лекарственной терапии сердечно-сосудистых заболеваний на потенциальные мишени. Прежде всего речь идет о снижении и контроле уровней холестерина (исследования IMPROVE-IT, FOURIER, SPIRE, ODDYSEY) и триглицеридов (REDUCE-IT, STRENGTH, PROMINENT), влиянии на воспаление (CANTOS), антитромботической терапии (COMPASS). В перспективе запланированы исследования контроля липопротеинов.

Сегодня в центре внимания исследователей остаются вопросы антитромботической терапии пациентов с сердечно-сосудистым риском. Однако возможности интенсификации антитромботической терапии у больных ИБС до настоящего времени были ограничены. Возможность пролонгирования терапии свыше 12 месяцев могла быть рассмотрена только у пациентов после инфаркта миокарда, хорошо



Профессор, д.м.н.
Ю.А. Карпов

переносивших ДАТТ, в отсутствие кровотечений¹¹.

Необходимость профилактики необратимых сердечно-сосудистых событий потребовала поиска терапевтических подходов, направленных на ключевые компоненты атеротромбоза. И такой подход был найден. Антикоагулянт ривароксабан в низкой дозе в комбинации с АСК в низкой дозе, влияя на тромбоцитарное звено и коагуляционный каскад, снижает вероятность тромбообразования и сосудистых осложнений. При этом ривароксабан влияет не только на образование фибрина, но и на активацию тромбоцитов¹².

Результаты исследования COMPASS послужили основанием для внесения изменений в рекомендации по ведению пациентов с ИБС или ЗПА в клинической практике. Целью исследования была оценка эффективности двойного пути воздействия на тромбообразование у пациентов с ИБС и/или ЗПА. Исследователи сравнивали эффективность и безопасность ривароксабана в низких дозах в комбинации с АСК, монотерапии ривароксабаном и АСК в снижении риска развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с атеросклеротическим заболеванием. В исследовании участвовали 27 395 пациентов с атеросклеротическим поражением

¹⁰ Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // Eur. Heart J. 2019.

¹¹ Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. № 38. P. 2949–3003.

¹² Angiolillo D.J., Capodanno D., Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31. № 1. P. 17–28.

периферических артерий и/или верифицированной ИБС и наличием одного из дополнительных критериев: возраст ≥ 65 лет, документированный атеросклероз или реваскуляризация в двух и более сосудистых бассейнах либо наличие двух и более факторов риска – статуса курильщика, сахарного диабета, нарушения функции почек, сердечной недостаточности, нелакунарного ишемического инсульта (более месяца назад).

Критерии исключения:

- ✓ необходимость длительной антикоагулянтной терапии;
- ✓ применение отличных от АСК антиагрегантов;
- ✓ ишемический инсульт менее месяца назад или геморрагический/лакунарный инсульт в анамнезе;
- ✓ тяжелая сердечная недостаточность (фракция выброса $< 30\%$);
- ✓ скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 15 мл/мин.

Пациенты с фибрилляцией предсердий в исследование не включались, так как они нуждаются в длительной антикоагулянтной терапии. Больных рандомизировали на группы АСК 100 мг один раз в сутки, АСК 100 мг один раз в сутки в комбинации с ривароксабаном 2,5 мг два раза в сутки и монотерапии ривароксабаном 5 мг два раза в сутки. Первичной конечной точкой эффективности исследования служил комбинированный показатель частоты развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти. Вторичными конечными точками были:

- 1) комбинированный показатель больших тромботических событий;
- ✓ смертельные исходы по причине ИБС, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, острая ишемия конечностей;
- ✓ сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, острая ишемия конечностей;

2) смерть от всех причин. Основным параметром первичной конечной точки безопасности стала совокупность крупных кровотечений, которые определялись по модифицированной классификации ISTH (Международная ассоциация по тромбозу и гемостазу).

Исследование COMPASS проведено на базе 602 исследовательских центров в 33 странах мира. В российскую популяцию вошли 682 паци-

ента со стабильной ИБС и/или ЗПА. Данные исследования продемонстрировали положительное влияние ривароксабана в комбинации с АСК на снижение риска развития инсульта, инфаркта и сердечно-сосудистой смерти при ИБС или ЗПА. Частота событий первичной конечной точки эффективности в группах АСК и АСК с ривароксабаном составила 5,4 против 4,1% (относительный риск (ОР) 0,76; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,66–0,86; $p < 0,001$) (рис. 1).

В группе пациентов, получавших ривароксабан в комбинации с АСК, отмечалось снижение частоты ишемических событий и риска развития церебральных осложнений. Несмотря на то что частота кровотечений в группе АСК и ривароксабана была ожидаемо выше, чем в группе АСК, суммарный риск значимых для прогноза пациентов с ИБС или ЗПА событий (наиболее тяжелые кровотечения и значимые сердечно-сосудистые события) был ниже в группе ривароксабана и АСК по сравнению с группой монотерапии АСК (рис. 2).

При использовании комбинированной терапии АСК и ривароксабаном реже, чем на фоне монотерапии АСК, регистрировались случаи смерти от всех причин.

У пациентов с ИБС в группе комбинированной терапии ривароксабаном и АСК зафиксировано снижение риска значимых сердечно-сосудистых событий на 26%, а также уменьшение риска отдельных осложнений, в том числе смертельных исходов.

В свою очередь у больных ЗПА на фоне комбинации ривароксабана и АСК зарегистрировано снижение риска событий первичной конечной точки (инсульт, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть) на 28% (рис. 3).

Кроме того, у пациентов с ЗПА снизился риск больших ампутаций и других нежелательных событий со стороны конечностей, что чрезвычайно важно для этой категории больных.

- АСК 100 мг один раз в сутки
- Ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки + АСК 100 мг один раз в сутки

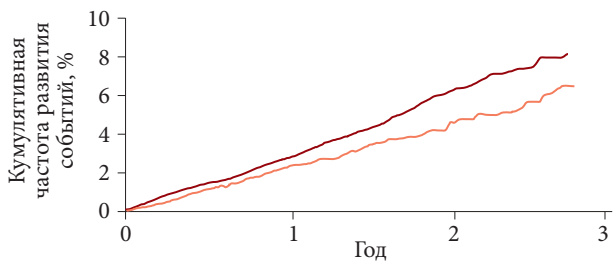


Рис. 1. Влияние ривароксабана в комбинации с АСК на снижение риска развития инсульта, инфаркта и сердечно-сосудистой смерти при ИБС или ЗПА

- АСК 100 мг один раз в сутки
- Ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки + АСК 100 мг один раз в сутки

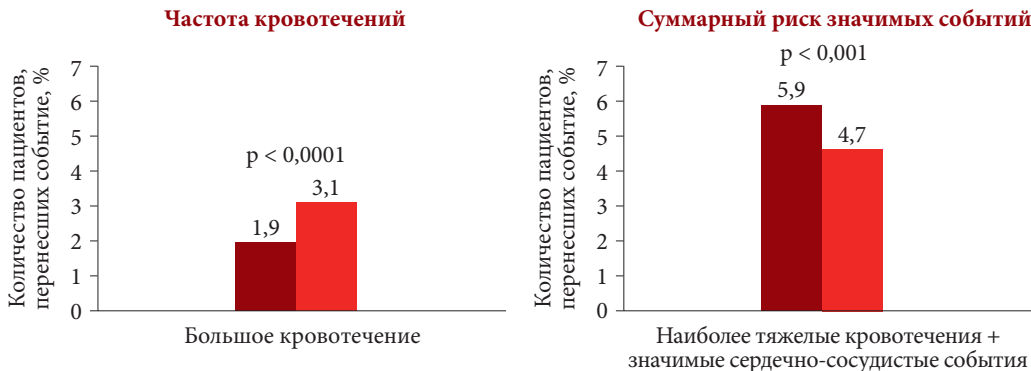


Рис. 2. Суммарный риск событий, значимых для прогноза пациентов с ИБС и ЗПА

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

Применение ривароксабана (Ксарелто) в дозе 2,5 мг два раза в сутки в комбинации с АСК у пациентов с ИБС и/или ЗПА одобрено Минздравом России. Показанием к использованию является профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или ЗПА в комбинированной терапии с АСК. Продолжительность лечения пре-

паратом Ксарелто должна быть долгосрочной при условии, что польза превышает риски. Подводя итог, профессор Ю.А. Карпов подчеркнул, что пациенты с мультифокальным атеротромботическим поражением представляют группу высокого риска. С учетом результатов исследования COMPASS применение сосудистой дозы ривароксабана в комбинации с АСК у данной категории пациентов представляется особенно перспективным.

- АСК 100 мг один раз в сутки
- Ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки + АСК 100 мг один раз в сутки



Рис. 3. Снижение риска событий первичной конечной точки у пациентов с ЗПА на фоне комбинации ривароксабана и АСК

Оценка баланса риска и пользы при назначении комбинированной антитромботической терапии у пациентов с ИБС или заболеваниями периферических артерий

Анализ эффективности и безопасности комбинированной антитромботической терапии у пациентов с ИБС или ЗПА продолжил руководитель Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» Института высоких медицинских технологий медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор Никита Борисович ПЕРЕПЕЧ. Он отметил, что у больных ИБС с многососудистым атеросклеротическим поражением прогноз значительно хуже, чем у пациентов с поражением только одного сосудистого бассейна. По данным регистра REACH, у трети больных сердечно-сосудистыми заболеваниями диагностируется два и более заболеваний сердечно-сосудистой системы. Чаще поражение других сосудистых бассейнов наблюдается у пациентов с ЗПА. Более чем у 60% из них имеют место ИБС, цереброваскулярная болезнь и их сочетание². Сказанное означает, что пациенты с ИБС и ЗПА характеризуются высокой частотой факторов, увеличивающих риск сердечно-сосудистых событий и кровотечений. При подборе схемы лечения в таких ситуациях необходимо взвешивать ишемический и геморрагический риски. Однако уси-

ление антитромботической терапии, то есть воздействие на гемостаз, должно ассоциироваться с увеличением риска кровотечений. Какими возможностями располагает современный врач для оценки риска кровотечения у кардиологических пациентов? На основании исследований, посвященных анализу антитромботической терапии (PRECISE DAPT, REACH, HAS BLED), были предложены собственные шкалы оценки риска кровотечений в зависимости от выборки больных. Но эти шкалы не пригодны для оценки риска кровотечения у больных стабильной ИБС, которым должна быть назначена комбинированная антитромботическая терапия АСК и ривароксабаном. Вероятно, для таких пациентов больше подходит шкала, предложенная экспертами ESC в рекомендациях по лечению больных с фибрилляцией предсердий 2016 г.¹³ В этой шкале обозначены модифицируемые, немодифицируемые и потенциально модифицируемые факторы риска кровотечения, а также биомаркеры, связанные с высоким риском кровотечения: высокочувствительный тропонин, фактор дифференцировки роста, креатинин сыворотки/расчетный клиренс креатинина. Подобный подход к оценке геморрагического риска считается универсальным



Профессор, д.м.н. Н.Б. Перепеч

и может применяться при проведении антитромботической терапии у пациентов с различными заболеваниями. Новый подход к терапии пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий или хронической ИБС так или иначе связан с масштабным исследованием COMPASS. Как уже отмечалось, целью исследования стала оценка эффективности и безопасности ривароксабана в монотерапии и комбинации с АСК для профилактики тяжелых сердечно-сосудистых событий. Длительность наблюдения за 27 395 пациентами составила в среднем 23 месяца. Следует отметить, что исследование COMPASS, в котором была досрочно достигнута первичная конечная точка, прекращено за год до запланированного срока в силу подтверждения преимущества схемы лечения ривароксабаном 2,5 мг два раза в сутки в комбинации с АСК. Во всех предыдущих исследованиях

¹³ Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 38. P. 2893–2962.



при использовании комбинированной антитромбоцитарной терапии в целях улучшения прогноза больных хронической ИБС снижался риск возникновения комбинированной конечной точки, то есть всех сердечно-сосудистых событий вместе, но не риск сердечно-сосудистой смерти. В исследовании COMPASS на фоне комбинированной терапии ривароксабаном и АСК снижался не только риск сердечно-сосудистой смерти, но и риск смерти от всех причин. Конечно, за эффективность антитромботической терапии часто приходится платить повышением риска кровотечений. Частота кровотечений в группе АСК и ривароксабана была выше, чем в группе монотерапии АСК, – 3,1 против 1,9% (ОР 1,70; 95% ДИ 1,40–2,05). Но при этом достоверно снижался риск сердечно-сосудистой смерти и сердечно-сосудистых событий. Таким образом, была продемонстрирована клиническая выгода от применения комбинации АСК и ривароксабана^{8,14}. В исследовании COMPASS определение кровотечений как первичной точки безопасности было более широким по сравнению с другими исследованиями антикоагулянтов или антиагрегантов. К спектру больших кровотечений относили не только смертельные, в критически важный орган, требовавшие операции или госпитализации, но и кровотечения, потребовавшие обращения за медицинской помощью без последующего лечения в стационаре (например, передняя тампонада носового кровотечения с последующим амбулаторным ведением, разлитая гематома межлопаточной области). Добавление ривароксабана к АСК не приводило к повышению частоты наиболее тяжелых кровотечений у пациентов с ИБС и ЗПА.

Характеристики пациентов с хронической ИБС в исследовании COMPASS не различались в группах терапии. Наряду с исследуемыми препаратами большинство пациентов получали лекарственную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/антагонистами рецепторов к ангиотензину, бета-адреноблокаторами, диуретиками и антагонистами кальция, а также гиполипидемическую терапию. Установлено, что применение ривароксабана в дополнение к стандартному оптимизированному контролю за уровнем липидов, АД и блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы усиливает положительное влияние терапии на прогноз больных хронической ИБС^{6,15,16}. Поэтапный анализ показателей эффективности и безопасности терапии у больных хронической ИБС продемонстрировал, что в группе комбинированной терапии снижение риска сердечно-сосудистых событий сохраняется долгое время, а повышение риска кровотечений отмечается только в первый год лечения. Сказанное означает, что больные, у которых кровотечение не возникло, получали выгоду при отсутствии риска кровотечений впоследствии¹⁷.

Исследование COMPASS стало первым рандомизированным клиническим исследованием, в котором оценивали потенциальную пользу ингибиторов протонной помпы (ИПП) у пациентов, получавших ПОАК. В рамках подисследования пациентов разделили в группы пантопразола или плацебо (независимо от антитромботической терапии). Пациенты, уже принимавшие ИПП, не участвовали в рандомизации по пантопразолу^{8,14}. Установлено, что рутинное использование ИПП у всех пациентов, применяющих и АСК, и ривароксабан, нецелесообразно, но может быть рассмотрено при высоком риске желудочно-кишечных кровотечений¹⁸. Таким образом, добавление второго антитромботического препарата ривароксабана к АСК для длительной вторичной профилактики следует рассматривать при высоком и умеренном риске ишемических событий в отсутствие высокого геморрагического риска. Речь идет о пациентах с распространенным поражением коронарных сосудов, мультифокальным атеросклерозом, сахарным диабетом, ЗПА, рецидивом инфаркта миокарда.

Заключение

Антитромботическая терапия при хронической ИБС считается неотъемлемой частью профилактики сердечно-сосудистых событий. На сегодняшний день имеются убедительные доказательства, что комбинированная терапия препаратом ривароксабан (Ксарелто) в низких дозах (2,5 мг два раза в сутки) и АСК снижает риск значимых сердечно-сосудистых событий по сравнению с монотерапией АСК.

Результаты исследования COMPASS с участием пациентов со стабильной ИБС продемонстрировали стойкий эффект комбинированной терапии АСК и ривароксабаном в снижении риска развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистых событий. ☺

Публикация подготовлена при поддержке АО «БАЙЕР». PP-XAR-RU-0348-1

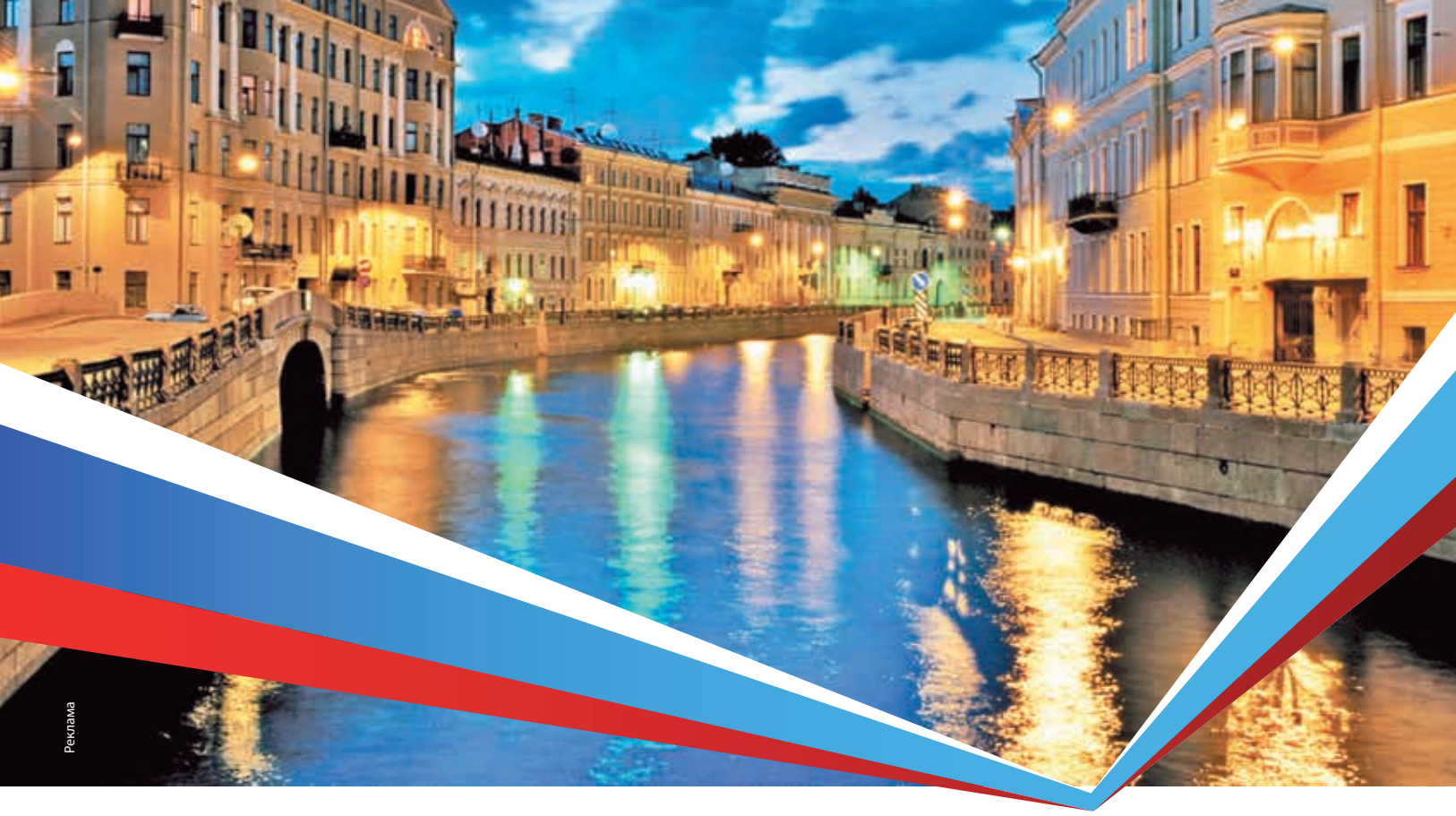
¹⁴ Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J. et al. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial // Can. J. Cardiol. 2017. Vol. 33. № 8. P. 1027–1035.

¹⁵ Collins R., Reith C., Emberson J. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy // Lancet. 2016. Vol. 388. № 10059. P. 2532–2561.

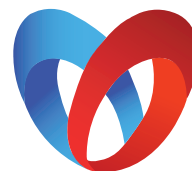
¹⁶ Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. № 3. P. 145–153.

¹⁷ Ohman E.M. Secondary prevention shifts into second gear // Lancet. 2017.

¹⁸ Moayyedi P., Eikelboom J.W., Bosch J. et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin // Gastroenterology. 2019. Vol. 157. № 3. P. 682–691.e2.



Реклама



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2, СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)

23-25 АПРЕЛЯ 2020 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

WWW.SCARDIO.RU



Внедрение инновационных лекарственных препаратов в реальную клиническую практику ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В связи с широкой распространенностью и неблагоприятным прогнозом хроническая сердечная недостаточность (ХСН) считается серьезной проблемой современного здравоохранения. Участники симпозиума, обсудив современные подходы к лечению пациентов с сердечной недостаточностью, причины развития и особенности лечения острой декомпенсации сердечной недостаточности, пришли к выводу, что базисная терапия ХСН должна быть оптимизирована как на амбулаторном, так и на госпитальном этапе. В рамках дискуссии эксперты продемонстрировали преимущества надмолекулярного комплекса «валсартан + сакубитрил» (препарат Юперо®) перед стандартным лечением ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в снижении смертности и частоты госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, по данным клинических исследований.



Профессор, д.м.н.
Ф.Т. Агеев

Руководитель отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор Фаиль Таипович АГЕЕВ

Ведение пациента с сердечной недостаточностью на амбулаторном этапе: как найти универсальное решение

отметил, что сердечная недостаточность – одна из основных причин смертности в мире. В России хронической сердечной недостаточностью (ХСН) страдают 12,35 млн человек, каждую минуту умирает приблизительно один пациент с ХСН¹. В данном аспекте правильное ведение пациента с сердечной недостаточностью приобретает особую социальную значимость.

Исходя из современных представлений, ХСН – патофизиологический синдром, при котором вследствие того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы или под влиянием иных этиологических причин нарушается способность миокарда к наполнению или опоружению, что сопрово-

ждается дисбалансом нейрогормональных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпато-адреналовой, системы натрийуретических пептидов (НУП), кинин-калликреиновой) с развитием вазоконстрикции и задержкой жидкости. Как следствие – дальнейшее нарушение функции сердца (ремоделирование) и других органов-мишеней, а также несоответствие между обеспечением органов и тканей организма кровью и кислородом и их метаболическими потребностями¹.

Следует отметить, что эффекты РААС и НУП на органы-мишени, в частности почки и сосуды, противоположны. НУП способствуют усилению натрийуреза, диуре-

¹ Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ООСН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. 2018. Т. 58. № S6. С. 8–158.



Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

за, снижению секреции ренина, РААС – задержке натрия и воды. Пептиды вызывают вазодилатацию, снижение уровня артериального давления (АД) и проницаемости эндотелия, тогда как РААС приводит к вазоконстрикции, повышению уровня АД и проницаемости эндотелия. Кроме того, НУП снижают симпатическую активность, РААС повышает ее. Нейрогуморальные системы по-разному влияют на сердечную мышцу. Доказано, что НУП оказывают защитное действие, снижая фиброзные изменения и гипертрофию клеток, РААС усиливает их. Из сказанного следует, что важнейшая составляющая лекарственной терапии ХСН – восстановление баланса между ключевыми нейрогуморальными системами, вовлеченными в патогенез заболевания²⁻³.

Сегодня в реальной клинической практике используется надмолекулярный комплекс «валсартан + сакубитрил», который одновременно влияет на систему НУП и препятствует чрезмерной активации РААС. Юперо® – первый представитель класса препаратов для лечения пациентов с ХСН – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ)³. Это кристаллизованный единый надмолекулярный комплекс из шести молекул вал-

сартана и шести молекул сакубитрила, катионов натрия и воды. Оба компонента в единой молекуле представлены в соотношении 1:1^{4,5}.

Таким образом, действие Юперо® опосредовано одновременным подавлением активным метаболитом сакубитрила активности неприлизина и блокадой валсартаном рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (АТ II), то есть препарат одновременно усиливает положительные эффекты НУП и блокирует негативные эффекты РААС⁶⁻⁸.

Взаимодополняющие благоприятные эффекты сакубитрила и валсартана определяют успешность применения Юперо® у пациентов с ХСН с систолической дисфункцией II–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA⁹. Лечение таких пациентов должно быть направлено на улучшение не только прогноза, но и качества жизни¹.

В международном рандомизированном двойном слепом исследовании PARADIGM-HF участвовало свыше 8000 пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) II–IV ФК по классификации NYHA. Пациенты в дополнение к обычной рекомендованной терапии получали Юперо® или ингибитор ангиотензинпревраща-

ющего фермента (иАПФ) эналаприл. Результаты исследования продемонстрировали преимущество Юперо® перед иАПФ (эналаприл) по влиянию на общую, сердечно-сосудистую и внезапную сердечную смерть, частоту госпитализаций по причине СН и ряд других показателей. Показано, что Юперо® по сравнению с иАПФ снижает риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ХСН на 20%, а риск смерти по всем причинам – на 16%. Кроме того, терапия Юперо® обеспечивает устойчивое улучшение качества жизни у выживших пациентов уже с первых месяцев терапии¹⁰.

По данным исследования PARADIGM-HF, на фоне терапии Юперо® наблюдалось улучшение качества жизни, при этом эффект сохранялся на протяжении 36 месяцев. В тот же период у пациентов группы иАПФ качество жизни ухудшалось¹¹. Согласно опросникам по оценке качества жизни, пациенты, принимавшие Юперо®, чувствовали себя моложе в среднем на девять лет по сравнению с теми, кто получал иАПФ¹². Таким образом, на фоне применения надмолекулярного комплекса «валсартан + сакубитрил» у пациентов с ХСН улучшается прогноз и повышается качество жизни^{10,11}.

² *Prenner S.B., Shah S.J., Yancy C.W.* Role of angiotensin receptor-neprilysin inhibition in heart failure // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2016. Vol. 18. № 8. P. 48.

³ *Мусеев В.С., Кобалава Ж.Д., Мусеев С.В.* Лечение болезней сердца. М.: Медицинское информационное агентство, 2016.

⁴ *Bloch M.J., Basile J.N.* Combination angiotensin receptor blocker-neutral endopeptidase inhibitor provides additive blood pressure reduction over angiotensin receptor blocker alone // *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). 2010. Vol. 12. № 10. P. 809–812.

⁵ *Gu J., Noe A., Chandra P. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) // *J. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 50. № 4. P. 401–414.

⁶ *Gardner D.G., Chen S., Glenn D.J., Grigsby C.L.* Molecular biology of the natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension // *Hypertension.* 2007. Vol. 49. № 3. P. 419–426.

⁷ *Molkentin J.D.* A friend within the heart: natriuretic peptide receptor signaling // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111. № 9. P. 1275–1277.

⁸ *Nishikimi T., Maeda N., Matsuoka H.* The role of natriuretic peptides in cardioprotection // *Cardiovasc. Res.* 2006. Vol. 69. № 2. P. 318–328.

⁹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Юперо®.

¹⁰ *McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. № 11. P. 993–1004.

¹¹ *Lewis E.F., Claggett B.L., McMurray J.J.V. et al.* Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF // *Circ. Heart Fail.* 2017. Vol. 10. № 8. pii: e003430.

¹² *Chandra A., Lewis E.F., Claggett B.L. et al.* Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial // *JAMA Cardiol.* 2018. Vol. 3. № 6. P. 498–505.



Профессор Ф.Т. Агеев акцентировал внимание участников симпозиума на проблеме ведения «малосимптомных» пациентов с ХСН, относящихся к II ФК. При II ФК симптоматика выражена незначительно, пациенты, как правило, не предъявляют на приеме каких-либо жалоб. Важнейшей задачей лечения в такой ситуации является предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания¹. Следует отметить, что нарушения сердечного ритма у пациентов с ХСН – основная причина смертности¹³. Именно пациенты с II ФК по NYHA

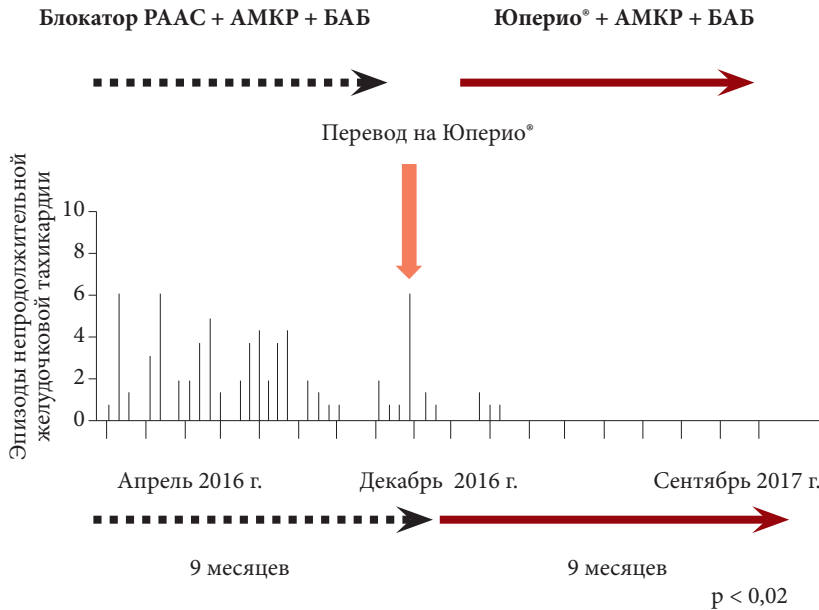
находятся в группе повышенного риска внезапной сердечной смерти¹⁴. В исследовании PARADIGM-HF Юпериио® снижал относительный риск внезапной сердечной смерти на 20% по сравнению с иАПФ. В реальной клинической практике на фоне терапии Юпериио® у пациентов с ХСН сокращалось количество эпизодов как непродолжительной, так и продолжительной желудочковой тахикардии (рисунок)¹⁵. Согласно европейским рекомендациям по СН, Юпериио® рекомендован для лечения пациентов с ХСН и желудочковыми нарушениями

ритма сердца наряду с бета-блокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР) с наивысшим классом доказательности¹⁶.

На последнем конгрессе кардиологов в Париже были представлены результаты многоцентрового проспективного одногруппового открытого исследования PROVE-HF. Согласно результатам, уже через год терапии препаратом Юпериио® наблюдалось снижение индекса конечного диастолического объема левого желудочка на 14%. Накопленные данные демонстрируют, что уменьшение ремоделирования левого желудочка способствует улучшению прогноза при ХСН¹⁷. При этом в исследованиях реальной практики целевая доза Юпериио® (400 мг/сут) ассоциируется с большей степенью обратного ремоделирования левого желудочка – увеличением ФВЛЖ¹⁸.

Согласно национальным клиническим рекомендациям, основными препаратами для лечения пациентов с ХСН, то есть доказавшими влияние на прогноз, признаны иАПФ, АРНИ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА II), бета-блокаторы и АМКР¹.

По мнению экспертов, у больных ХСН II–III ФК с систолической дисфункцией, не требующих назначения внутривенных или удвоения дозы пероральных диуретиков, и систолическим АД (САД) > 100 мм рт. ст. при переносимости иАПФ или АРА II ре-



Примечание. БАБ – бета-адреноблокаторы.

Снижение количества эпизодов непродолжительной желудочковой тахикардии на фоне применения препарата Юпериио®

¹³ Desai A.S., McMurray J.J., Packer M. et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36. № 30. P. 1990–1997.

¹⁴ Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // Lancet. 1999. Vol. 353. № 9169. P. 2001–2007.

¹⁵ De Diego C., González-Torres L., Núñez J.M. et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices // Heart Rhythm. 2018. Vol. 15. № 3. P. 395–402.

¹⁶ 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. Vol. 37. № 27. P. 2129–2200.

¹⁷ Januzzi J.L., Prescott M.F., Butler J. et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction // JAMA. 2019. P. 1–11.

¹⁸ Martens P., Belien H., Dupont M. et al. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction // Cardiovasc. Ther. 2018. Vol. 36. № 4. P. e12435.

Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

комендуется перевод на АРНИ для дополнительного снижения риска смерти и последующих госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН (IV). Кроме того, у таких пациентов можно использовать Юперо® в качестве стартовой терапии (IIaC)¹.

В заключение докладчик подчеркнул, что появление в кардиологической практике препарата, эффект которого основан на восстановлении нейрогуморального баланса систем, позволяет существенно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с ХСН.

Показанием к применению препарата Юперо® является ХСН (II–IV ФК по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены иАПФ или АРА II. Рекомендуемая начальная доза Юперо® – 100 мг (50 мг в отдельных группах) два раза в сутки, терапевтическая доза – 200 мг два раза в сутки. Применение препарата Юперо® возможно не ранее чем через 36 часов после отмены иАПФ⁹.

Госпитализация как повод для оптимизации базисной терапии у пациента с ХСН

По словам ведущего научного сотрудника отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Национального медицинского исследовательского центра кардиологии, д.м.н., профессора Игоря Витальевича ЖИРОВА, основная причина госпитализации пациентов с сердечной недостаточностью – декомпенсация. У больных развивается острая сердечная недостаточность – клинический синдром, характеризующийся быстрым развитием симптомов нарушения систолической и/или диастолической функций сердца. Это жизнеугрожающее состояние требует медицинского вмешательства и, как правило, неотложной госпитализации¹⁶. Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) – одна

из основных причин смерти и повторных госпитализаций. Более 1,5 млн случаев ОДСН регистрируется в России ежегодно¹⁹. ОДСН является причиной госпитализации каждого второго пациента в отделение кардиологического профиля¹. При этом 31% пациентов регоспитализируется в течение 30 дней после выписки. Общая смертность в течение 30 дней после эпизода ОДСН достигает 22%²⁰.

Причин ОДСН много, но в нашей стране наиболее распространены считаются отсутствие приверженности лекарственной терапии и погрешности в диете (в частности, злоупотребление солью, избыточное потребление жидкости). Каждая последующая госпитализация по поводу ОДСН приводит к прогрессирующему



Профессор, д.м.н.
И.В. Жиров

нарушений функции сердца и почек и увеличивает риск смерти^{21–23}.

Риск повторной госпитализации при ОДСН обусловлен прежде всего переходным «хрупким» периодом, когда пациент после тщательного контроля командой кардиологов в стационаре переходит к менее частому амбулаторному наблюдению. При этом у него сохраняется высокий риск гемоди-

¹⁹ Власов П.Н., Гейзе А.В. Клинический опыт совместного использования инотропных и вазодилатирующих препаратов при острой декомпенсации сердечной недостаточности // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017. Т. 10. № 1–2. С. 34–38.

²⁰ Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ РФ // Кардиология. 2015. Т. 55. № 5. С. 12–21.

²¹ Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes // Heart Fail. Rev. 2007. Vol. 12. № 2. P. 91–95.

²² Setoguchi S, Stevenson L.W, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure // Am. Heart J. 2007. Vol. 154. № 2. P. 260–266.

²³ 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. Vol. 96. № 6A. P. 11G–17G.



намической нестабильности и нейрогуморальной гиперактивации. Острая декомпенсация сердечной недостаточности приводит к необратимому поражению не только сердца, но и других органов-мишеней. Для оценки степени повреждения сердца и других органов при ОДСН используются биомаркеры – уровни НУП, тропонина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина^{24–27}. Именно поэтому каждая госпитализация пациента с декомпенсацией ухудшает его прогноз²⁵. Алгоритм лечения больных ОДСН чрезвычайно сложен. Практикующим врачам хорошо известно, что нередко диагностический поиск ведется одновременно с лечением. Парадоксально, но каких-либо специфических лекарственных препаратов для назначения в момент острого эпизода сердечной недостаточности (в отличие от острого коронарного синдрома или тромбоза легочной артерии) не существует. Поэтому при декомпенсации сердечной недостаточности следует попытаться сохранить или начать патогенетическую терапию, благоприятно влияющую на прогноз²⁸. Учитывая преимущества Юперии® перед АПФ у пациентов с ХСН с систолической дисфункцией, необходимо продолжать прием препарата в стационаре или инициировать терапию данным лекарственным средством после стабилизации состояния в стационаре²⁸. И.В. Жиров продемонстрировал эволюцию клинических исследований АРНИ от амбулаторных паци-

ентов с ХСН к стационарному этапу и использованию надмолекулярного комплекса «валсартан + сакубитрил» у пациентов, стабилизированных после эпизода ОДСН.

В международном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании в параллельных группах TRANSITION сравнивали два режима инициации терапии валсартаном + сакубитрилом у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса, госпитализированных по причине ОДСН²⁹. Основными критериями включения в исследование были госпитализация по поводу ОДСН, II–IV ФК, ФВЛЖ $\leq 40\%$. Критериями стабилизации в исследовании были отсутствие применения в течение последних 24 часов перед рандомизацией внутривенных диуретиков, уровень САД ≥ 110 мм рт. ст. не менее чем за шесть часов до рандомизации.

В ходе исследования больные были разделены на две группы. В первой инициация терапии Юперии® происходила до выписки из стационара, во второй – после выписки, во время приема в поликлинике²⁹.

Первичными конечными точками исследования TRANSITION служила оценка доли пациентов:

- ✓ достигших целевой дозы препарата Юперии® 400 мг/сут (200 мг два раза в сутки) на десятой неделе после рандомизации в группах инициации перед и после выписки из стационара;
- ✓ достигших и получавших Юперии® 100 и/или 200 мг два раза в сутки не менее двух недель до

десятой недели после рандомизации;

- ✓ получавших любую дозу Юперии® не менее двух недель до десятой недели после рандомизации;
- ✓ полностью прекративших прием Юперии® из-за возникновения нежелательных явлений²⁹.

Анализ полученных данных показал, что условия, в которых пациенты с ОДСН начали терапию Юперии®, не влияют на последующий режим дозирования и титрацию препарата. Безопасность инициации Юперии® в стационаре была сопоставима с таковой на амбулаторном этапе²⁹.

Исследователи пришли к заключению, что можно инициировать терапию Юперии® на стационарном этапе пациентам, стабилизированным после эпизода ОДСН²⁹.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах PIONEER-HF сравнивали безопасность и переносимость госпитальной инициации надмолекулярного комплекса «валсартан + сакубитрил» и эналаприла у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, стабилизированных после эпизода ОДСН, в течение восьми недель в сочетании с последующим четырехнедельным открытым периодом³⁰. В исследовании участвовали больные, госпитализированные по причине ОДСН, с ФВЛЖ $\leq 40\%$, высоким уровнем НУП. Критериями стабилизации считались уровень САД ≥ 100 мм рт. ст. в предшествующие шесть

²⁴ Maisel A., Mueller C., Nowak R. et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55. № 19. P. 2062–2076.

²⁵ Gheorghiadu M., Pang P.S. Acute heart failure syndromes // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 53. № 7. P. 557–573.

²⁶ Ambrosy A.P., Vaduganathan M., Huffman M.D. et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial // Eur. J. Heart Fail. 2012. Vol. 14. № 3. P. 302–311.

²⁷ Damman K., Voors A.A., Navis G. et al. Current and novel renal biomarkers in heart failure // Heart Fail. Rev. 2012. Vol. 17. № 2. P. 241–250.

²⁸ Рекомендации по ведению пациентов с острой сердечной недостаточностью на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи // www.hfrus.com/rekomendacii.

²⁹ Pascual-Figal D., Wachter R., Senni M. et al. Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan // ESC Heart Fail. 2018. Vol. 5. № 2. P. 327–336.

³⁰ Velazquez E.J., Morrow D.A., DeVore A.D. et al. Rationale and design of the comParIson Of sacubitril/valsartaN versus Enalapril on Effect on nt-pRo-bnp in patients stabilized from an acute Heart Failure episode (PIONEER-HF) trial // Am. Heart J. 2018. Vol. 198. P. 145–151.



Один из основных препаратов для лечения ХСН согласно национальным рекомендациям¹

Превосходит иАПФ* в снижении риска смерти и госпитализации^{2, 3}

Способствует повышению фракции выброса ЛЖ^{4, 5}

для пациентов с ХСН
с систолической дисфункцией ЛЖ

Юперлио® – основа жизнеспасающей терапии пациентов с ХСН^{1,2}



Оптимальный результат на целевой дозе 200 мг 2 р/сутки^{2,6}

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРЛИО®

Перед началом применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению. Валсартан + сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг. РВ №: ЛП-003532. **Показания к применению.** Хроническая сердечная недостаточность (II–IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяется в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и дозы.** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперлио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. *Рекомендуемая начальная доза препарата Юперлио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперлио следует увеличивать в два раза каждые 2–4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. *У пациентов, не получавших ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперлио следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3–4 недели). *Применение препарата Юперлио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. *Пожилые пациенты и пациенты старше 65 лет коррекции режима дозирования не требуются. *Препарат Юперлио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. *Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (рСКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. *Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд–Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд–Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юперлио не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд–Пью). *Способ применения: внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.** *Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. *Одновременное применение с иАПФ, а также период 36 часов после отмены иАПФ. *Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II. *Наследственный ангионевротический отек. *Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренной или тяжелой степенью нарушения функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). *Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд–Пью), билирубин широк и холестаза. *Препарат Юперлио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. *Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. *Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т. е. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания.** *Двойная выгода ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперлио не следует применять одновременно с другим иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперлио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены иАПФ. Применение иАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперлио. *При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретика, сопутствующей гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юперлио следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперлио следует проверить коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. *В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперлио. При применении препарата Юперлио у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. *Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперлио следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гиповолемический или диетический дефицит калия. *Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юперлио следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Посторонне назначать препарат Юперлио не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории. Т. е., они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты нефроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. *У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролировать функцию почек. *Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. *Следует информировать пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие.** Очень часто (> 10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1–9%): кашель, головкружение, почечная недостаточность, диарея, гипоталазмия, повышенная утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астеня, ортостатическая гипотензия, головкружение. Не часто (0,1–1%): ангионевротический отек, постуральная гипотензия. Частота неизвестна – гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, ангиошок). **Взаимодействие.** *Одновременное применение противоволокна: противоволокно одновременно применение препарата Юперлио с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <80 мл/мин/1,73 м² и не рекомендовано у других пациентов). Препарат Юперлио не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последнего дозы препарата Юперлио. *Одновременное применение не рекомендуется: АРА, одновременное применение препарата с алискиреном/противоволокном у пациентов с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). *Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперлио со статинами, sildenafilом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорка), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т. ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами ОАТР1В1, ОАТР1В3, ОАТ3 (например, ривастигмин, циклоспорином) или МР2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Юперлио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг, ООО «Новартис Фарма». **РАРАДИОН-НФ** – международное рандомизированное двойное слепое сравнительно-терапевтическое исследование в параллельных группах с активным контролем, медиана наблюдения 27 месяцев, пациенты с ХСН с ФВЛЖ <40%; n = 8442. **ХСН** – хроническая сердечная недостаточность; ЛЖ – левый желудочек; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; * В качестве иАПФ использовался эналаприл. 1. Клинические рекомендации ОССН – РК0 – RHMOT. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(56). DOI: 10.18087/cardio.2475. 2. McMurray J.J.V. et al. N Engl J Med 2014; 371:993–1004;16:817–25; 3. Packer M, et al. Circulation 2015;131:54–61. 4. Almfleth A, et al. Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(6):108–113. 5. Pandey A, et al. Can J Cardiol. 2017; 33(Suppl):161–162. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Юперлио®.



часов, отсутствие симптоматической гипотонии, увеличения дозы внутривенных диуретиков, вазодилататоров за предшествовавшие шесть часов, инотропных препаратов за предшествовавшие 24 часа. У большинства пациентов отмечался III ФК по NYHA. 52% больных не получали предшествующей терапии блокаторами РААС, 34% имели *de novo* сердечную недостаточность с низкой фракцией выброса. Первичная конечная точка исследования – усредненное по времени снижение уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) от исходного на четвертой и восьмой неделях лечения. Кроме того, была предусмотрена оценка критериев безопасности (ухудшение функции почек, гиперкалиемия, симптомная гипотония, ангионевротический отек)³⁰. Исследователи оценивали также параметры поисковой комбинированной клинической конечной точки исследования: смерть, повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности, необходимость имплантации поддерживающих устройств левого желудочка и попадание в лист ожидания трансплантации сердца³⁰. После стабилизации пациенты были рандомизированы в группы Юперии® и иАПФ (эналаприл), титрация обоих препаратов осуществлялась исходя из уровня САД³⁰.

Препарат Юперии® (валсартан + сакубитрил) продемонстрировал существенное преимущество в снижении уровня NT-proBNP уже на первой неделе терапии. По сравнению с эналаприлом на фоне терапии Юперии® через восемь недель отмечалось снижение относительного риска на 46% по поисковой комбинированной клинической конечной точке³⁰. Показано, что госпитальная ини-

циация Юперии® улучшает прогноз пациентов с ХСН в ранние сроки после госпитализации^{30, 31}. При этом переносимость терапии Юперии® сопоставима с таковой стандартной терапии³⁰.

Таким образом, оптимизация терапии в ранние сроки ОДСН приводит как к уменьшению уровня биомаркеров повреждения органов-мишеней, так и к улучшению клинических исходов. Результаты исследования PIONEER-HF свидетельствуют о преимуществе безотлагательного перевода пациентов, находящихся в условиях стационара по поводу ОДСН, на терапию Юперии® сразу после стабилизации гемодинамики, перевод данных пациентов уже на амбулаторном этапе не дает подобного результата³¹.

К аналогичному выводу пришли и российские эксперты. Учитывая преимущества Юперии® перед иАПФ у пациентов с ХСН с систолической дисфункцией, следует рассмотреть возможность инициации терапии после стабилизации гемодинамики. Перевод на Юперии® возможен в том случае, если у пациентов с САД > 100 мм рт. ст. отменены внутривенные диуретики или отсутствует необходимость в удвоении дозы пероральных диуретиков^{1, 28}.

Заключение

Препарат Юперии® (валсартан + сакубитрил) – первый представитель класса АРНИ³. Взаимодополняющие благоприятные эффекты сакубитрила и валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией обусловлены увеличением количества НУП, расщепляемых неприлизином, и одновременным подавлением валсартаном негативных эффектов АТ II. Клини-

В экспертном консенсусе Европейского общества кардиологов сказано, что инициация надмолекулярного комплекса «валсартан + сакубитрил» (Юперии®) предпочтительнее, чем иАПФ или АРА II, и может быть рекомендована пациентам, госпитализированным с сердечной недостаточностью *de novo* или ОДСН для снижения краткосрочных рисков неблагоприятных событий и упрощения ведения. Поскольку речь идет о пациентах высокого риска, нет необходимости определять уровень НУП³².

Подводя итог, профессор И.В. Жиров представил критерии готовности к выписке пациентов из стационара. Больные, госпитализированные с ОДСН, могут быть выписаны из стационара, если они гемодинамически стабильны, эводемичны, имеют стабильную функцию почек в течение по крайней мере 24 часов, получают постоянную пероральную терапию и обеспечены образовательными материалами и советами по самоконтролю¹⁶. При этом рациональное назначение больным ХСН постоянной пероральной терапии современными препаратами не только уменьшает симптомы заболевания, но и значительно улучшает прогноз.

ческие данные подтверждают, что применение надмолекулярного комплекса «валсартан + сакубитрил» у больных ХСН характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью^{10, 29- 31}. Согласно национальным руководствам, препарат может быть рекомендован в качестве эффективной замены иАПФ/АРА II при условии гемодинамической стабильности как в амбулаторных, так и стационарных условиях^{1, 28}. ☺

³¹ DeVore A.D. et al. Late Breaker ACC 2019. Новый Орлеан, США.

³² Seferovic P.M., Ponikowski P., Anker S.D. et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // Eur. J. Heart Fail. 2019. Vol. 21. № 10. P. 1169–1186.



I Всероссийская конференция ЧАЗОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

совместно с

VI ЕЖЕГОДНОЙ МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИЕЙ

«КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ
ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ»

ОРГАНИЗАТОРЫ



25 АПРЕЛЯ 2020
Москва

ПАРТНЕРЫ КОНФЕРЕНЦИИ



Российский
анти тромботический
форум



Липидология
от А до Я



Тагеровские
чтения



НИИ
пульмонологии



Форум
антикоагулянтной
терапии



Национальная ассоциация
специалистов по тромбозам,
клинической гемостазиологии
и гемореологии

**МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОСТЬ КОНФЕРЕНЦИИ ПОЗВОЛЯЕТ
ПАРАЛЛЕЛЬНО ПРОВЕСТИ НЕСКОЛЬКО ТЕМАТИЧЕСКИХ СЕКЦИЙ,
КОТОРЫЕ ВКЛЮЧАЮТ ТАКИЕ ОБОБЩЕННЫЕ ТЕМАТИКИ, КАК:**

- липидология
- острый коронарный синдром (ОКС)
- диабетология
- кардиопульмонология
- лабораторная медицина
- анти тромботическая терапия
- кардионеврология
- кардиоонкология
- аритмология
- артериальная гипертензия
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН)
- нефрология/ревматология
- рентгенхирургия
- КТ/МРТ/УЗИ визуализация в кардиологии
(от организаторов Тагеровских чтений)

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

inflammation.russia@mail.ru

РАБОТА С УЧАСТНИКАМИ

info@cardio-conference.ru

CARDIO-CONFERENCE.RU



Взаимозаменяемость лекарственных препаратов в кардиологии. Возможности дженериков

Инновационные лекарственные средства в силу высокой стоимости доступны далеко не всем слоям населения. Однако сегодня на фармацевтическом рынке появляется все больше качественных дженерических препаратов. На вопрос, насколько дженерики эквивалентны оригинальным лекарственным средствам, попытались ответить эксперты в ходе симпозиума, организованного в рамках Российского национального конгресса кардиологов.



Профессор, д.м.н.
С.Ю. Марцевич

Варсенале практического врача имеется большой набор лекарственных препаратов. Из них необходимо выбрать один для конкретного пациента. Однако, как отметил руководитель отдела профилактической фармакотерапии Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины, д.м.н., профессор Сергей Юрьевич МАРЦЕВИЧ, со временем набор лекарственных средств существенно меняется, равно как и подход к их выбору. Алгоритм выбора препарата следующий. Сначала выбирается группа препаратов, затем препарат внутри группы, его лекарственная форма. На последнем этапе решается вопрос об использовании оригинального препарата или дженерика. Какому препарату – оригинальному или дженерическому отдать предпочтение? Прежде чем ответить на этот вопрос, докладчик попытался разобраться, являются ли взаимозаменяемыми оригинальные препараты и их дженерики. Безусловно, речь идет о качественных препаратах-дженериках. Важно, чтобы врачи, выбирая лекарствен-

Насколько безопасны дженерики

ное средство, руководствовались доказательной базой его эффективности, если таковая существует. Как правило, оригинальный препарат инновационный. Он создается по оригинальной технологии, запатентованной компанией-разработчиком. Все крупные исследования влияния терапии на конечные точки проводятся именно с оригинальными лекарственными средствами. Дженерик считается копией оригинального препарата. Он выводится на фармацевтический рынок по истечении срока патентной защиты. В идеале дженерик должен обладать доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным лекарственным средством, однако сравнительные клинические испытания оригинальных препаратов и дженериков проводятся крайне редко. В основе оригинального препарата и его дженерика лежит одно и то же действующее вещество (МНН – международное непатентованное наименование). Помимо действующего вещества в состав лекарственного средства входит множество других компонентов – так называемые вспомогательные вещества, качество и параметры которых у оригинального препарата и его дженерика могут отличаться. Дженерик почти всегда значительно дешевле, но не всегда так же эффективен и безопасен, как оригинальный препарат. Не случайно Всемирная медицинская ассоциация (World Medical Association – WMA) еще в 2005 г. опубликовала документ, в котором акцентировала внимание

на возможных последствиях дженерической замены, связанных в первую очередь с терапевтическим эффектом и побочными реакциями. Следует отметить, что мнения экспертов об эффективности и безопасности дженериков расходятся. Одни считают, что зарегистрированные дженерики всегда терапевтически эквивалентны оригинальному препарату. Другие, прежде всего представители компаний – производителей оригинальных лекарственных средств, утверждают, что дженерики менее эффективны, чем оригинальные препараты. В России, как в свое время в США, приняты доказательства эквивалентности дженериков, нашедшие отражение в соответствующих нормативных документах. Они состоят из трех пунктов: сравнение фармацевтической эквивалентности (тесты на растворимость *in vitro*), сравнение фармакокинетической эквивалентности (изучение биоэквивалентности в когорте здоровых добровольцев) и соблюдение международного стандарта GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика). С точки зрения FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов), если дженерик зарегистрирован (имеются данные о его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности и процесс производства строго контролируемый), он терапевтически эквивалентен оригинальному препарату. Таким дженерикам в США присваивается категория А.



Сателлитный симпозиум компании «Канонфарма продакшн»

Кроме того, к условиям, необходимым для длительного применения дженерика в целях снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, относятся сохранение дженериком новизны после внедрения оригинального препарата и уверенность в полной эквивалентности дженерика оригинальному лекарственному средству. Между тем проблема полноценной эквивалентности дженерических препаратов оригинальным по-прежнему остается в поле зрения медицинской общественности. К сожалению, качественных исследований клинической эквивалентности оригинальных препаратов и дженериков немного. В свое время Национальное общество доказательной фармакотерапии систематизировало информацию о проводимых исследованиях, которые имели соответствующее качество прямого сравнения оригинальных препаратов и дженериков. Были разработаны критерии соответствия эффективности и безопасности оригинального препарата и дженерика. Далеко не все дженерики продемонстрировали полное соответствие оригинальным лекарственным средствам в отношении безопасности и эффективности¹. Безусловно, для практического врача в большей степени важна эффективность и безопасность не столько конкретного препарата, сколько комбинированной терапии в целом. Вместе с тем эффективность комбинированной терапии, основанной на оригинальных препаратах и дженериках, ранее не изучалась. В данном аспекте особый интерес представляют результаты исследования КАРДИОКАНОН, в котором сравнивали эффективность и безопасность двух вариантов комбинированной терапии, основанной на применении оригинальных препаратов и их дженериков у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС)². Это было многоцентровое открытое рандомизированное исследование, проведенное в двух параллельных группах

пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Перед исследователями стояла задача оценить эффективность и переносимость двух вариантов комбинированной терапии, сравнить изменение качества жизни пациентов по динамике приступов стенокардии и потребности в дополнительном приеме короткодействующих нитратов.

В исследовании участвовали 120 пациентов (93 мужчины и 27 женщин) в возрасте 40–72 лет. После рандомизации на две группы пациенты были сопоставимы по клиническим показателям. 59 пациентов первой группы получали терапию, основанную на оригинальных препаратах, 61 пациент второй – терапию, основанную на воспроизведенных препаратах компании «Канонфарма».

Почему в качестве спонсора данного исследования была выбрана компания «Канонфарма»? Дело в том, что на момент проведения исследования эта фармацевтическая компания выпускала практически все предусмотренные в клинических рекомендациях лекарственных препараты для лечения больных со стабильной ИБС. Кроме того, организаторы исследования могли ознакомиться с производством препаратов, сертификатами GMP и данными биоэквивалентности всех изучаемых препаратов.

Для выполнения поставленной задачи использовались лекарственные препараты, которые в соответствии с рекомендациями назначались пациентам с ИБС для улучшения прогноза основного заболевания, уменьшения клинических проявлений ИБС, повышения качества жизни.

В перечень препаратов клинического исследования вошли:

- ✓ триметазидин 35 мг (Предуктал МВ или Депренорм МВ);
- ✓ ацетилсалициловая кислота 100 мг (оригинал – Аспирин Кардио или дженерик КардиАСК);

- ✓ бисопролол 5 и 10 мг (Конкор или Арител);
- ✓ индапамид 1,5 мг (Арифон ретард или Индапамид ретард);
- ✓ амлодипин 5 и 10 мг (Норваск или Амлодипин);
- ✓ клопидогрел 75 мг (Плавикс или Клопидогрел-Канон);
- ✓ аторвастатин 10–40 мг (Липримар или Аторвастатин);
- ✓ эналаприл 10 и 20 мг (Ренитек или Эналаприл).

Продолжительность исследования составила 12 недель, визиты проводились каждые четыре недели с целью контроля за проводимой терапией.

Согласно полученным результатам, изменение клинической картины стенокардии имело положительную направленность в обеих группах. Проведенная комбинированная терапия позволила существенно уменьшить частоту приступов стенокардии напряжения и потребность в приеме нитроглицерина. Статистически достоверные различия между группами по данным показателям отсутствовали.

Целевые показатели систолического и диастолического артериального давления, а также частота сердечных сокращений были сопоставимы в обеих группах. Различия в степени выраженности антигипертензивного эффекта препаратов не выявлены ни на этапе плановых визитов, ни по окончании исследования.

Существенных различий между оригинальным препаратом и дженериком в эффективности снижения уровня общего холестерина и частоты достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности не зарегистрировано.

Безопасность терапии в обеих группах была сопоставимой. Достоверные отличия в динамике показателей глюкозы, билирубина, креатинина, аланиновой и аспарагиновой трансминаз, креатинфосфокиназы в группах не зафиксированы.

кардиология и ангиология

¹ www.cardiodrug.ru.

² Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Т. 8. № 2. С. 179–184.



Из исследования выбыли три пациента по причинам, напрямую не связанным с проводимым исследованием. Отсутствовали различия в частоте побочных явлений в группе оригинальных препаратов и группе дженериков производства ЗАО «Канонфарма продакшн». Частота назначения оригинальных препаратов и дженериков, общее количество назначенных препаратов и дозы оригинальных препаратов

и дженериков в конце исследования были практически одинаковыми. Оценка качества жизни по визуальной аналоговой шкале не выявила различий между исследуемыми препаратами. Исследователи провели сравнительную оценку стоимости лечения оригинальными и дженерическими препаратами. Показано преимущество дженериков перед оригинальными лекарственными средствами: средняя стоимость

30-дневной терапии оригинальными препаратами при ИБС составила 3000 руб., дженериками – 850 руб. В заключение профессор С.Ю. Марцевич подчеркнул, что качественные дженерики способны обеспечить соответствующую оригинальным препаратам клиническую эффективность, а также сходное изменение показателей качества жизни у пациентов с ИБС со стабильной стенокардией напряжения.



Профессор, д.м.н.
И.И. Резник

К вопросу о рациональном применении качественных дженериков

За период с 1994 г. в клиническую практику был внедрен целый ряд блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа (БРА), первыми из которых стали лозартан и валсартан. Позднее появились телмисартан, кандесартан, олмесартан, ирбесартан. Кандесартан отличается высоким сродством к АТ1 и медленной диссоциацией комплекса «кандесартан – рецептор». По словам профессора И.И. Резник, медленная диссоциация, высокое сродство к АТ1 способствуют повторному взаимодействию, пролонгированному либо необратимому антагонизму⁴. Именно за счет длительного и стабильного блокирующего действия обеспечивается значимая органопroteкция. В Российской Федерации лидирующую позицию среди факторов, способствующих развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), занимает артериальная гипертензия (АГ). При этом на первом этапе развивается ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ($\geq 50\%$), в генезе которой ведущую роль играют гипертрофия ЛЖ и диастолическая дисфункция, рассматриваемая сегодня как скрытый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Основной составляющей патогенетической терапии данной патологии является блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Однако все клинические исследования,

проведенные с 1999 по 2014 г. с ингибиторами АПФ (иАПФ) (PER-CHF), сартанами (I-PRESERVE, CHARM-Preserved), не показали способности этих препаратов влиять на прогноз у пациентов с СН с сохранной ФВЛЖ. Одна из причин неуспеха, как признается сегодня, незнание основных механизмов патогенеза этой формы сердечной недостаточности. В данном контексте лучший результат показал кандесартан, на фоне которого было выявлено значимое снижение количества госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН (исследование CHARM-Preserved). В рекомендациях по диагностике и лечению ХСН Европейского общества кардиологов 2016 г. указано, что терапия кандесартаном снижает частоту госпитализаций, связанных с прогрессированием ХСН. Отдельно подчеркивается, что у других сартанов, а также иАПФ не выявлен подобный эффект при ХСН с сохранной фракцией выброса. Такому показателю, как частота госпитализаций, придают большое значение в связи с четкой корреляцией с продолжительностью жизни. Как правило, число пациентов, у которых СН обусловлена преимущественно нарушением диастолической функции ЛЖ, увеличивается в старших возрастных группах, особенно у женщин. Типичный пациент с СН и сохранной ФВЛЖ – пожилая женщина с одышкой при физической нагрузке, несколькими сердечно-со-

Кардиологический портфель компании «Канонфарма продакшн» очень весомый и включает 26 наиболее востребованных лекарственных средств, среди которых Депренорм МВ 70 и 35 мг (триметазидин), Фозинал (фозиноприл), Ангиаканд (кандесартан), КардиАСК (ацетилсалициловая кислота). Профессор кафедры терапии Уральского государственного медицинского университета, д.м.н. Инна Ильинична РЕЗНИК остановилась на характеристиках и терапевтических возможностях препарата Ангиаканд. Ангиаканд (кандесартан), выпускаемый в дозах 8, 16 и 32 мг, является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II 1-го типа (АТ1-рецепторы). Помимо выраженного антигипертензивного действия препарат обеспечивает кардио-, васкуло- и нефропротекцию³. Важно, что Ангиаканд (кандесартан) полностью биоэквивалентен оригинальному препарату.

³ Руководство по кардиологии. Учебное пособие. М., 2009.

⁴ Gradman A.H. AT(1)-receptor blockers: differences that matter // J. Hum. Hypertens. 2002. Vol. 16. Suppl. 3. P. S9–S16.



КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

▶ **Депренорм® МВ**

(триметазидин)

Добавь энергию сердцу!

- Применяется один раз в сутки¹
- Снижает количество приступов стенокардии в 2 раза²
- Уменьшает потребность в нитратах²
- Повышает переносимость физической нагрузки²
- Уменьшает функциональный класс стенокардии²



Награжден премией
«Форсайт Здоровья»
в номинации
«Социально-значимый препарат»

▶ **Ангиаканд**

(кандесартан)

**Превосходит все сартаны по
длительности и силе
ангипертензивного эффекта^{3,4}**

- Снижает риск инсульта на 42%⁵
- Усиливает нефропротекцию⁶
- Уменьшает размеры атеросклеротического повреждения сосудов в комбинированной терапии⁷
- Замедляет развитие нарушений памяти⁵



▶ **Фозинап®**

(фозиноприл)

**Баланс эффективности и безопасности
у пожилых пациентов с АГ**

- Высокая органопротекция^{8,10}
- Двойной путь выведения^{9,10}
- Низкая частота возникновения кашля¹¹



1. Инструкция к применению Депренорм МВ70. 2. А.А. Силко, М.И. Панина Медицинский совет №19 2016. 3. Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. Molecular and Cellular Endocrinology. 2009; 302 (2): 237-57. 4. Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. Int. J. Clin. Pract. 2009; 63 (5): 766-75. 5. Исследование SCOPE J Hypertens. 2003 May; 21(5): 875-86. 6. Rossing K, Christensen P, Hansen B. et al. // Diabetes care. 2003; 26, 150-155. 7. Suzuki T. Coron. Artery Dis. 2011 22, P.33-35. 8. Руководство по кардиологии: учебное пособие в 3 т./под ред. Сторожакова Г.И., Горбаченкова А.А. – 2009. – Т.3. – С.12 с/Глава 6: и-АПФ 9. Отрокова Е.В. Фозиноприл в лечении и профилактике хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией: проблема оптимального выбора ингибитора ангиотензинпревращающего фермента // Фарматек. 2006. №20. С.28-32. 10. Инструкция по применению Эналаприл и Фозинап. 11. Низкий риск возникновения кашля в сравнении с другими и-АПФ-Spiral Bangalore, Brigham and Woman's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, Sunil Kumar, Franz H.Messler, St.Luke's Roosevelt Hospital, Columbia University College of Physicians & Surgeons, New York, USA



Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



судистыми и сопутствующими заболеваниями, а именно избыточным весом/ожирением (80%), метаболическим синдромом (85%), АГ (75%), сахарным диабетом 2-го типа (30–40%), хронической болезнью почек (40%). Каков клинический сценарий диастолической ХСН? Как правило, это пациент с неэффективно леченной гипертонией, сердечбиением, одышкой. У него редко определяются отеки, чаще наблюдается пастозность нижних конечностей, а также перебои в работе сердца, кашель. По данным российского исследования ЭПОХА-ХСН, таких пациентов около 80% среди всех с диагнозом ХСН⁵. Как все-таки добиться снижения смертности больных СН с сохранной ФВ? Анализ возможных причин недостаточной эффективности блокаторов РААС при СН с сохранной ФВ заставил задуматься о необходимости более «плотного» воздействия на все компоненты системы РААС у пациентов с реально существующей диастолической дисфункцией. Учитывая современные данные об «агрессии» альдостерона при АГ и диастолической ХСН, этого можно достичь за счет использования комбинации кандесартана и антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона.

Эффективность комбинации БРА (иАПФ) со спиронолактоном подтверждена в ходе проекта TOPCAT. Добавление спиронолактона 25–50 мг к базовой терапии иАПФ или БРА сопровождалось снижением первичной конечной точки, включая смертность, но лишь в тех центрах, где критерием включения служил повышенный уровень NT-proBNP (> 360 пг/мл). Эти центры располагались в основном в США, Канаде, Аргентине и Бразилии. Эффект от применения комбинированной терапии не отме-

чался в тех центрах и регионах, где NT-proBNP не был критерием включения (Россия, Грузия)⁶.

Таким образом, уровень NT-proBNP стал независимым предиктором эффективности терапии.

Следует обратить внимание еще на одну «победу» кандесартана. В исследовании PRADA (2016 г.), посвященном изучению вопросов первичной профилактики дисфункции ЛЖ, индуцированной антрациклиновыми производными в ходе химиотерапии онкологических пациентов, оценивали эффективность кандесартана и метопролола, кандесартана и плацебо, метопролола и плацебо, плацебо/плацебо. Кандесартан назначали в начальной дозе 8 мг (целевая – 32 мг), метопролол – в начальной дозе 25 мг (целевая – 100 мг). Результаты исследования показали значимое преимущество кандесартана перед метопрололом и плацебо независимо от возраста пациентов, наличия или отсутствия АГ и других факторов⁷.

У пациентов с ХСН с систолической дисфункцией препаратами первого ряда признаны иАПФ, одним из представителей которых является фозиноприл. Фозинап – препарат-дженерик

с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату. Он показан к применению при АГ и ХСН (в составе комбинированной терапии).

Фозинап (фозиноприл) характеризуется:

- двойным компенсаторным путем выведения (поэтому не требуется коррекция дозы у пожилых пациентов, у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью);
- высоким индексом липофильности, что позволяет эффективно ингибировать тканевую РААС, обеспечивая высокую органопroteкцию;
- меньшей частотой побочных эффектов, снижением частоты и степени тяжести кашля, вызванного другими иАПФ;
- доступной ценой.

Фозинап, отличающийся высокой кардиопротекцией, двойной элиминацией и низким риском развития кашля, может быть препаратом первого выбора у пожилых пациентов с АГ^{8,9}.

При АГ рекомендуемая начальная доза препарата Фозинап – 10 мг/сут, при ХСН – 5 мг один-два раза в сутки. Если начальная доза хорошо переносится, ее можно постепенно увеличивать с недельными интервалами. Максимальная доза – 40 мг/сут.

Заключение

Представленные докладчиками данные исследований о клинической эквивалентности выпускаемых ЗАО «Канонфарма продакшн» дженерических препаратов (помимо уже имеющих данных о биоэквивалентности) оригинальным лекарственным средством позволяют надеяться на равнозначную клиническую эффективность и безопасность при терапии пациентов с ши-

роким спектром сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Доказательства клинической эффективности, снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и хорошей переносимости дженерических препаратов кардиологического профиля при более низкой стоимости существенно расширяют возможности их применения в повседневной клинической практике. ◻

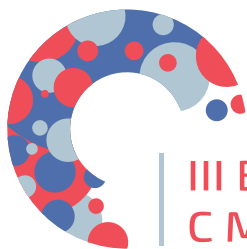
⁵ Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН // Журнал Сердечная недостаточность. 2006. Т. 7. № 1 (35). С. 4–7.

⁶ Vaduganathan M., Claggett B.L., Chatterjee N.A. et al. Sudden death in heart failure with preserved ejection fraction. A Competing risks analysis from the TOPCAT Trial // JACC Heart Failure. 2018. Vol. 6. № 8.

⁷ Gulati G., Heck S.L., Ree A.H. et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 21. P. 1671–1680.

⁸ Bart B.A., Ertl G., Held P. et al. Contemporary management of patients with left ventricular systolic dysfunction. Results from the Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors (SPICE) Registry // Eur. Heart J. 1999. Vol. 20. № 16. P. 1182–1190.

⁹ Cheung B.M., Lau C.P. Fosinopril reduces left ventricular mass in untreated hypertensive patients: a controlled trial // Br. J. Clin. Pharmacol. 1999. Vol. 47. № 2. P. 179–187.



10-13 мая 2020

Санкт-Петербург, PARK INN BY RADISSON ПРИБАЛТИЙСКАЯ

III ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ



ОРГАНИЗАТОРЫ



ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова
Минздрава России



Российская
ассоциация анестезиологов-
реаниматологов

ПРИ УЧАСТИИ



НИИ онкологии
им. Н.Н.Петрова
Минздрава России



Санкт-Петербургское
научно-практическое
общество анестезиологов
и реаниматологов



Российское общество
врачей скорой
медицинской помощи



Межрегиональная
общественная
организация
«Сепсис-форум»



Научное общество
«Клиническая
гемостазиология»



Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский университет

КЛЮЧЕВАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ КОНГРЕССА

Интенсивная терапия и анестезия у пациентов высокого риска

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Междисциплинарные проблемы организации и оказания помощи на догоспитальном и госпитальном этапах пациентам в критическом состоянии или с угрозой его развития
2. Анестезия и интенсивная терапия у взрослых и детей в периоперационном периоде
3. Интенсивная терапия у пациентов нехирургического профиля с органной дисфункцией
4. Предупреждение, диагностика и лечение осложнения и последствий интенсивной терапии и анестезии в ближайшем и отдаленном периодах
5. Новые медицинские технологии в анестезиологии и реаниматологии

КОНТАКТЫ:

Лилия Обухова
общая координация
конгресса

Тел.: +7 (495) 646-01-55,
доб. 140

Моб.: +7 (926) 918-96-80

E-mail: info@ccm-congress.ru

www.ccm-congress.ru



Влияние современного образа жизни на здоровье сердца. Реалии гиперсимпатикотонии

Гиперсимпатикотония – одна из основных причин развития артериальной гипертензии и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений. Обсуждению вопросов регуляции и контроля активации симпатической нервной системы был посвящен один из симпозиумов, состоявшихся в рамках Российского национального конгресса кардиологов. Ведущие российские и зарубежные эксперты обсудили современный подход к диагностике и коррекции гиперсимпатикотонии, проанализировали ее роль в патогенезе артериальной гипертензии и поражений сердца.



Профессор, д.м.н.
С.А. Бойцов

Симпозиум открыл генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» (НМИЦ) Минздрава России, член-корреспондент РАН, главный внештатный кардиолог Минздрава России Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов, д.м.н., профессор Сергей Анатольевич БОЙЦОВ. Он подчеркнул, что постоянная ак-

Видим ли мы проблему гиперсимпатикотонии? Воздействуем ли на нее в своей клинической практике?

тивация симпатической нервной системы (СНС) (или симпатическая гиперактивация) приводит к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и развитию ряда патологических процессов, в том числе метаболического и сердечно-сосудистого синдрома – ключевого элемента патофизиологического континуума, реализующегося через артериальную гипертензию, дислипидемию, атеросклероз^{1,2}.

Повышение симпатической активности характеризуется увеличением потребления кислорода, развитием желудочковых аритмий, сужением артериол и последующим каскадом таких неблагоприятных процессов, как повышение инсулинорезистентности, развитие ожирения и артериальной гипертензии (АГ). При повышении

ЧСС возрастает нагрузка на стенки артерий, вероятность развития апоптоза левого желудочка, коллагенового фиброза, происходит дисфункция эндотелия, повышается жесткость левого желудочка. В конечном итоге все эти процессы приводят к коронарным приступам, сердечной недостаточности и внезапной смерти^{3,4}.

Среди основных причин симпатической гиперактивации выделяют ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет (СД), гормональную патологию, нарушение барорефлекторного контроля, возраст, стресс, курение. Ожирение по центральному типу – один из ключевых элементов патофизиологического континуума, который в конечном итоге приводит к сердечно-сосудистым катастрофам. Это в значительной степени обусловлено тем, что адипоциты

¹ Grassi G. Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome // Hypertens. Res. 2006. Vol. 29. № 11. P. 839–847.

² Egan B.M., Basile J., Chilton R.J., Cohen J.D. Cardioprotection: the role of beta-blocker therapy // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2005. Vol. 7. № 7. P. 409–416.

³ Palatini P. Heart rate and the cardiometabolic risk // Curr. Hypertens. Rep. 2013. Vol. 15. № 3. P. 253–259.

⁴ Heusch G. Heart rate and heart failure. Not a simple relationship // Circ. J. 2011. Vol. 75. № 2. P. 229–236.



Сателлитный симпозиум компании «Мерк»

висцеральной локализации обладают высокой эндокринной и паракринной активностью. Как следствие, развиваются воспалительные реакции, в том числе со стороны эндотелия, вырабатывается большое количество сосудистых токсических адипокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 6), лептина, что приводит к дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности и высвобождению норадреналина. Таким образом, начинается активация СНС.

В свою очередь острый психологический стресс сопровождается повышением концентрации кортиколиберина. Это инициирует выработку эндотелина 1, клеточную адгезию и повышение концентрации гормона тревоги – кортизола. Кортизол способствует увеличению концентрации активных форм кислорода, глюкозы и свободных жирных кислот в крови. Вырабатываются провоспалительные цитокины. Так запускается каскад реакций: временная дисфункция эндотелия – снижение вазодилатации в ответ на химические и механические стимулы – участие в уменьшении перфузии и в итоге ишемия. При частом повторении ослабляется вазопротекция и возрастает риск ишемической болезни сердца (ИБС)⁵.

Связь между СД и симпатической гиперактивацией объясняется достаточно просто: увеличение инсулинорезистентности и концентрации инсулина способствует

выработке и высвобождению норадреналина. В результате повышается активность ренина плазмы, концентрация ангиотензина II, что провоцирует нарушение сердечного ритма, прежде всего желудочковых аритмий. У больных СД отмечается индуцированное стимуляцией бета-адренорецепторов повреждение миокарда, коронарных артерий, АГ, причем без снижения уровня артериального давления (АД) в ночные часы, повышение внутрисистолического давления с развитием нефропатии⁶. Еще одной причиной симпатической гиперактивации является курение. Никотин стимулирует ганглии СНС с высвобождением норадреналина, последующими естественными реакциями – вазоконстрикцией, повышением периферического сосудистого сопротивления, возрастанием ЧСС и повышением уровня АД⁷.

Таким образом, последствиями симпатической гиперактивации считаются повышение ЧСС, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вазоконстрикция, сосудистое ремоделирование, дисбаланс электролитов и снижение миокардиального резерва.

Как показали результаты клинических исследований, на фоне повышения ЧСС увеличивается риск смерти во всех возрастных группах. Так, по данным Фрамингемского исследования, за 36-летний период наблюдения 2037 мужчин с АГ частота наступления смерти от ИБС, сердечно-сосудистых заболеваний

и смертности от всех причин увеличивалась с ростом ЧСС⁸.

В другом масштабном исследовании с участием 19 386 пациентов показано, что повышение ЧСС связано с риском смерти у лиц младше 55 лет. Корреляция между ЧСС и смертностью особенно заметна при ЧСС более 80 уд/мин⁹.

В проспективном исследовании 7079 мужчин в возрасте 42–53 лет, за которыми наблюдали в среднем на протяжении 23 лет, предметом анализа были общая смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда со смертельным исходом и внезапная смерть. Анализ данных наблюдений продемонстрировал, что при ЧСС более 75 уд/мин возрастает риск внезапной смерти в 3,8 раза по сравнению с квинтилем наименьшей ЧСС¹⁰.

Результаты исследования Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) показали, что повышение ЧСС служит долгосрочным прогностическим фактором сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ. Относительно высокая исходная ЧСС, зарегистрированная во время визита к врачу, напрямую связана с худшим прогнозом общей, сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертности среди 2293 мужчин и женщин, принимавших плацебо. У пациентов с ЧСС более 79 уд/мин (высший квартиль) риск смерти был в 1,89 раза выше, чем у больных с ЧСС менее 79 уд/мин (95%-ный доверительный интервал 1,33–2,68)¹¹.

⁵ Poitras V.J., Pyke K.E. The impact of acute mental stress on vascular endothelial function: evidence, mechanisms and importance // Int. J. Psychophysiol. 2013. Vol. 88. № 2. P. 124–135.

⁶ Cruickshank J.M. Beta-blockers and diabetes: the bad guys come good // Cardiovasc. Drugs Ther. 2002. Vol. 16. № 5. P. 457–470.

⁷ Klein L.W., Pichard A.D., Holt J. et al. Effects of chronic tobacco smoking on the coronary circulation // J. Am. Coll. Cardiol. 1983. Vol. 1. № 2. Pt. 1. P. 421–426.

⁸ Gillman M.W., Kannel W.B., Belanger A., D'Agostino R.B. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study // Am. Heart J. 1993. Vol. 125. № 4. P. 1148–1154.

⁹ Benetos A., Rudnichi A., Thomas F. et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure // Hypertension. 1999. Vol. 33. № 1. P. 44–52.

¹⁰ Jouven X., Zureik M., Desnos M. et al. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men // Cardiovasc. Res. 2001. Vol. 50. № 2. P. 373–378.

¹¹ Palatini P., Thijs L., Staessen J.A. et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. № 20. P. 2313–2321.



Предиктивное значение ЧСС в отношении исходов сердечно-сосудистых событий подтверждено результатами многоцентрового исследования VALUE, в рамках которого в течение пяти лет проводили мониторинг АД у больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском. Исследователи установили, что наибольшее прогностическое значение исходов сердечно-сосудистых событий имеет не только уровень АД, но и высокая ЧСС¹². Как известно, пациенты с СД относятся к группе высокого риска сердечно-сосудистых событий. В исследованиях выявлена связь между ЧСС и повышенным риском смерти и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД. Среди больных с ЧСС свыше 75 уд/мин смертность от сердечно-сосудистых причин возрастает фактически в два раза по сравнению с пациентами, у которых ЧСС менее 75 уд/мин¹³.

В российском эпидемиологическом исследовании анализировали негативное влияние повышенной ЧСС на смертность. Показано, что в отличие от лиц с ЧСС менее 60 уд/мин у пациентов с ЧСС более 80 уд/мин достоверно выше риск смерти от всех причин. Кроме того, пациенты с ЧСС более 80 уд/мин живут на семь лет меньше, чем лица с ЧСС менее 60 уд/мин¹⁴.

Как оценить нейрогуморальную активность? Среди методов оценки гиперсимпатикотонии динамика показателей ЧСС считается самой простой и понятной. Кроме того, используют анализ variability сердечного ритма,

функциональные пробы, оценку содержания норадреналина в синапсах и микронейрографию.

В свою очередь анализ variability сердечного ритма включает оценку баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Анализ изменчивости сердечного ритма отражает состояние регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции и степень влияния на работу сердца вегетативной нервной системы. Снижение эффективности контроля вегетативной нервной системы над ЧСС и ритмом сердца служит важным и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений¹⁵. Для анализа variability сердечного ритма еще в 1966 г. профессором Р.М. Баевским был предложен метод оценки так называемого индекса напряжения, или индекса напряженности. Он рассчитывается по электрокардиограмме с помощью специальной формулы. По формуле Баевского оценивали степень выраженности индекса напряженности (нормотония, ваготония, симпатикотония, гиперсимпатикотония). Однако этот метод может быть рекомендован для контроля динамики состояния конкретного пациента только на сравнительно коротком промежутке наблюдения.

Для оценки нейрогуморальной активности используют функциональные пробы. Показательными, хотя достаточно сложными методами оценки спонтанного барорефлекса являются:

- ✓ метод последовательностей (BRSseq), основанный на последовательно измеренных спонтанных колебаниях АД параллельно с изменением RR-интервалов;
- ✓ метод, основанный на оценке серии интервалов RR и систолического АД (САД) по фазе выпрямления усредненного сигнала (BRSprsa).

На сегодняшний день точным методом оценки симпатической активности считается определение содержания норадреналина в синапсах. Это радиоизотопный метод, основанный на количественном определении уровня норадреналина в синаптических окончаниях.

Модуляция активности СНС – важная цель медикаментозной терапии. Но препараты различных классов по-разному влияют на СНС. Так, симпатолитики центрального действия, альфа-адреноблокаторы демонстрируют выраженное снижение активности СНС. Активность СНС снижают ингибиторы альдостерона. Бета-адреноблокаторы (БАБ) не только снижают активность периферической СНС, но и способствуют выраженному снижению активности СНС сердца. С тиазидными диуретиками ассоциируется негативное выраженное повышение активности периферической нервной системы, с антагонистами кальция короткого действия – выраженное повышение активности периферической нервной системы и активности СНС сердца. Антагонисты кальция длительного действия могут снижать активность периферической СНС, но повышать активность СНС сердца¹⁶.

¹² Julius S., Palatini P., Kjeldsen S.E. et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension // Am. J. Cardiol. 2012. Vol. 109. № 5. P. 685–692.

¹³ Linnemann B., Janka H.U. Prolonged QTc interval and elevated heart rate identify the type 2 diabetic patient at high risk for cardiovascular death. The Bremen Diabetes Study // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2003. Vol. 111. № 4. P. 215–222.

¹⁴ Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования // Кардиология. 2005. № 10. С. 45–50.

¹⁵ Tsuji H., Larson M.G., Venditti F.J. et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study // Circulation. 1996. Vol. 94. № 11. P. 2850–2855.

¹⁶ Heusser K., Vitkovsky J., Raasch W. et al. Elevation of sympathetic activity by eprosartan in young male subjects // Am. J. Hypertens. 2003. Vol. 16. № 8. P. 658–664.



Сателлитный симпозиум компании «Мерк»

По мнению экспертов Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), применение БАБ целесообразно на любом этапе лечения АГ при наличии специфических показаний к их назначению (например, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия,

перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, беременность).

Профессор С.А. Бойцов еще раз подчеркнул важность своевременной оценки ЧСС у больных АГ как прогностического фактора риска развития сердечно-сосудистых событий. Он также отметил, что нельзя недооценивать проблему ожирения в нашей стране. Ожи-

рение связано с активацией СНС, повышением уровня АД и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому важно соблюдать гипокалорийную диету, увеличивать физические и аэробные нагрузки. Такие мероприятия способствуют снижению массы тела и позитивно отражаются на изменениях на кардиоинтервалограмме.

Гиперсимпатикотония у пациента с АГ и ИБС. Как это влияет на выбор терапии?

Как отметил доктор медицины, член Американской коллегии кардиологов, член Американского сообщества кардиологов, член ESC, профессор Сверре Е. ЧЕЛДСЕН (отделение кардиологии Университетской клиники Осло, Норвегия, отделение сердечно-сосудистой медицины Мичиганского университета, Энн Арбор, США), в последние десятилетия оценке активности СНС было посвящено много исследований. Определение уровня норадреналина является одним из методов оценки активности СНС. В Норвегии исследования начинали с измерения катехоламинов (норадреналин и адреналин) в плазме крови. В одном из исследований ученые измеряли катехоламины и ЧСС, изучали влияние психического стресса на вязкость цельной крови и АД, а также взаимосвязи с активностью вегетативной нервной системы у молодых мужчин с пограничным состоянием. Полученные данные продемонстрировали наличие корреляции между ЧСС и уровнями норадреналина и адреналина в артериальной крови¹⁷.

Методика измерения мышечной симпатической нервной активности, впервые примененная

в Швеции в 1970-х гг., до сих пор используется в микронейрографии. Данные исследований показывают, что ЧСС можно рассматривать как маркер гиперсимпатикотонии. В исследовании у 243 пациентов в течение десяти минут в положении лежа на спине измеряли среднее АД, ЧСС (электрокардиограмма), а также уровень норадреналина в венозной плазме и активность симпатического нерва эфферентной постганглионарной мышцы с помощью микронейрографии. В основной группе ЧСС коррелировала как с норадреналином плазмы ($r = 0,32$; $p < 0,0001$), так и с активностью симпатического нерва мышц ($r = 0,38$; $p < 0,0001$). Эти данные свидетельствуют о том, что ЧСС можно рассматривать как маркер для оценки симпатической активности у пациентов с АГ и контроля у нормотензивных пациентов¹⁸.

По словам докладчика, еще около 50 лет назад его учитель Стив Джулиус провел исследование с участием пациентов с пограничной АГ. В контрольную группу были включены лица с нормальным уровнем АД. Всем участникам исследования измеряли ЧСС и определяли сердечный индекс



Профессор, д.м.н.
Сверре Е. Челдсен

в покое, после приема пропранолола, затем после использования атропина. После введения атропина сердечный индекс полностью нормализовался при повышенной ЧСС (по сравнению с нормотензивными лицами). Соответственно наблюдался эффект гиперсимпатикотонии. В исследовании было показано, что нарушение баланса вегетативной нервной системы повышает ЧСС при нейрогенной прегипертензии¹⁹.

В связи с этим интерес вызывают результаты многоцентрового проспективного исследования LIFE, опубликованные Американской кардиологической ассоциацией. В исследовании участвовали пациенты с САД 160–200 мм рт. ст., диастолическим АД (ДАД) 95–115 мм рт. ст. и электрокардиографическими (ЭКГ) признака-

¹⁷ Reims H.M., Sevre K., Høiegggen A. et al. Blood viscosity: effects of mental stress and relations to autonomic nervous system function and insulin sensitivity // Blood Press. 2005. Vol. 14. № 3. P. 159–169.

¹⁸ Grassi G., Vailati S., Bertinieri G. et al. Heart rate as marker of sympathetic activity // J. Hypertens. 1998. Vol. 16. № 11. P. 1635–1639.

¹⁹ Julius S., Pascual A.V., London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension // Circulation. 1971. Vol. 44. № 3. P. 413–418.



ми гипертрофии левого желудочка²⁰. Продemonстрирована связь изменения ЧСС с частотой фибрилляции предсердий у пациентов с АГ. Доказано, что вероятность фибрилляции предсердий повышается практически в два раза при ЧСС более 84 уд/мин.

В другом исследовании также изучали связь общей и сердечно-сосудистой смертности с изменением ЧСС у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка. Наблюдатели отметили, что риск сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов старше 55 лет с АГ и гипертрофией левого желудочка существенно увеличивается при ЧСС выше 84 уд/мин²¹.

В последующем исследовании изучали влияние изменения ЧСС во время лечения АГ на частоту развития сердечной недостаточности. По данным исследования, более высокая ЧСС в ходе лечения предсказывает больший риск возникновения сердечной недостаточности во время антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка²².

Прогностическое влияние ЧСС при АГ наглядно демонстрируют результаты исследования VALUE. В нем участвовали свыше 15 000 пациентов старше 50 лет с АГ и высоким риском коронарных осложнений. Среди факторов риска были СД, курение, повышенный уровень холестерина, креатинина, гипертрофия левого

желудочка (электрокардиограмма), протеинурия. У больных АГ выявлены сопутствующие заболевания: ИБС, инсульт, поражение периферических артерий и гипертрофия левого желудочка с депрессией сегмента ST²³.

Первичной точкой исследования было время до развития первого сердечно-сосудистого события (внезапная сердечная смерть, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, необходимость выполнения неотложных вмешательств для предотвращения развития инфаркта миокарда, смерть от сердечной недостаточности), вторичными – развитие фатальных и нефатальных инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и инсульта. Кроме того, исследователи анализировали смертность от всех причин. У пациентов с ЧСС \geq 84 уд/мин вероятность достижения конечной точки в течение пятилетнего периода наблюдения существенно повышалась по сравнению с пациентами, у которых ЧСС была ниже. Риск развития сердечной недостаточности и смертность от всех причин были выше в группе пациентов с повышенными показателями ЧСС. При этом риск достижения первичной конечной точки (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и гибель) у больных с контролируемым АД (и соответственно с контролируемой ЧСС) был на 53% ниже, чем у пациентов с неконтролируемым АД¹².

Как известно, увеличение вариабельности сердечных сокращений ассоциируется с лучшим прогнозом при сердечно-сосудистых заболеваниях. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CIBIS II были включены пациенты с хронической сердечной недостаточностью. Задача исследования заключалась в оценке влияния БАБ биспролола, добавленного к стандартной терапии, на смертность от всех причин в течение длительного периода наблюдения. Полученные данные продемонстрировали снижение смертности от всех причин на фоне терапии биспрололом на 34%²⁴.

В исследовании MAPHY 3234 мужчины в возрасте 40–64 лет были рандомизированы для получения метопролола (БАБ) или тиазидного диуретика. Результаты исследования доказали преимущество терапии метопрололом. Общая летальность и летальность от коронарных осложнений были достоверно ниже у больных, получавших метопролол^{25,26}.

Применение БАБ – наиболее обоснованный выбор для снижения коронарного риска не только при АГ, но и для профилактики сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда. Еще в исследованиях 1980-х гг. было показано, что у пациентов после инфаркта миокарда выживаемость связана со снижением ЧСС при приеме БАБ²⁷.

²⁰ Okin P.M., Wachtell K., Kjeldsen S.E. et al. Incidence of atrial fibrillation in relation to changing heart rate over time in hypertensive patients: the LIFE study // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2008. Vol. 1. № 5. P. 337–343.

²¹ Okin P.M., Kjeldsen S.E., Julius S. et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. № 18. P. 2271–2279.

²² Okin P.M., Kjeldsen S.E., Julius S. et al. Effect of changing heart rate during treatment of hypertension on incidence of heart failure // *Am. J. Cardiol.* 2012. Vol. 109. № 5. P. 699–704.

²³ Kjeldsen S.E., Julius S., Brunner H. et al. Characteristics of 15,314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE trial. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation // *Blood Press.* 2001. Vol. 10. № 2. P. 83–91.

²⁴ The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet.* 1999. Vol. 353. № 9146. P. 9–13.

²⁵ Olsson G., Tuomilehto J., Berglund G. et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY Study // *Am. J. Hypertens.* 1991. Vol. 4. № 2. Pt. 1. P. 151–158.

²⁶ Wikstrand J., Warnold I., Olsson G. et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study // *JAMA.* 1988. Vol. 259. № 13. P. 1976–1982.

²⁷ Kjekshus J.K. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials // *Am. J. Cardiol.* 1986. Vol. 57. № 12. P. 43F–49F.



Сателлитный симпозиум компании «Мерк»

Итак, накопленные данные доказывают, что гиперсимпатикотония и повышенная ЧСС влияют на сердечно-сосудистый континуум, который представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе под воздействием факторов риска. БАБ оказывают эффект на различных этапах развития сердечно-сосудистой патологии. Препараты этой группы позволяют предотвратить инфаркт и гипертрофию левого желудочка у пациентов с АГ. Но если развивается инфаркт или гипертрофия левого желудочка, БАБ предупреждают развитие систолической и, возможно, диастолической дисфункции и, как следствие, сердечную недостаточность. Доказана роль БАБ в увеличении выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью²⁸. Бисопролол – селективный бета-1-адреноблокатор, который показан для лечения пациентов с АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточностью²⁹. Данные исследований и реальной клинической практики свидетельствуют об эффективности

комбинированной терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ученые изучали эффективность комбинации дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина и бисопролола. Амлодипин характеризуется благоприятным фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствами. Взаимодополняющий механизм действия активных веществ препаратов амлодипина и бисопролола обеспечивает антигипертензивный, вазоселективный и кардиопротективный эффекты. Добавление бисопролола к амлодипину способствует быстрому и устойчивому снижению уровня АД у пациентов с АГ. Комбинация препаратов обеспечивает контроль АД и снижение ЧСС³⁰. Доказано преимущество фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов в долгосрочном улучшении контроля АД. В исследовании с участием более 10 000 пациентов с АГ назначали терапию амлодипином и бисопрололом в виде свободной комбинации препаратов (отдельных таблеток). Исследователи отметили недостаточный контроль АД

на фоне приема свободной комбинации препаратов. Средние показатели АД составили 147,3/87,9 мм рт. ст. Через шесть месяцев пациентов перевели на фиксированную комбинацию амлодипина и бисопролола. Был зарегистрирован хороший контроль над АД – в среднем 130,9/79,1 мм рт. ст. Результаты исследования продемонстрировали преимущество фиксированной комбинации «бисопролол + амлодипин» с точки зрения приверженности больных АГ лечению и связанного с этим улучшения контроля ранее повышенного уровня АД. 98% пациентов показали хорошую или превосходную приверженность лечению, что сопровождалось улучшением уровня САД и ДАД, снижением пульсового давления и ЧСС. Это дает веские основания говорить о влиянии приверженности лечению на исходы, связанные с эффективностью³¹.

В заключение профессор Сверре Е. Челдсен отметил необходимость широкого использования рациональных фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов у больных АГ.

Особое место бета-блокаторов в терапии пациентов с АГ

Руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор Юрий Александрович КАРПОВ в начале своего выступления подчеркнул, что БАБ уже много десятилетий являются эффективным инструментом в арсенале кардиологов и врачей других специальностей. Примерно с 1980-х гг. бета-блокаторы с ус-

пехом используются в качестве препаратов первой линии у пациентов с АГ.

В рекомендациях ESH/ESC 2013 г. по ведению больных АГ сказано, что диуретики, БАБ, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) подходят для стартовой и поддер-



Профессор, д.м.н.
Ю.А. Карпов

²⁸ Vasan R.S., Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview // Arch. Intern. Med. 1996. Vol. 156. № 16. P. 1789–1796.

²⁹ Smith C., Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors // Cardiovasc. Drugs Ther. 1999. Vol. 13. № 2. P. 123–126.

³⁰ Shirure P.A., Tadvi N.A., Bajait C.S. et al. Comparative effect of fixed dose combination of Amlodipine + Bisoprolol versus Amlodipine and Bisoprolol alone on blood pressure in stage-2 essential hypertensive patients // Int. J. Med. Res. Health Sci. 2012. Vol. 1. № 1. P. 13–19.

³¹ Hostalek U., Czarnecka D., Koch E.M. Treatment of hypertensive patients with a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine: results of a cohort study with more than 10,000 patients // Cardiol. Ther. 2015. Vol. 4. № 2. P. 179–190.



живающей антигипертензивной терапии в монорежиме или комбинациях друг с другом (класс рекомендаций I, уровень доказательности A)³².

Длительное время БАБ рекомендовались в качестве начальной терапии и ее продолжения во всех руководствах. Позже в некоторых из них (США, Великобритания) БАБ были изъяты из первой линии и рекомендованы для использования при специальных показаниях (ИБС). В 2018 г. были опубликованы новые рекомендации ESH/ESC по лечению АГ, ключевым положением которых стала необходимость улучшения контроля АД. В современных рекомендациях сохраняется подход к определению факторов сердечно-сосудистого риска (мужской пол, возраст, курение, СД, ожирение, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, ранняя менопауза, малоподвижный образ жизни, психосоциальные и экономические факторы). К факторам, влияющим на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с АГ, добавлены уровень мочевого кислоты, ранний дебют АГ у родителей или других родственников, ЧСС в покое ≥ 80 уд/мин.

Особую роль в снижении сердечно-сосудистого риска играет эффективный контроль АД. Критерием АГ, по данным клинического измерения АД, остался уровень ≥ 140 мм рт. ст. для САД и ≥ 90 мм рт. ст. – для ДАД. Европейские эксперты обозначают в качестве первичной цели достижение целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. у всех пациентов. Что касается алгоритма медикаментозной терапии неосложнен-

ной АГ, лечение рекомендует-ся начинать с комбинации двух препаратов. Предпочтение отдается фиксированным комбинациям. Исключение составляют ослабленные пожилые пациенты с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем АД менее 150 мм рт. ст. Начальная терапия может состоять из ингибитора АПФ или БРА и антагониста кальция или диуретика. Может использоваться тройная комбинация – ингибитор АПФ или БРА + антагонист кальция + диуретик. При резистентной АГ возможно применение тройной комбинации и спиронолактона или другого диуретика, альфа-блокатора или БАБ. Следует учесть, что в рекомендациях БАБ не уходят на второй план, эксперты рекомендуют рассматривать их назначение на любом этапе терапии при наличии особых показаний (хроническая сердечная недостаточность, ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование).

По мнению европейских экспертов, среди всех антигипертензивных препаратов ингибиторы АПФ, БРА, БАБ, антагонисты кальция, диуретики (тиазидные и тиазидоподобные, такие как хлорталидон или индапамид) эффективно снижают уровень АД и сердечно-сосудистые события. Они показаны как базисные антигипертензивные терапевтические стратегии.

По данным многочисленных исследований, одной из эффективных рациональных комбинаций при АГ является комбинация БАБ и диуретиков.

В ряде исследований изучали влияние антигипертензивной тера-

пии БАБ у пациентов с АГ на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Как известно, АГ значительно увеличивает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при СД 2-го типа. В рамках британского проспективного многоцентрового рандомизированного исследования СД UKPDS оценивали влияние контроля уровня АД на развитие осложнений СД 2-го типа. В качестве антигипертензивной терапии использовали ингибитор АПФ и БАБ. Оказалось, что риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получавших БАБ, был существенно ниже по сравнению с пациентами, применявшими ингибитор АПФ³³.

В исследовании INVEST сравнивали показатели заболеваемости и смертности у больных с сочетанием АГ и ИБС на фоне двух стратегий лечения: БАБ (атенолол) + диуретик и блокатор кальциевых каналов (верапамил) + ингибитор АПФ. Как уже отмечалось, у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями стратегия терапии, приводящая к снижению ЧСС, дает лучшие результаты. По данным исследования, при сравнимом уровне контроля АД терапия верапамилом снижала ЧСС в меньшей степени, чем терапия атенололом³⁴.

Обобщенный анализ рандомизированных исследований антигипертензивной терапии продемонстрировал сходную эффективность всех основных пяти классов антигипертензивных препаратов. По сравнению с плацебо антигипертензивные препараты обеспечивают контроль АД и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, в том

³² Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2013. Vol. 31. № 7. P. 1281–1357.

³³ Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 15. P. 1565–1576.

³⁴ Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // JAMA. 2003. Vol. 290. № 21. P. 2805–2816.



Сателлитный симпозиум компании «Мерк»

числе смертельных исходов³⁵. При этом главными конечными точками, оцениваемыми в ходе клинических исследований антигипертензивной терапии, являются риски церебральных и коронарных катастроф, которые впоследствии могут привести к сердечно-сосудистой смерти.

По данным исследований, БАБ в профилактике инсульта достоверно не отличаются от ингибиторов АПФ, БРА и диуретиков³⁶.

В рекомендациях 2018 г. по АГ особый акцент сделан на обосновании применения комбинированной терапии в зависимости от оценки исходов. Эксперты отметили, что все комбинации использовались у большей или меньшей части пациентов, при этом значительных отличий в отношении пользы препаратов не зарегистрировано. Однако в отдельных исследованиях отмечались преимущества препаратов того или иного класса, в частности комбинаций БРА и диуретиков или антагонистов кальция и ингибиторов АПФ, по сравнению с комбинацией БАБ и диуретиков. В большинстве других исследований применение БАБ с последующим применением диуретиков или наоборот не сопровождалось значительным изменением риска в отношении любого исхода со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с другими комбинациями.

По данным метаанализа, на фоне применения некоторых препаратов имеют место различия по конкретным исходам. Например, менее выраженное снижение риска инсульта на фоне применения БАБ и ингибиторов АПФ

и менее выраженная профилактика сердечной недостаточности при использовании антагонистов кальция. Несмотря на выявление в ряде исследований специфических различий по исходам между некоторыми препаратами, в целом все основные исходы в отношении сердечно-сосудистой системы и смертности схожи. При этом стартовая терапия проводится препаратами пяти основных классов. В основе лечения не может лежать профилактика определенного явления, обусловленного конкретной причиной, поскольку неизвестно, какое явление может развиваться у пациента. Целью терапии должна быть профилактика сердечно-сосудистых нарушений в целом³⁷.

Комбинированные препараты, в состав которых входят БАБ, доказали эффективность у пациентов разных групп. Безусловно, при назначении любого класса препаратов надо учитывать наличие абсолютных и относительных про-

тивопоказаний. Поэтому в ряде ситуаций предпочтение следует отдавать определенным препаратам³⁸.

Современная стратегия лекарственной терапии больных АГ и ИБС включает БАБ в комбинации с ингибиторами АПФ или БРА или антагонистами кальция на всех этапах лечения. Стартовая терапия при АГ и фибрилляции предсердий также подразумевает использование двойной комбинации ингибитора АПФ или БРА + БАБ либо недигидропиридинового антагониста кальция, БАБ и антагониста кальция. На втором этапе лечения применяют тройную комбинацию с добавлением БАБ. У пациентов с сердечной недостаточностью БАБ являются основополагающими препаратами наряду с препаратами, блокирующими РААС.

Подводя итог, профессор Ю.А. Карпов еще раз подчеркнул, что препараты класса БАБ остаются препаратами первой линии в лечении АГ.

Заключение

Повышенная частота сердечных сокращений как маркер гиперсимпатикотонии является значимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин. Бета-адреноблокаторы, эталонным представителем которых считается биспролол, надежно контролируют ЧСС и воздействуют на гиперсимпатикотонию, уменьшая риск развития тяжелых осложнений и улучшая прогноз жизни в целом. Биспролол, будучи селективным бета-1-блокатором, обла-

дает выраженными кардиопротективными свойствами. Он показан для лечения артериальной гипертензии, особенно при наличии гиперсимпатикотонии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. Преимущества биспролола делают его привлекательным для использования в комбинации с блокаторами кальциевых каналов, у пациентов со стенокардией, ИБС, хронической сердечной недостаточностью, а также у женщин, планирующих беременность. ☺

³⁵ Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials // BMJ. 2003. Vol. 326. № 7404. P. 1427.

³⁶ Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. 2009. Vol. 338. ID b1665.

³⁷ Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // J. Hypertens. 2018. Vol. 36. № 10. P. 1953–2041.

³⁸ Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 33. P. 3021–3104.



Прямые пероральные антикоагулянты в кардиологии: инновация или стандарт лечения?

В ходе симпозиума ведущие российские специалисты в области неврологии и кардиологии обсудили междисциплинарные подходы к назначению антикоагулянтной терапии пациентам кардиологического профиля. Эксперты рассмотрели особенности применения прямых пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий, хронической болезни почек, остром коронарном синдроме, а также в целях профилактики кардиоэмболического инсульта.



Д.м.н.
О.И. Виноградов

Заведующий кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Олег Иванович ВИНОГРАДОВ рассмотрел вопросы антикоагулянтной терапии с точки зрения врача-невролога.

В медицинской практике распространён миф о том, что неврологи не должны назначать антикоагулянты. При этом сами неврологи активно поддерживают этот миф и направляют пациентов после ишемического инсульта, с фибрилляцией предсердий (ФП) на консультацию к кардиологу для назначения антикоагулянтной терапии. В России ежегодно увеличивается процент пациентов, получающих оральные антикоа-

Развенчание мифов об антикоагулянтной терапии

гулянты (ОАК). Но в большинстве случаев эти препараты назначают кардиологи и терапевты.

В английском десятилетнем исследовании частоты госпитализаций, обусловленных кардиоэмболическим инсультом при ФП, и ее связи с использованием ОАК по мере увеличения назначения новых ОАК (НОАК) по поводу ФП снижалось число ишемических инсультов¹.

Риск инсульта значительно повышается после верификации ФП. Установлено, что у 37% больных первым клиническим проявлением ФП был ишемический инсульт². Таким пациентам нельзя откладывать назначение НОАК, поскольку высока вероятность повторного инсульта.

Согласно приказу Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения», мероприятия по предупреждению развития повторного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) проводятся не позднее трех суток с момента его развития и предполагают использование медикаментозных методов. Эти методы применяются и после за-

вершения оказания медицинской помощи в стационаре, когда пациент поступает под наблюдение медицинских работников, оказывающих первичную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях. Из сказанного следует, что назначать антикоагулянтную терапию обязан врач, оказывающий пациенту с ФП первичную медицинскую помощь.

В Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова разработан протокол назначения антитромботической терапии пациентам с ФП и трепетанием предсердий. Фибрилляция и трепетание предсердий диагностируются по данным электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях или холтеровского мониторирования ЭКГ. Электрокардиографическими критериями ФП служат абсолютно нерегулярные интервалы RR и отсутствие зубцов P.

При поступлении в любое отделение центра протокол ведения пациента с ФП подразумевает определенный алгоритм действий: верификацию риска инсульта, оценку риска развития системных тромбоемболий по шкале CHA₂DS₂-VASc, выявление факторов риска кровотечений, выбор оптимального антикоагулянта.

¹ Cowan J.C., Wu J., Hall M. et al. A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 32. P. 2975–2983.

² Son M.K., Lim N.K., Kim H.W., Park H.Y. Risk of ischemic stroke after atrial fibrillation diagnosis: A national sample cohort // PLoS One. 2017. Vol. 12. № 6. P. e0179687.

Второй миф: пожилым пациентам лучше не назначать НОАК.

В соответствии с классификацией возрастов Всемирной организации здравоохранения, к таким больным относятся лица в возрасте 60–74 лет.

Результаты масштабного исследования с участием 23 356 пациентов в возрасте 80–100 лет показали, что назначение ОАК в этой возрастной группе приводит к достоверному снижению числа ишемических и геморрагических инсультов, а также не способствует увеличению частоты больших кровотечений. Кроме того, на фоне применения ОАК у пациентов старше 80 лет с ФП в два раза снижается риск смерти³.

По данным субанализов клинических исследований, у больных в возрасте старше 75 лет терапия НОАК апиксабаном не только эффективнее таковой варфарина, но и безопаснее в отношении развития больших кровотечений. Показаны преимущества НОАК у пациентов пожилого возраста^{4–6}.

В ретроспективном когортном исследовании, в котором оценивали риск инсульта, кровотечения и смерти у 448 944 пожилых пациентов с неклапанной ФП, получавших ОАК (дабигатран, ривароксабан или апиксабан) или варфарин, апиксабан продемонстрировал значительное преимущество перед другими препаратами в снижении риска больших внечерепных кровотечений: их количество при

использовании апиксабана было минимальным⁷.

Третий миф гласит о том, что сниженные дозы антикоагулянтов более эффективны и безопасны.

В исследовании ORBIT-AF II оценивали частоту назначения и эффективность сниженных доз НОАК у пациентов с ФП⁸. Установлено, что стандартные дозы НОАК в большинстве случаев назначают по показаниям, сниженные – не по показаниям. При этом уменьшение дозы приводит к повышению риска летального исхода, но не влияет на снижение риска осложнений в виде кровотечений. Получается, что уменьшение дозы НОАК из-за осторожности – самообман (снижается эффективность терапии, но не повышается уровень безопасности).

Докладчик рассмотрел клинический случай.

Пациент, 82 года, с жалобами на перебои в работе сердца госпитализирован в неврологическое отделение Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова с диагнозом «болезнь Паркинсона, акинетико-ригидная форма». Больному проведено холтеровское мониторирование сердечного ритма. На протяжении 20 минут у пациента регистрировалось трепетание предсердий с частотой 49–51 уд/мин. Средняя частота сердечных сокращений – 70 уд/мин, минимальная – 47 уд/мин, максимальная – 98 уд/мин. Диагностирована пароксизмальная

форма трепетания предсердий. По шкале CHA₂DS₂-VASc – 4 балла, по HAS-BLED – 2 балла, уровень креатинина – 81 ммоль/л, клиренс креатинина по Кокрофту – Голту – 68 мл/мин. Масса тела пациента – 78 кг.

Следует отметить, что при выборе дозы апиксабана учитываются:

- возраст старше 80 лет;
- масса тела менее 60 кг;
- концентрация креатинина в плазме крови ≥ 133 мкмоль/л.

Апиксабан 2,5 мг два раза в сутки назначают пациентам при наличии двух из указанных факторов. У данного пациента был только один фактор – возраст старше 80 лет, поэтому ему назначили апиксабан 5 мг два раза в сутки.

Четвертый миф: НОАК нельзя назначать после геморрагического инсульта.

Шведские исследователи наблюдали за состоянием пациентов с ФП, получавших терапию после внутричерепного кровоизлияния. Пациенты первой группы получали НОАК, пациенты второй – аспирин. Пациентам третьей группы не назначали антитромботическую терапию.

Оказалось, что возобновление антикоагулянтной терапии после внутричерепного кровоизлияния у пациентов с ФП достоверно снизило число инсультов, системных тромбоэмболий и общую смертность. Выживаемость была достоверно выше у тех, кто после геморрагического инсульта получал НОАК (при наличии показаний).

³ Appelros P, Farahmand B, Terént A, Åsberg S. To treat or not to treat: anticoagulants as secondary preventives to the oldest old with atrial fibrillation // Stroke. 2017. Vol. 48. № 6. P. 1617–1623.

⁴ Halvorsen S, Atar D, Yang H. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. № 28. P. 1864–1872.

⁵ Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) // Circulation. 2014. Vol. 130. № 2. P. 138–146.

⁶ Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J. et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial // Circulation. 2011. Vol. 123. № 21. P. 2363–2372.

⁷ Graham D.J., Baro E., Zhang R. et al. Comparative stroke, bleeding, and mortality risks in older medicare patients treated with oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation // Am. J. Med. 2019. Vol. 132. № 5. P. 596–604.

⁸ Steinberg B.A., Shrader P., Pieper K. et al. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results from ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II) // J. Am. Heart. Assoc. 2018. Vol. 7. № 4. pii: e007633.

Таким образом, терапия НОАК у больных, перенесших внутримозговое кровоизлияние, ассоциирована со снижением частоты ишемических инсультов и летальных исходов⁹, что позволяет рекомендовать антикоагулянты в тех случаях, когда это возможно.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), после оценки неустрашимых факторов риска (тяжелая степень кровотечения, множественные кровоизлияния, пожилой возраст, неконтролируемая гипертензия, хроническое злоупотребление алкоголем и др.) НОАК могут быть назначены через 4–8 недель после внутримозгового кровотечения. Эти данные подтверждаются результатами исследований. Так,

в исследовании с участием пациентов после внутримозгового кровоизлияния с ФП антикоагулянтная терапия на 4–16-й неделе после события способствовала снижению риска тромботических событий, инсультов, системных тромбоэмболий. На фоне терапии НОАК в течение первых семи недель после геморрагического инсульта увеличивалось число кровотечений. Исследователи пришли к выводу, что оптимальный срок антикоагулянтного лечения после внутримозгового кровоизлияния у больных с ФП – семь-восемь недель¹⁰.

Пациенты с искусственным клапаном в митральной позиции относятся к сложной категории больных. Применение у них ОАК запрещено. Пациентам с искус-

ственным клапаном в митральной позиции и геморрагическим инсультом в первую неделю антикоагулянты в лечебных дозах не назначают, поскольку они существенно увеличивают риск неблагоприятного исхода. Назначать их можно только спустя две недели после геморрагического инсульта. Резюмируя сказанное, О.И. Виноградов подчеркнул, что невролог обязан назначить ОАК пациенту с ФП и высоким риском инсульта при наличии показаний к его применению. Назначение ОАК пожилым пациентам с ФП достоверно снижает смертность. Необоснованное уменьшение дозы ОАК приводит к снижению его эффективности, но не ассоциируется с преимуществом по безопасности.



Профессор, д.м.н.
Д.А. Андреев

Заведующий кардиологическим отделением для больных инфарктом миокарда Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, врач-кардиолог, д.м.н., профессор Денис Анатольевич АНДРЕЕВ отметил, что последнее десятилетие наблюдается тенденция к увеличению назначения ОАК больным ФП. В клиниче-

Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и хронической болезнью почек

ской практике назначение антикоагулянтов при ФП стало рутинным. В связи с этим возникает закономерный вопрос о применении ОАК пожилыми пациентами, больными, перенесшими геморрагические осложнения, и пациентами с хронической болезнью почек (ХБП).

Как известно, риск развития инсульта и тромбоэмболических осложнений у больных ХБП повышен. У 91% больных ФП и ХБП уровень риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc превышает 2 балла¹¹.

К модифицируемым факторам риска геморрагических осложнений относят артериальную гипертензию (АГ), лабильное международное нормализованное отношение (МНО) или время пребывания в терапевтическом диапазоне менее 60% у пациентов, полу-

чающих антагонисты витамина К, комбинированное лечение (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты), злоупотребление алкоголем (≥ 8 доз в неделю). Потенциально модифицируемыми факторами риска являются анемия, нарушение функции почек и печени, сниженное количество тромбоцитов или нарушение их функции. При оценке риска геморрагических осложнений для коррекции модифицируемых факторов риска установлено, что в отличие от пациентов без ХБП у больных ХБП додиализных или диализных стадий прием НПВП не увеличивает риск кровотечения. Не влияют на риск геморрагических осложнений у пациентов с ХБП злоупотребление алкоголем и нарушение функции печени¹¹.

⁹ Nielsen P.B., Larsen T.B., Skjoth F. et al. Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality, and bleeding: A Nationwide Cohort Study // *Circulation*. 2015. Vol. 132. № 6. P. 517–525.

¹⁰ Pennlert J., Overholser R., Asplund K. et al. Optimal timing of anticoagulant treatment after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation // *Stroke*. 2017. Vol. 48. № 2. P. 314–320.

¹¹ Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L. et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 7. P. 625–635.

Клинических рекомендаций в отношении уровня целевого гемоглобина у больных с продвинутой стадией ХБП не разработано, поэтому ориентироваться следует на самочувствие пациентов. Нефрологи допускают наличие анемии легкой степени у больных ХБП диализных стадий.

Многие традиционные модифицируемые факторы риска кровотечений в популяции больных ХБП не работают. Поэтому одной из основных целей лечения таких пациентов в реальной практике является снижение риска развития геморрагических осложнений.

Докладчик представил клинический случай.

Больной, 68 лет. В анамнезе АГ, ФП, хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка. Пациент находится в состоянии декомпенсации, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 60 мл/мин/1,73 м². В августе 2014 г. после проведенного лечения больной чувствовал себя хорошо. В августе 2015 г. он поступил в стационар в состоянии более тяжелой декомпенсации, СКФ около 30 мл/мин/1,73 м². Больному назначили комплексную терапию, в том числе антагонисты минералокортикоидных рецепторов, Верошпирон, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). На фоне терапии уровень креатинина увеличился, СКФ снизилась. В связи с этим Верошпирон отменили, снизили дозы иАПФ. Высокие дозы диуретиков спровоцировали острый приступ подагры. После единственной инъекции НПВП Вольтарена СКФ уменьшилась почти до 30 мл/мин/1,73 м². После стабилизации состояния больного выписали. Через два года пациента снова госпитализировали в состоянии

тяжелой декомпенсации. Выявлена анемия (уровень гемоглобина (Hb) – 74 г/л), СКФ около 35 мл/мин/1,73 м². Пациент получал антикоагулянтную терапию. В следующий раз он поступил в стационар в 2018 г. с декомпенсацией, низкими показателями СКФ. У пациента случилась остановка сердца (внезапная сердечная смерть). После реанимационных мероприятий по восстановлению сердечного ритма ему проведено чрескожное коронарное вмешательство по поводу стеноза ствола левой коронарной артерии. У больного развилась контраст-индуцированная нефропатия, в течение четырех-пяти дней он находился на диализе. После восстановления состояния пациента выписали из стационара.

Данный случай наглядно демонстрирует сложности ведения пациентов кардиологического профиля с нарушением СКФ.

За 9769 пациентами с ФП, принимавшими антикоагулянты, со средним показателем СКФ 67 мл/мин/1,73 м² наблюдали в течение 11 месяцев. У 10,4% больных отмечалось снижение СКФ \geq 30%, 7,9% были госпитализированы по поводу острого повреждения почек, у 1,4% уровень креатинина возрос в два раза, 0,9% больным понадобился диализ или трансплантация почки¹².

Таким образом, практически у каждого пятого больного со сниженной СКФ нарушена функция почек.

Можно ли реально снизить риск кровотечения у больных ХБП? Ответить на этот вопрос можно с позиции клинической фармакологии. Перед назначением ОАК следует оценить характеристики препаратов, в том числе почечный клиренс. Так, почечный клиренс дабигатрана – 80%, ривароксабана – 35%, аликсабана – 27%¹³.

В исследовании, в котором анализировали уменьшение риска кровотечений у больных ХБП с ФП¹⁴, аликсабан снижал риск геморрагических осложнений в два раза эффективнее, чем варфарин, при СКФ менее 50 мл/мин/1,73 м².

Фармакокинетический подход отражен в рекомендациях по применению НОАК Европейской ассоциации по нарушению ритма в 2018 г. По мнению экспертов, НОАК надо использовать в зависимости от функции почек. В популяции больных со сниженной СКФ предпочтительны ингибиторы фактора Ха с менее выраженным почечным клиренсом. По данным опроса, проведенного в 41 специализированном европейском центре, при СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м² 46,3% кардиологов из всех НОАК выбрали аликсабан, характеризующийся наименьшим почечным клиренсом¹⁵. Как показали результаты исследований последних лет, применение варфарина способствует кальцификации артерий, в том числе почек, и некрозу почечных канальцев вследствие геморрагических осложнений.

Согласно субанализу клинических исследований влияния НОАК (аликсабан, ривароксабан, дабигатран) на изменение функции почек у пациентов с ФП, по сравнению с варфарином все НОАК снижают скорость прогрессирования ХБП (ежегодное падение СКФ), вероятность снижения СКФ до менее 50 мл/мин/1,73 м² и вероятность перехода в следующую стадию ХБП. НОАК сопоставимы с варфарином по безопасности и эффективности, но вызывают меньше внутрисерепных кровоизлияний и не требуют мониторинга. В клинической кардиологической практике встречаются больные

¹² Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. 2017. Vol. 70. № 21. P. 2621–2632.

¹³ Eriksson B.I., Quinlan D.J., Weitz J.I. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development // Clin. Pharmacokinet. 2009. Vol. 48. № 1. P. 1–22.

¹⁴ Halvorsen S., Atar D., Yang H. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. № 28. P. 1864–1872.

¹⁵ Potpara T.S., Lenarczyk R., Larsen T.B. et al. Management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease in Europe Results of the European Heart Rhythm Association Survey // Europace. 2015. Vol. 17. № 12. P. 1862–1867.



с ФП, находящиеся на диализе. Но исследований по применению ОАК у таких пациентов на данный момент нет. В ближайший год ожидаются результаты протокола исследования RENAAL, в котором участвуют пациенты с ФП на диализе, рандомизированные в группы аписабана и варфарина.

Анемия при ХБП стадий 3Б–4 встречается у 40% больных. Насколько безопасна терапия ОАК при этом состоянии?

Безусловно, прежде всего необходимо подтвердить наличие дефицита железа с помощью анализов крови

на железо, процент насыщения трансферрина, уровень ферритина. Далее следует исключить возможный источник кровотечения. При любой степени тяжести анемии показано проведение эзофагогастроэнтероэнтерографии, в ряде случаев рекомендованы колоноскопия, анализ на скрытую кровь.

Мнения ученых по поводу уровня Hb, при котором после исключения наличия источника кровотечения можно начинать терапию антикоагулянтами, расходятся. Доказано, что при уровне Hb < 10 г/дл анемия – самостоятельный фактор

риска кровотечения. Если уровень Hb > 10 г/дл и источники кровотечения исключены, НОАК могут быть назначены на фоне препаратов железа. При уровне Hb < 10 г/дл решение о назначении НОАК должно быть строго индивидуальным и учитывать потенциальный риск терапии. В заключение профессор Д.А. Андреев отметил широкую распространенность ХБП среди больных кардиологического профиля. Функция почек при ХБП нестабильна, что определяет выбор антикоагулянтов с низким почечным клиренсом (аписабан, ривароксабан).



Профессор, д.м.н.
О.В. Аверков

Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Российского университета дружбы народов, заместитель главного врача, руководитель регионального сосудистого центра ГКБ № 15 им. О.М. Филатова, д.м.н. Олег Валерьевич АВЕРКОВ акцентировал внимание аудитории на проблеме применения антитромбоцитарной терапии у пациентов с сочетанием ФП и ишемической болезни сердца.

Очевидно, что пациент с ФП и ОКС и/или коронарным стентированием имеет:

Применение антикоагулянтов у пациентов с ФП и острым коронарным синдромом: результаты исследования AUGUSTUS

- повышенный риск эмболий (инсульта), связанный с аритмией;
- повышенный риск тромбоза стента (риск инфаркта миокарда/смерти), обусловленный чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) при ОКС;
- повышенный риск кровотечений на фоне агрессивного антитромботического лечения.

Подход к ведению такого пациента направлен на снижение риска эмболий, инфаркта миокарда, тромбоза стента, смерти и риска кровотечений.

Повлиять на два тромботических риска у пациентов с ФП после ЧКВ – эмболические события и тромбоз стента или коронарного тромбоза одни и те же лекарственные средства не способны. В частности, при неклапанной ФП антикоагулянтная терапия эффективнее антитромбоцитарной. В свою очередь при инфаркте миокарда и ЧКВ двойная антитромбоцитарная терапия эффективнее монотерапии ацетилсалициловой кислотой (АСК). Поэтому при ведении пациентов

с неклапанной ФП, перенесших инфаркт миокарда и ЧКВ, приходится сочетать три группы препаратов (двойную антитромбоцитарную терапию и антикоагулянт) в течение продолжительного периода времени. На фоне такого лечения увеличивается и без того высокий риск кровотечений^{16,17}.

В данном аспекте возникает много вопросов по поводу лечения пациентов с ФП. Например, оправдана ли тройная терапия, какие проблемы она решает, и можно ли ограничиться двумя препаратами? Целесообразна ли редукция дозы при использовании прямого антикоагулянта?

Согласно европейским рекомендациям по лечению неклапанной ФП, выбор антитромботической терапии, включая комбинацию ОАК, аспирина и/или клопидогрела, зависит от степени риска развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений. Два препарата разрешается применять после стентирования только у стабильных больных с очень высоким риском

¹⁶ Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 38. P. 2893–2962.

¹⁷ Lip G.Y., Windecker S., Huber K. et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. № 45. P. 3155–3179.

кровотечения. У остальных категорий показано применение тройной терапии от месяца до шести. Больные с ФП после ОКС нуждаются в использовании ОАК. При низком риске кровотечений в сравнении с риском ОКС или тромбоза стента тройную терапию (ОАК, АСК, клопидогрел) рекомендуют в первые шесть месяцев после ОКС, а при высоком риске кровотечений – в течение месяца.

У больных ОКС без подъема сегмента ST в отсутствие ЧКВ допускается применение двойной терапии (ОАК + АСК/клопидогрел). После ЧКВ при низком или среднем риске назначается тройная терапия до шести месяцев, при высоком – в течение месяца. У пациентов после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST антикоагуляция может быть продолжена при наличии убедительных оснований, с учетом ишемического и геморрагического рисков. Для большинства таких пациентов показана шестимесячная тройная терапия (ОАК, АСК, клопидогрел). Двойная терапия ОАК и АСК или клопидогрелом пролонгируется до года. По истечении года может быть продолжено только лечение ОАК. При очень высоком риске кровотечений тройная терапия продолжается в течение месяца, двойная – до года, далее применяются ОАК.

Большинство экспертов считают, что антитромботическая терапия у больных ФП при ОКС и ЧКВ может включать в первые шесть месяцев АСК, клопидогрел (до года) и антагонист витамина К (свыше года), чтобы удерживать МНО в нижней части целевого диапазона. В 2019 г. эксперты ведущих американских кардиологических сообществ целенаправленно обновили рекомендации 2014 г. по ведению

пациентов с ФП. У больных ФП с повышенным риском инсульта, подвергнутых ЧКВ со стентированием вследствие ОКС, рекомендовано для снижения риска кровотечений вместо тройной терапии использовать двойную терапию блокатором P2Y₁₂ (клопидогрелом или тикагрелором) и антагонистом витамина К с подбором дозы. Кроме того, возможна двойная терапия клопидогрелом с низкой дозой ривароксабана (15 мг/сут). У таких больных вместо тройной терапии можно использовать двойную терапию клопидогрелом и дабигатраном 150 мг два раза в день. Эти рекомендации соответствуют классу доказательности IIa. Рекомендации класса IIb предусматривают у больных с ФП и риском инсульта, подвергнутых ЧКВ из-за ОКС, через 4–6 недель тройной терапии переход на двойную терапию (ОАК и блокатор P2Y₁₂).

В голландском открытом рандомизированном исследовании WOEST сравнивали исходы безопасности на фоне тройной (АСК + клопидогрел + антагонист витамина К) и двойной терапии (клопидогрел + антагонист витамина К). 69% участников исследования имели ФП. По мнению голландских исследователей, использование двойной терапии (без АСК) у пациентов с ФП сопровождается статистически значимо меньшей частотой кровотечений и уровнем общей смертности¹⁸. В проспективное рандомизированное открытое контролируемое многоцентровое исследование III фазы PIONEER AF-PCI было включено 2124 пациента с неклапанной ФП после ЧКВ с установкой стента. Больных рандомизировали на равные группы – двойной терапии ривароксабаном (15 мг/сут) и ингибитором P2Y₁₂ (клопидогрел) в течение 12 месяцев, тройной тера-

пии ривароксабаном (2,5 мг два раза в день), АСК, ингибитором P2Y₁₂ и антагонистом витамина К, ингибитором P2Y₁₂ и АСК. Пациенты, получавшие двойную антитромботическую схему, имели сравнимую эффективность и значимо более низкий риск кровотечений, чем пациенты группы тройной терапии¹⁹. В исследовании RE-DUAL-PCI сравнивали эффективность и безопасность двойной и тройной терапии при ЧКВ у больных с ФП. Основными критериями включения в исследование были:

- наличие пароксизмальной, персистирующей или постоянной неклапанной ФП;
- ОКС, успешно леченный ЧКВ и стентированием, либо стабильная ишемическая болезнь сердца с одним или более поражением коронарных артерий, подходящим для ЧКВ и успешно леченным с помощью планового ЧКВ со стентированием.

Пациентов рандомизировали в группы двойной терапии дабигатраном 110 или 150 мг дважды в день и ингибитора P2Y₁₂ и группы тройной терапии варфарином, ингибитором P2Y₁₂ и АСК. Согласно результатам исследования, применение дабигатрана и ингибитора P2Y₁₂ у пациентов с ФП после ЧКВ ассоциировано со снижением риска кровотечений. Терапия дабигатраном и ингибитором P2Y₁₂ была не менее эффективной, чем тройная терапия, в отношении комбинированной конечной точки, включавшей смерть, тромбоемболическое осложнение или незапланированную реваскуляризацию. Подтверждена возможность отказа от тройной антитромботической терапии. При использовании дабигатрана нет необходимости в применении АСК²⁰.

¹⁸ Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial // Lancet. 2013. Vol. 381. № 9872. P. 1107–1115.

¹⁹ Gibson C.M., Mehran R., Bode C. et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI) // Am. Heart J. 2015. Vol. 169. № 4. P. 472–478.

²⁰ Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 16. P. 1513–1524.



Таким образом, накопленные данные доказывают эффективность и безопасность двойной антитромботической терапии у пациентов с ФП после ЧКВ в отношении риска кровотечений. Но международные эксперты по-прежнему включают в рекомендации схемы с тройной терапией от месяца до шести, основываясь на данных ряда регистров²¹. На фоне тройной терапии у больных с ФП после ЧКВ снижается риск тромбоэмболических событий. В то же время увеличивается риск кровотечений.

В открытом проспективном рандомизированном исследовании AUGUSTUS²² участвовали 4600 пациентов с ФП и недавно перенесенным ОКС после ЧКВ. Все больные принимали ингибитор P2Y₁₂ (клопидогрел). В качестве второго антикоагулянта использовали ОАК апиксабан (5 мг два раза в день) или антагонист витамина К варфарин. Первичная конечная точка исследования – частота больших и небольших клинически значимых кровотечений, вторичные конечные точки – смерть/госпитализация, а также ишемические осложнения. В исследовании оценивали две независимые гипотезы: сравнение апиксабана и антагониста витамина К в сочетании с двойной антиагрегантной терапией ингибитором P2Y₁₂ и АСК или монотерапией ингибитором P2Y₁₂ в достижении исхода безопасности и оценивали преимущества монотерапии ингибитором P2Y₁₂ перед двойной антиагрегантной терапией ингибитором P2Y₁₂ и АСК в достижении исхода безопасности.

Большие и клинически значимые кровотечения были зарегистрированы у 10,5% пациентов, получавших апиксабан, и 14,7% пациентов, принимавших варфарин. Показано, что добавление АСК к ингибитору P2Y₁₂ в антиагрегантной терапии

способствует увеличению риска большого и клинически значимого кровотечения на протяжении шести месяцев лечения – 16,1 и 9,0% соответственно. Анализ вторичных комбинированных исходов, таких как смерть и госпитализация, продемонстрировал, что применение апиксабана в сочетании с двойной антиагрегантной терапией или монотерапией ингибитором P2Y₁₂ приводит к снижению наступления данного исхода по сравнению с терапией антагонистом витамина К – 23,5 и 27,4%.

Согласно результатам исследования AUGUSTUS, у пациентов с ФП лечение апиксабаном в комбинации с клопидогрелом ассоциируется с достоверным снижением частоты больших и клинически значимых кровотечений, а также уменьшением частоты госпитализаций. Исследователи сделали вывод, что у больных с ФП и недавним ОКС и/или ЧКВ, получающих блокаторы P2Y₁₂, антитромботическая схема, включающая апиксабан без АСК, обеспечивает меньшее число кровотечений и госпитализаций, без значимой разницы по ишемическим событиям, по сравнению со всеми остальными режимами, включавшими антагонист витамина К, АСК или их сочетание.

Результаты исследования AUGUSTUS подтвердили бесполезность и опасность сочетания трех антитромботических препаратов,

бесполезность АСК, добавляемой к антикоагулянту и блокатору P2Y₁₂. Показана нецелесообразность использования редуцированной дозы антикоагулянта, а также обозначена оптимальная антитромботическая терапия для пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ и леченных консервативно.

Конечно, все вопросы в исследовании AGUSTUS решить не удалось. Требуется ли редукция дозы антикоагулянта, предусмотренная в рекомендациях? Необходимы ли повторные исследования ривароксабана и дабигаатрана в сочетании с блокатором P2Y₁₂ и двойной терапией (сочетание антагониста витамина К и блокатора P2Y₁₂)? Наконец, когда при ОКС после ЧКВ заканчивается тройная и начинается двойная терапия? Эти вопросы остаются открытыми.

Подводя итог, профессор О.В. Аверков отметил, что ведение больных с ФП, перенесших ЧКВ, – сложная задача. Высокий риск геморрагических осложнений в случае тройной терапии создает условия для поиска более безопасных подходов. Один из них – использование новых прямых антикоагулянтов, позволяющих без ущерба для эффективности и безопасности отказаться от одного из антиагрегантов (АСК). На текущий момент целесообразной представляется комбинация апиксабана 5 мг два раза в сутки и блокатора P2Y₁₂ клопидогрела.

Заключение

Апиксабан – прямой антикоагулянт из группы ОАК, селективный ингибитор фактора свертывания крови Ха. Применение препарата у больных с ФП и ОКС ассоциируется со снижением частоты инсультов и больших кровотечений.

Согласно результатам исследований, апиксабан является препаратом выбора у пациентов с неклапанной ФП, в том числе у пожилых пациентов, больных с высоким риском геморрагических осложнений, пациентов с нарушением функции почек. ☺

²¹ Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H. et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study // Circulation. 2012. Vol. 126. № 10. P. 1185–1193.

²² Lopes R.D., Vora A.N., Liaw D. et al. An open-label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: rationale and design of the AUGUSTUS trial // Am. Heart J. 2018. Vol. 200. P. 17–23.



Всероссийский конгресс по геронтологии и гериатрии с международным участием

21–22 мая 2020 г.

Адрес: г. Москва, пл. Европы, 2
(Рэдиссон Славянская)



Гиперурикемия – эволюция значимости в популяции больных с сердечно-сосудистым риском

В рамках Международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии – 2019», прошедшей под председательством академика РАН, профессора, президента Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, директора Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Ирины Евгеньевны ЧАЗОВОЙ, был организован симпозиум по проблеме гиперурикемии у больных с повышенным сердечно-сосудистым риском. С докладами выступили ведущие российские и зарубежные ученые. Они обсудили основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, критерии диагностики и эпидемиологию гиперурикемии, современные международные и национальные рекомендации по ее коррекции.



Профессор, д.м.н.
С.В. Недогода

Заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор Сергей Владимирович НЕДОГОДА отметил, что в рекомендациях по артериальной гипертонии (АГ) 2019 г. гиперурикемия признана фактором сердечно-сосудистого риска. Повышенный уровень мочевой кислоты сопровождается развитием тофусов, подагрой или подагрическим артритом. Однако, по мнению выдающегося со-

Насколько безопасны дженерики

ветского ученого Е.М. Тареева, распространенность скрытой, химической подагры значительно превосходит таковую для типичной суставной формы подагры, достигая 40% в общей популяции. Речь идет о гиперурикемии, когда суставные проявления и клинические симптомы подагры отсутствуют.

Особую озабоченность вызывают пациенты с асимптоматической гиперурикемией, поскольку у них усиливается атерогенез, а повышенный уровень мочевой кислоты в плазме служит фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

В норме у человека с нормальной функцией почек за сутки образуется около 600 мг мочевой кислоты. Гиперпродукция мочевой кислоты (более 800 мг/сут) обусловлена дефицитом гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы, контролируемой генами, локализованными в X-хромосоме. Более чем у 90% пациентов с первичной

подагрой нарушено выведение мочевой кислоты через почки. В зависимости от суточного выделения мочевой кислоты больных подразделяют на «гиперпродукторов» и «гипоэксcretоров». Свыше 90% пациентов с подагрой относятся к «гипоэксcretорам».

Этиологических факторов развития гиперурикемии много: пища, богатая пуринами (мясо, почки, печень, морепродукты, бобовые, сладости и др.), голодание, алкоголь, некоторые лекарственные препараты, инфекции, травмы, сахарный диабет (СД), ожирение, АГ, заболевания щитовидной железы, патология почек, саркоидоз. Обратите внимание: распространенность гиперурикемии увеличивается после 30 лет у мужчин, а также у женщин в период постменопаузы.

Повышенный уровень мочевой кислоты встречается у 40–60% больных АГ¹. Высокий уровень мочевой кислоты увеличивает риск возникновения и прогрес-

¹ Alderman M., Aiyer K.J. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. № 3. P. 369–379.

сирования АГ^{2,3}. В 12-летнем исследовании PIUMA с участием 1720 пациентов с нелеченой АГ высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови повышал риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 1,73 раза, фатальных событий – в 1,96 раза⁴.

Повышение уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений на 32%. Это сопоставимо с увеличением уровня холестерина на 46 мг/дл или систолического артериального давления (АД) на 10 мм рт. ст.⁵

Накопленные данные показывают, что сочетание АГ и гиперурикемии в пять раз повышает риск сердечно-сосудистых осложнений^{6,7}.

Связь между высоким уровнем мочевой кислоты и повышенным АД подтверждена в пилотном исследовании с участием 30 подростков в возрасте 11–17 лет с АГ. Пациентов рандомизировали на две группы терапии – аллопуринола и плацебо. Четырехнедельная терапия аллопуринолом способствовала снижению гиперурикемии, что привело к уменьшению уровня АД⁸.

У больных АГ при гиперурикемии потенцируется поражение всех

органов-мишеней. Происходит активация почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС), циклооксигеназы 2. Доказана роль мочевой кислоты в развитии гипертрофии левого желудочка у больных АГ⁹.

При гиперурикемии усиливается продукция ренина, тромбосана и фактора пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, повышается уровень липопротеинов очень низкой плотности. Высокий уровень мочевой кислоты стимулирует развитие афферентной артериопатии с почечной гипертонией и последующим гломерулосклерозом и нефроангиосклерозом¹⁰.

Как показывают результаты исследований, у больных с повышенным уровнем мочевой кислоты на 75% повышается риск развития гипертрофии миокарда левого желудочка и в два раза – риск развития аномалии каротидных артерий. Эти данные подтверждают роль мочевой кислоты в сыворотке крови как независимого модифицируемого маркера сердечно-сосудистых повреждений¹¹.

Повышение уровня мочевой кислоты способно нивелировать позитивные эффекты сердечно-

сосудистых препаратов. В исследовании SHEP у больных пожилого возраста с высоким уровнем мочевой кислоты исчезало кардиопротективное действие диуретиков¹².

Основной мишенью при гиперурикемии являются почки. Среди механизмов повреждающего действия мочевой кислоты на почки – увеличение экспрессии провоспалительных хемокинов с активацией резидентных макрофагов и привлечением моноцитов, повышение уровня эндотелина 1 и стойкая тканевая гипоксия, угнетение урокиназы и локально-почечного фибринолиза, снижение продукции оксида азота и вазодилатации, активация пролиферации и трансформации в клетку с признаками макрофага и фибробласта. Особое значение в воздействии на почечную ткань имеет гиперпродукция ангиотензина II с развитием внутрисердечной гипертензии и профибриногенного эффекта.

У больных быстро развивается подагрическая нефропатия – различные формы поражения почек, вызванные нарушениями пуринового обмена и другими метаболическими и сосудистыми

² Kuwabara M., Hisatome I., Niwa K. et al. Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: A 5-year Japanese cohort study // Hypertension. 2018. Vol. 71. № 1. P. 78–86.

³ Sundström J., Sullivan L., D'Agostino R.B. et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence // Hypertension. 2005. Vol. 45. № 1. P. 28–33.

⁴ Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study // Hypertension. 2000. Vol. 36. P. 1072–1078.

⁵ Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful antihypertensive treatment // J. Hypertens. 1998. Vol. 16. № 6. P. 761–769.

⁶ Bengtsson C., Lapidus L., Stendahl C., Waldenström J. Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden // Acta Med. Scand. 1988. Vol. 224. № 6. P. 549–555.

⁷ Freedman D.S., Williamson D.F., Gunter E.W., Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study // Am. J. Epidemiol. 1995. Vol. 141. № 7. P. 637–644.

⁸ Feig D.L., Soletsky B., Johnson R.J. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial // JAMA. 2008. Vol. 300. № 8. P. 924–932.

⁹ Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Мочевая кислота – ключевое связующее звено кардиоренального континуума? Часть 1 // Клиническая фармакология и терапия. 2003. Т. 12. № 3. С. 15–19.

¹⁰ Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. et al. A role for uric acid in the progression of renal disease // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. № 12. P. 2888–2897.

¹¹ Viazzi F., Parodi D., Leoncini G. et al. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension // Hypertension. 2005. Vol. 45. № 5. P. 991–996.

¹² Johnson R.J., Kang D.H., Feig D. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? // Hypertension. 2003. Vol. 41. № 6. P. 1183–1190.



ми изменениями, свойственными подагре. Поражение почек наблюдается у 30–50% больных подагрой. У каждого четвертого развивается хроническая подагрическая нефропатия (ХПН). При стойком повышении уровня мочевой кислоты в крови (более 476 ммоль/л) риск последующего развития ХПН возрастает в 3–10 раз. От клинической манифестации подагрической нефропатии до появления ХПН в среднем проходит 12 лет. Факторами риска развития ХПН являются стойкая АГ, протеинурия, хронический пиелонефрит, СД, злоупотребление алкоголем, пожилой возраст.

На фоне гиперурикемии формируется коморбидная патология, в том числе у пациентов с гиперурикемией и подагрой. В исследовании NHANES с участием 5707 пациентов показана частота распространения коморбидной патологии. Отмечалось преобладание таких коморбидных заболеваний, как АГ, хроническая болезнь почек, ожирение, СД, хроническая сердечная недостаточность. Установлена прямая связь между увеличением количества коморбидных состояний и повышением уровня мочевой кислоты в крови¹³.

В среднем количество сопутствующих заболеваний при гиперурикемии достигает трех-четырех. АГ встречается более чем в 90% случаев, СД и хроническая болезнь почек – в 50%, ишемическая

Увеличение уровня мочевой кислоты должно быть „красным флагом“ повышения риска сердечно-сосудистых осложнений, особенно при наличии сердечно-сосудистых заболеваний

болезнь сердца – более чем в 45% случаев¹⁴.

Итак, гиперурикемия приводит к прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ, что в свою очередь усугубляет нарушение почечной гемодинамики. Гиперурикемия вызывает эндотелиальную дисфункцию, способствует выделению провоспалительных цитокинов, активирует тромбоциты, формирует неинфекционное воспаление^{15, 16}. Чем выше уровень мочевой кислоты, тем ниже выживаемость пациентов, выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе ишемического инсульта, инфаркта миокарда¹⁷. Гиперурикемия повышает риск неконтролируемой АГ, особенно у больных с метаболическим синдромом. Как отмечал академик Е.И. Чазов, метаболический синдром – это комплекс патогенетически взаимосвязанных нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена, инсулинорезистентности, ожирения центрального типа и АГ. Сегодня повышение мочевой кислоты рассматривается как новый фактор

риска развития СД. В то же время смертность больных СД 2-го типа при повышенном уровне мочевой кислоты выше, чем при неконтролируемом уровне гликированного гемоглобина и ожирении¹⁸. Кроме того, гиперурикемия повышает риск развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности на 80%. Соответственно смертность пациентов с хронической сердечной недостаточностью при высоком уровне мочевой кислоты значительно возрастает¹⁹.

Таким образом, увеличение уровня мочевой кислоты должно быть «красным флагом» повышения риска сердечно-сосудистых осложнений, особенно при наличии сердечно-сосудистых заболеваний.

Из сказанного следует, что лечение больных гиперурикемией и АГ должно начинаться как можно раньше, до развития морфологических изменений со стороны сосудов. При контролируемой гиперурикемии улучшается эластичность сосудов, восстанавливается просвет в афферентных артериолах²⁰.

¹³ Zhu Y, Pandya B.J., Choi H.K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008 // Am. J. Med. 2012. Vol. 125. № 7. P. 679–687.

¹⁴ Keenan R.T., O'Brien W.R., Lee K.H. et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout // Am. J. Med. 2011. Vol. 124. № 2. P. 155–163.

¹⁵ Johnson R.J., Kang D.H., Feig D. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? // Hypertension. 2003. Vol. 41. № 6. P. 1183–1190.

¹⁶ Kanellis J., Watanabe S., Li J.H. et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2 // Hypertension. 2003. Vol. 41. № 6. P. 1287–1293.

¹⁷ Bos M.J., Koudstaal P.J., Hofman A. et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study // Stroke. 2006. Vol. 37. № 6. P. 1503–1507.

¹⁸ Dehghan A., van Hoek M., Sijbrands E.J. et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 2. P. 361–362.

¹⁹ Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction // BMJ Open. 2012. Vol. 2. № 1. P. e000282.

²⁰ Sánchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2002. Vol. 283. № 5. P. F1105–F1110.

Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

**Европейский консенсус по гиперурикемии.
Польские национальные рекомендации по АГ.
Перспективы борьбы с гиперурикемией в Европе**

Как отметил главный специалист по артериальной гипертензии Польши, экс-президент Европейского общества по гипертензии (2009–2011 гг.), член экспертного совета европейских ученых по созданию Европейского консенсуса по гиперурикемии, д.м.н., профессор Кшиштоф НАРКЕВИЧ, роль высокого уровня мочевой кислоты в патогенезе АГ доказана. Продолжаются исследования факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поиск новых подходов к ведению пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Подагра – одно из наиболее распространенных заболеваний взрослого населения. Она известна с древних времен. Ею страдали многие знаменитые исторические личности. Заболевание передавалось из поколения в поколение (роды Медичи Османы, Карла V, герцогов Лотарингских, Черчиллей и др.). В настоящее время подагра рассматривается как хроническое системное метаболическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением и нарушением обмена пуринов. Среди больных подагрой наблюдается высокая распространенность коморбидной патологии. Таким образом, заболевание не относится исключительно к области ревматологии и должно рассматриваться с междисциплинарной позиции, подразумевающей определенный подход к диагностике и лечению.

Особый интерес современных исследователей вызывает тактика

ведения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, в том числе нарушением синтеза мочевой кислоты. Поскольку гиперурикемия не только фактор развития подагры, но и модифицируемый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений, пациенты нуждаются в своевременном наблюдении и лечении.

В основу консенсуса по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском, подготовленного ведущими европейскими экспертами в области кардиологии, хирургии, нефрологии, фармакологии из разных стран, легли результаты ряда исследований. Ученые изучили факторы риска осложнений в популяции пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, эпидемиологию и патофизиологию сердечно-сосудистых событий у больных гиперурикемией. По мнению экспертов, один из самых существенных рисков – высокий уровень концентрации мочевой кислоты в крови, обусловленный ее избыточным производством и недостаточным выведением из организма. Избыточное производство мочевой кислоты связано с богатой пуринами диетой, воздействием генетических факторов или факторов окружающей среды. Кроме того, к гиперурикемии приводят нарушения обмена веществ, эндогенное избыточное производство мочевой кислоты. Недостаточное выведение мочевой кислоты из организма вызвано нарушением функции почек (снижением



Профессор, д.м.н.
К. Наркевич

почечного кровотока, увеличением скорости клубочковой фильтрации). Повышенный уровень мочевой кислоты в плазме крови приводит к нарушению окислительного метаболизма и, как следствие, развитию АГ, сердечной недостаточности, метаболического синдрома, хронической почечной недостаточности, атеросклерозу. В исследованиях продемонстрировано, что высокий уровень мочевой кислоты служит независимым предиктором смертности у пациентов с ангиографически подтвержденной ишемической болезнью сердца²¹, а также убедительным независимым маркером неблагоприятного прогноза у пациентов с умеренной и тяжелой хронической сердечной недостаточностью²². Информация о повышенной концентрации уратов в сыворотке крови может использоваться при стратификации риска будущей сердечной смерти после инсульта²³.

Гиперурикемия в комбинации с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний существенно влияет на развитие АГ. В одном из исследований изучали взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты и рядом сердечно-сосудистых показате-

²¹ Bickel C., Rupprecht H.J., Blankenberg S. et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease // Am. J. Cardiol. 2002. Vol. 89. № 1. P. 12–17.

²² Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M. et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging // Circulation. 2003. Vol. 107. № 15. P. 1991–1997.

²³ Wong K.Y., MacWalter R.S., Fraser H.W. et al. Urate predicts subsequent cardiac death in stroke survivors // Eur. Heart J. 2002. Vol. 23. № 10. P. 788–793.



телей, в том числе факторами риска, которые не оценивались ранее (нарушение функции органов и АД вне кабинета врача), а также оценивали прогностическую значимость такого уровня для пациентов. Установлена взаимосвязь между высоким уровнем сывороточной мочевой кислоты и частотой впервые возникшей АГ в кабинете врача и за его пределами. Кроме того, увеличение уровня мочевой кислоты коррелирует с показателями отдаленной смертности²⁴.

Профессор К. Наркевич подробно прокомментировал Европейский консенсус по лечению гиперурикемии. Экспертный совет ученых разработал пятиступенчатый подход к терапии гиперурикемии. На первой ступени оценивают уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Высоким считается уровень, превышающий 6 мг/дл (360 мкмоль/л). У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском целевым признается уровень мочевой кислоты в сыворотке крови менее 5 мг/дл (300 мкмоль/л). К высокому сердечно-сосудистому риску относят пациентов при наличии двух и более факторов риска: АГ, диабет, дислипидемия, недавно перенесенный инсульт, инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность.

На следующей ступени у таких больных выявляют сопутствующую патологию, а также отменяют препараты, влияющие на уровень мочевой кислоты. Как известно, уровень мочевой кислоты могут повышать диуретики.

Гиперурикемия в комбинации с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний существенно влияет на развитие артериальной гипертензии

Поэтому при выраженной гиперурикемии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией следует воздерживаться от их применения как можно дольше. На этой ступени у пациентов с гиперурикемией определяют факторы риска (чрезмерное употребление алкоголя, отравление свинцом, нарушение обмена липидов, ожирение, метаболический синдром, СД 2-го типа, мочекаменная болезнь, хроническая почечная недостаточность, АГ). На третьей ступени терапии проводят разъяснительную работу с пациентом о заболевании, образе жизни, необходимости физической активности. Особое внимание врач должен уделять формированию приверженности больного длительному лечению. Модификация диеты при гиперурикемии и подагре предполагает снижение потребления мяса, морепродуктов, отказ от алкоголя, сахаросодержащих безалкогольных напитков, фруктосодержащих продуктов. Профилактическая диета должна содержать нежирные молочные продукты, продукты с высоким содержанием пищевых волокон, вишню²⁵. На четвертой ступени терапии рассматривают необходимость назначения аллопуринола по 100 мг каждый день. Затем

титруют дозу до 300–600 мг/сут до достижения целевого значения мочевой кислоты.

Как показал анализ ряда исследований, аллопуринол нормализует эндотелиальную дисфункцию у пациентов с СД 2-го типа с АГ легкой степени, сердечной недостаточностью^{26,27}. Терапевтический эффект препарата в отношении сердечно-сосудистых заболеваний основан на ингибировании ксантиноксидазы, снижении окислительного стресса в сосудистой системе²⁸. На фоне терапии аллопуринолом у пожилых пациентов с АГ удается достичь уровня контроля АД²⁹.

В настоящее время исследования эффективности аллопуринола у больных гиперурикемией продолжаются, обсуждаются результаты завершенных исследований. Достижение цели – последняя, пятая ступень терапии гиперурикемии. Она предполагает продолжение лечения аллопуринолом и мониторинг уровня мочевой кислоты в сыворотке крови два раза в год. В особых случаях рассматривают комбинированную терапию.

Подводя итог, докладчик еще раз подчеркнул важность приверженности терапии, причем не только приему препаратов, но и правильному образу жизни.

²⁴ Bombelli M., Ronchi I., Volpe M. et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality // J. Hypertens. 2014. Vol. 32. № 6. P. 1237–1244.

²⁵ Hui M., Carr A., Cameron S. et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout // Rheumatology (Oxford). 2017. Vol. 56. № 7. P. 1246.

²⁶ Butler R., Morris A.D., Belch J.J. et al. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension // Hypertension. 2000. Vol. 35. № 3. P. 746–751.

²⁷ Farquharson C.A., Butler R., Hill A. et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure // Circulation. 2002. Vol. 106. № 2. P. 221–226.

²⁸ Higgins P., Dawson J., Lees K.R. et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // Cardiovasc. Ther. 2012. Vol. 30. № 4. P. 217–226.

²⁹ Beattie C.J., Fulton R.L., Higgins P. et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension // Hypertension. 2014. Vol. 64. № 5. P. 1102–1107.

Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

Текущее восприятие проблемы гиперурикемии в России. Что поможет врачу преодолеть стереотипы: алгоритм действий и регламентирующие документы

Симпозиум завершила д.м.н., профессор Юлия Валерьевна ЖЕРНАКОВА докладом «Текущее восприятие проблемы гиперурикемии в России. Что поможет врачу преодолеть стереотипы: алгоритм действий и регламентирующие документы».

Юлия Валерьевна отметила, что наряду с европейскими рекомендациями в действующих российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ мочевая кислота также внесена в перечень независимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на основании достаточно большого количества накопленных данных. Отрицательные, неблагоприятные эффекты мочевой кислоты, такие как индуцирование провоспалительных и протромботических состояний, подавление выработки оксида азота, могут приводить к развитию метаболического синдрома, сахарного диабета и поражению почек. Существует и обратная зависимость, когда метаболический синдром и ожирение приводят к повышению уровня мочевой кислоты. Поэтому мониторинг уровня мочевой кислоты и его коррекция должны быть неотъемлемой частью терапии не только с ревматологической точки зрения, но и с точки зрения предупреждения ССЗ. В настоящее время в России одним из немногих крупных эпидемиологических исследований, оценивающих распространенность различных факторов риска ССЗ, в том числе гиперурикемии, является исследование ЭССЕ³⁰. Его результаты показали, что 16,8% населения имеют повышенный уровень мочевой кислоты, причем у женщин он регистрируется почти в два раза реже, чем

у мужчин. В США повышенный уровень мочевой кислоты в среднем наблюдается у 22% населения, но среди женщин и мужчин распространенность гиперурикемии примерно одинакова. Согласно результатам китайских исследований, показатель соотношения между мужчинами и женщинами совпадает с российским. Если говорить о возрастных различиях, то уровень гиперурикемии существенно не меняется с возрастом, тогда как распространенность гиперурикемии увеличивается, что может косвенно свидетельствовать о повышении распространенности гиперурикемии за счет субклинических форм, которые часто не сопровождаются развитием подагры. Субклинические формы гиперурикемии чаще являются фактором риска сосудистых и метаболических заболеваний и наблюдаются у большинства пациентов с гиперурикемией. Такие пациенты требуют особого внимания со стороны врачей.

Кроме того, установлена связь гиперурикемии с регионом проживания. Наиболее высокий уровень распространенности гиперурикемии наблюдается в г. Иваново, наиболее низкий – в Северной Осетии – Алании и г. Самаре. Распространенность гиперурикемии практически не зависит от образовательного статуса, однако ее небольшое увеличение отмечается среди лиц с неполным средним и средним образованием, что, возможно, связано с образом жизни, низкой физической активностью и потреблением алкоголя. Связь распространенности гиперурикемии с местом жительства свидетельствует не в пользу городских жителей, которые чаще страдают гиперурикемией. Это скорее



Профессор, д.м.н.
Ю.В. Жернакова

всего также обусловлено более широкой распространенностью других факторов риска ССЗ: дислипидемии, ожирения и метаболического синдрома. С помощью модели множественной логистической регрессии, взаимосвязи гиперурикемии с кардиометаболическими факторами риска была показана существенная значимость таких факторов, как ожирение, применение диуретиков и нарушение липидного спектра (основной вклад вносят триглицериды).

Профессор Ю.В. Жернакова отметила, что интересные данные были получены в ходе наблюдательной программы по оценке эпидемиологических показателей, касавшихся определения уровня мочевой кислоты у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом, сахарным диабетом и болью в суставах. В исследование были включены свыше 9617 пациентов (56,6% мужчин и 43,4% женщин). Критериями включения в исследование стали возраст 30–80 лет, уровень холестерина более 4,5 ммоль/л, АГ в сочетании с метаболическим синдромом или сахарным диабетом, артралгии. У 33% участников исследования имело место сочетание АГ и сахарного диабета, у половины пациентов – сочетание АГ и метаболического синдрома, более чем у 70% – АГ и артралгии. Гиперурикемия среди этих паци-

³⁰ Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 2. С. 153–159.



Международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии – 2019»

ентов распределилась в общем равномерно, но наиболее часто наблюдалась у пациентов с АГ и диабетом (69,6%), даже чаще, чем у пациентов с АГ и артралгией (64,2%), с АГ и метаболическим синдромом (61%). Эти данные подчеркивают значимость гиперурикемии как кардиометаболического фактора риска.

Другое исследование было посвящено изучению реальной клинической практики по измерению уровня мочевой кислоты в первичном амбулаторном звене. Целью исследования стало изучение проблемы гиперурикемии как фактора риска ССЗ. Для этого оценили ситуацию на участках: имеется ли у врачей возможность измерять уровень мочевой кислоты и как часто они могут выполнять этот анализ; у каких пациентов чаще определяется уровень мочевой кислоты, какой тактики лечения пациентов придерживаются врачи? В результате было показано, что в реальной клинической практике у достаточно большого количества пациентов определяется уровень мочевой кислоты. В основном это пациенты с коморбидными состояниями: АГ, сахарным диабетом и артралгиями. Пациентам с изолированной АГ или метаболическим синдромом реже определяют уровень мочевой кислоты. Только 60% врачей рекомендуют измерять уровень мочевой кислоты во всех ситуациях. При этом практически во всех случаях, когда, по мнению

врачей, необходимо определить уровень мочевой кислоты, этот анализ выполняется (93%). Каждый пятый пациент проводит данный анализ платно. Однако 30% пациентов с потенциально высоким уровнем мочевой кислоты остаются необследованными. Большинство врачей (80%) при необходимости назначают аллопуринол, что совершенно справедливо, отметила профессор Ю.В. Жернакова.

В рекомендациях Российского общества по АГ 2019 г. сказано, что у всех пациентов с АГ необходимо определять уровень мочевой кислоты, поскольку он является независимым фактором риска ССЗ и поражения почек. Еще в 2013 г. экспертами Общества по артериальной гипертензии были подготовлены рекомендации по ведению больных АГ с метаболическими нарушениями. Отдельная глава была посвящена гиперурикемии. Однако в то время отсутствовал конкретный алгоритм действий по снижению сердечно-сосудистого риска. В настоящее время вслед за европейскими коллегами российские эксперты подготовили «Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском», который находится в стадии публикации. Данный доку-

мент содержит алгоритм ведения пациентов, который достаточно тесно коррелирует с алгоритмом, представленным профессором К. Наркевичем. На первом этапе рекомендуется оценивать уровень мочевой кислоты (высоким считается уровень более 6 мг/дл, или 360 мкмоль/л). Затем необходимо оценить наличие сопутствующих заболеваний с высоким сердечно-сосудистым риском. Пороговый уровень для вмешательств – концентрация мочевой кислоты 5 мг/дл, или 300 мкмоль/л. Сейчас не всем пациентам с таким уровнем мочевой кислоты назначают лекарственные препараты. Третий этап – информирование пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах риска гиперурикемии.

В заключение профессор Ю.В. Жернакова подчеркнула, что важно разъяснить значение диетических факторов, влияющих на уровень мочевой кислоты, значение физической активности, коррекции массы тела и всех модифицируемых факторов риска. Пациентам с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском и уровнем мочевой кислоты свыше 5 мг/дл должна быть назначена терапия аллопуринолом 100 мг/сут с последующей титрацией до 300–600 мг/сут.

Заключение

Высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови является фактором риска развития не только подагры, но и сердечно-сосудистых событий. Ингибитор ксантинооксидазы аллопуринол способствует снижению продукции пуринов, уменьшает концентрацию мочевой кислоты как в сыворотке крови, так и в моче. Применение аллопуринола в комплексном лечении больных с коморбидной патологией (АГ, метаболический синдром, хроническая почечная недостаточность, атеросклероз) позволяет достигать целевого уровня мочевой кислоты

в сыворотке крови и максимально снижает риск и прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Согласно результатам исследований, терапия аллопуринолом ассоциируется с более низким риском общей смертности и лучшей выживаемостью больных гиперурикемией. Доказана связь между применением аллопуринола и снижением уровня АД у больных АГ и сопутствующей гиперурикемией. Аллопуринол много лет широко используется в клинической практике и считается эффективным средством для коррекции гиперурикемии. ☺

Применение аллопуринола в комплексном лечении больных с коморбидной патологией (АГ, метаболический синдром, хроническая почечная недостаточность, атеросклероз) позволяет достигать целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и максимально снижает риск и прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений и смертности

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ
КОНГРЕСС

2020

25–26 мая



ОРГЗДРАВ

ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

ГЛАВНАЯ ТЕМА Стратегия развития здравоохранения РФ на период до 2025 г.: приоритеты и механизмы реализации

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ ПРОГРАММЫ

- Наука и искусство стратегического управления: российский и международный опыт
- Эффективное первичное звено здравоохранения: модели организации
- Система всеобщего лекарственного обеспечения: пилоты в регионах и опыт зарубежных коллег
- Управление, информатизация, документооборот: этапы единого процесса
- Мастер-классы по лидерству и эффективному управлению в здравоохранении

Ежегодно более 600 руководителей
здравоохранения на одной площадке

Место проведения
Москва, гостиница «Рэдиссон Славянская»

Онлайн-регистрация участников
www.vshouz.ru



Реклама



VIII ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

МОСКВА, РОССИЯ

27-28 МАЯ 2020 Г.



WWW.CARDIO-EUR.ASIA



МИНИСТРОТВО
РОССИИ



II МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «HEALTH AGE. АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ» 28 | МАЯ | 2020



Реклама

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:



ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР:



Г. МОСКВА, УЛ. ТРУБЕЦКАЯ, Д. 8 КОНГРЕСС-ЦЕНТР ПЕРВОГО МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА

Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше!»

и 60-я сессия, посвященные 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

3–5 июня 2020 г.
Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше!» и 60-й сессии, посвященных 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

На конференции, основная тема которой обозначена как «Кардиология на марше!», будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, последние научные достижения и клинические подходы к профилактике, диагностике и различные методы лечения сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний. К участию в конференции приглашены ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.

Конференция проводится при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения г. Москвы, Российского кардиологического общества, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского научного медицинского общества терапевтов.

Часть мероприятий конференции аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Основные научно-практические направления

- Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Фундаментальные аспекты кардиологии
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
- Артериальная гипертензия
- Легочная артериальная гипертензия
- Дислипидемия
- Острые коронарные синдромы
- Атеротромбоз
- Кардиореанимация
- Кардиохирургия: открытая, гибридная, микрохирургия
- Интервенционные методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Визуализация в кардиологии
- Хронические коронарные синдромы
- Фибрилляция предсердий и другие нарушения ритма и проводимости сердца
- Сердечная недостаточность
- Проблема приверженности кардиологических пациентов лечению
- Ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Профилактика мозговых инсультов
- Вопросы коморбидности заболеваний: лечить пациента, а не болезнь

Научная программа конференции будет размещена на сайтах www.cardioweb.ru, www.cardioprevent.ru и www.scardio.ru в начале мая 2020 г.

Регистрация участников конференции бесплатная. Электронная регистрация на сайте www.cardioweb.ru до 1 июня 2020 г.

Научные координаторы оргкомитета конференции

Палеев Филипп Николаевич, e-mail: filipp@paleev.ru

Погосова Нана Вачиковна, e-mail: nanapogosova@gmail.com

Ответственный секретарь конференции

Аушева Аза Камбулатовна, e-mail: azaausheva3011@gmail.com; тел.: +7 495 414 61 18

Адрес оргкомитета:

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А.

E-mail: conference2020@cardio.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2020

WWW.SCARDIO.RU

Реклама

29 СЕНТЯБРЯ—1 ОКТЯБРЯ 2020 ГОДА | КАЗАНЬ

Конкор®
бисопролол 2,5-5-10 мг



МЕРКК

Конкор® AM
бисопролол + Амлодипин



Конкор®

уменьшает тонус симпатической НС:
снижает АД и ЧСС¹:

Оригинальный
бисопролол¹

Эффективнее дженериков
в снижении АД⁶ и ЧСС⁵

272 руб. в месяц
(5 мг №50)⁴

Конкор® AM

тройной механизм действия²:
↓ тонуса симпатической НС
↑ периферической вазодилатации
↓ синтеза ренина (воздействие на РААС)

Гибкая линейка²
дозировок Конкор® AM

Фиксированная комбинация²
оригинального бисопролола и амлодипина

РАЗМЕЩЕНИЕ НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

* Симпатическая НС – симпатическая нервная система

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® П №012963/01; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® AM ЛП-001137; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® КОР П №013955/01; 4. IMS, retail, 2017; 5. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6):29-35. 6. С.Н. Толтыгина, Е.В. Шилова, С. Ю. Маршечин. "Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных артериальной гипертензией 1-2 степени". Рациональная фармакотерапия в кардиологии 3.3 (2007).

Конкор® (бисопролол). Регистрационное удостоверение: П №012963/01. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** бета₁-адреноблокатор селективный. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»), острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синусовая брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы, выраженные нарушения периферического кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитом (без одновременного применения α-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Один раз в сутки утром с небольшим количеством жидкости, независимо от времени приема пищи. Не разжевывать, не растирать в порошок. Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия. Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. Обычно начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендованная начальная доза составляет 1,25 мг 1 раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Со стороны сердца: очень часто: брадикардия (у пациентов с ХСН); часто – усугубление симптомов течения ХСН. Со стороны сосудов: ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН. Со стороны пищеварительной системы – часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Общие нарушения – часто: астения (у пациентов с ХСН); повышенная утомляемость* (Центральная нервная система – часто: головноекружение*, головная боль*). Общие расстройства и нарушения в месте введения – часто: астения (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией).

* У пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. На начальных этапах лечения препаратом Конкор® пациенты нуждаются в постоянном наблюдении. Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях: тяжелые формы ХОБЛ и нетяжелые формы бронхиальной астмы, сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии) такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость могут маскироваться, строгая диета, проведение десенситизирующей терапии, AV блокада I степени, стенокардия Принцметала, нарушения периферического кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов), псориаз (в т.ч. в анамнезе) **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 5 лет. Претензии потребителей и информация о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: ООО «Мерк», 115054, Москва, ул. Вавилова, д. 35, Тел: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 01 июля 2019. Соответствует CCDS 11.0.

Конкор® AM (бисопролол+амлодипин). Регистрационное удостоверение: ЛП-001137. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гипотензивное средство комбинированное (бета₁-адреноблокатор селективный + блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК)). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки 5 мг + 5 мг, таблетки 5 мг + 10 мг, таблетки 10 мг + 5 мг, таблетки 10 мг + 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия: замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах. Противопоказания: к амлодипину: тяжелая артериальная гипотензия; шок (в т.ч. кардиогенный); нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; обструкция выходящего отдела желудка (например, клинически значимый аортальный стеноз). По бисопрололу: острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии; кардиогенный шок; атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора; синдром слабости синусового узла (СССУ); синусовая брадикардия (ЧСС менее 60 ударов/мин); симптоматическая артериальная гипотензия; тяжелые формы бронхиальной астмы; выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно; феохромоцитом (без одновременного применения α-адреноблокаторов); метаболический ацидоз. По комбинации амлодипина и бисопролола: повышенная чувствительность к амлодипину; другие проводящие дисфункции; бисопролол и/или любое из вспомогательных веществ, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь. Принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Продолжительность лечения. Длительная терапия. Рекомендуется постепенное снижение дозы. Нарушение функции печени. Нарушения с нарушением функции печени выведение амлодипина может замедлено. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Нарушение функции почек. Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция режима дозирования, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится с помощью диализа. Пациентам, подвергающимся диализу, следует назначать амлодипин с особой осторожностью. Для пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Пожилые пациенты. Пожилым пациентам могут назначаться обычные дозы препарата. Осторожность требуется только при увеличении дозы. Дети. Препарат не рекомендован к применению у детей в возрасте до 18 лет ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности. Рекомендованная суточная доза – 1 таблетка определенной дозировки в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** По амлодипину: нарушения со стороны нервной системы – часто: сонливость, головноекружение, головная боль (особенно в начале лечения); нарушения со стороны органа зрения (в т.ч. диплопия); нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, боль в животе, диспепсия, изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея); нарушения со стороны сердца – часто: ощущение сердцебиения; нарушения со стороны сосудов – часто: «приливы»; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – часто: одышка, общие расстройства и нарушения в месте введения – очень часто: периферические отеки; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани – часто: отеки лодыжек, судороги мышц. По бисопрололу: нарушения со стороны нервной системы – часто: головная боль*, головноекружение*, нарушения со стороны сосудов – часто: ощущение похолодания или онемения в конечностях; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, рвота, диарея, запор, общие расстройства и нарушения в месте введения – часто: повышенная утомляемость**. *Особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® AM резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. По амлодипину: В период приема препарата необходимо контролировать массу тела и потребление натрия, назначение соответствующей диеты. У пациентов с сердечной недостаточностью III-IV стадии по классификации NYHA неинтенсивное генеза амлодипин повышает риск возникновения отека легких, что не связано с усугублением симптомов течения ХСН. У пациентов с сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут увеличить риск сердечнo-сосудистых осложнений и летальных случаев у этих пациентов. У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и показателя АЛС могут быть увеличены, рекомендации по дозированию препарата не установлены. Поэтому применение амлодипина следует начинать с нижней границы диапазона терапевтических доз, и соблюдать осторожность, как в начале лечения, так и при повышении дозы. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени может возникнуть необходимость в постоянном подборе дозы и тщательном мониторинге состояния пациента. Пациентам с почечной недостаточностью амлодипин назначают в обычных дозах, так как изменения его концентрации в плазме не коррелируют со степенью почечной недостаточности, и амлодипин не диализуется. У пациентов пожилого возраста может увеличиваться Т_{1/2} и снижаться клиренс амлодипина. По бисопрололу: Внезапная отмена бисопролола может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертензией или стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью. У пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады альфа-адренорецепторов (на фоне применения α-адреноблокаторов). Пациентам с псориазом и/или псориазом в анамнезе бисопролол должен назначаться только после тщательной оценки ожидаемой пользы и риска. У пациентов, подвергающихся общей анестезии, блокады бета₁-адренорецепторов снижают частоту возникновения аритмии и ишемии миокарда во время проведения анестезии и интубации, а также в послеоперационный период. Рекомендуется сохранять блокаду бета₁-адренорецепторов периперационно. Перед проведением общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о приеме пациентом бета₁-адреноблокаторов из-за риска взаимодействия с другими препаратами, что может привести к брадикардии, подавлению рефлекторной тахикардии и снижению рефлекса для компенсации потери крови. Если необходимо отменить бета₁-адреноблокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно и завершено примерно за 48 часов до анестезии. При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно увеличение сопротивляемости дыхательным путям, что требует более высокой дозы бета₂-адреномиметиков. У пациентов с ХОБЛ применение бисопролола следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациентам тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышки, непереносимости физических нагрузок, кашля). **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить препарат в недоступном для детей месте! **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. Претензии потребителей и информация о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: ООО «Мерк», 115054, Москва, ул. Вавилова, д. 35, Тел: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 2019-09-25. Соответствует CCDS Bисопролол+Амлодипин v. 8.0