

# Человек и Лекарство – Казахстан

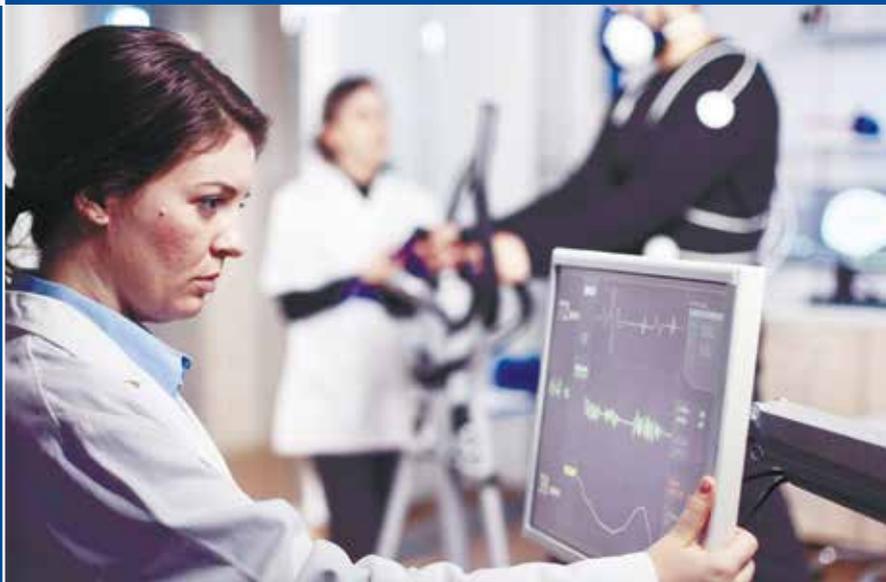
Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал

Клинический протокол  
диагностики и лечения.  
Стеноз трикуспидального  
клапана

Пролонгированная  
профилактика вторичных  
тромбоэмболических  
осложнений (ВТЭО)  
у больных  
с геморрагическим  
риском

Прогнозирование  
постгоспитальной  
летальности у больных  
инфарктом миокарда  
молодого и среднего  
возраста

Вопросы оптимальной  
анти тромботической  
терапии пациентов  
с фибрилляцией  
предсердий,  
подвергающихся  
чрескожному коронарному  
вмешательству



№1 (161), 2022

Кардиология  
Ревматология



# ПОЛВАСТЕРОЛ

Розувастатин 5 мг, 10 мг, 20 мг

## ПРОФИЛАКТИКА ДИСЛИПИДЕМИИ

- Первичная гиперхолестеринемия или смешанная дислипидемия
- Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия
- Профилактика ССО у взрослых пациентов с повышенным риском атеросклероза

К-ЛС-5№ 019724  
РК-ЛС-5№ 019723  
РК-ЛС-5№ 019722

### Торговое наименование

Полвастерол

### Международное непатентованное название

Розувастатин

### Показания к применению

- лечение гиперхолестеринемии

У взрослых, подростков и детей в возрасте 6 лет и старше с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией.

- профилактика сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с повышенным риском развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания в качестве вспомогательной терапии.

### Перечень сведений, необходимых до начала применения

#### Противопоказания

Розувастатин противопоказан при следующих состояниях:

- у пациентов с гиперчувствительностью к розувастатину или к любому из вспомогательных веществ
- у пациентов с заболеванием печени в активной фазе, любое повышение трансаминаз сыворотки, в 3 раза превышающее верхние границы нормы (ВГН)
- у пациентов с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина <30 мл/мин)
- у пациентов с миопатией
- у пациентов, одновременно получающих циклоспорин
- во время беременности и в период лактации, и у женщин детородного возраста, не использующих соответствующие меры контрацепции
- детский возраст до 6-ти лет
- лица с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lарр-лактазы, мальабсорцией глюкозы-галактозы.

Доза 40 мг противопоказана пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся следующие:

- умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин)
- гипотиреоз
- личный или семейный анамнез, включающий наследственные заболевания мышц
- токсическое воздействие на мышцы в анамнезе при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов
- злоупотребление алкоголем
- ситуации, при которых может возникнуть увеличение концентрации в плазме крови
- азиатские пациенты
- сопутствующее применение фибратов
- детский и подростковый возраст до 18-ти лет.

### Специальные предупреждения

#### Расовая принадлежность

Фармакокинетические исследования показали увеличение экспозиции у азиатских пациентов по сравнению с представителями европеоидной расы.

#### Беременность и период лактации

Розувастатин противопоказан для применения во время беременности и лактации.

Женщины, способные к деторождению, должны применять соответствующие меры контрацепции.

### Рекомендации по применению

#### Способ применения

Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от цели терапии и ответа пациента на лечение, в соответствии с современными общепринятыми руководствами.

Полвастерол можно принимать в любое время суток вне зависимости от приема пищи.

#### Дозы

##### Лечение гиперхолестеринемии

Рекомендованная начальная доза составляет 5 или 10 мг перорально один раз в сутки как для пациентов, ранее не получавших статины, так и для пациентов, перешедших с другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. Начальную дозу следует подбирать индивидуально для каждого пациента с учетом уровня холестерина, риска развития сердечно-сосудистых явлений в будущем, а также потенциального риска развития нежелательных реакций (см. ниже). При необходимости, коррекцию дозы до следующего уровня можно выполнить через 4 недели.

*Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с повышенным риском развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания в качестве вспомогательной терапии*

Рекомендуемая доза - 20 мг один раз в сутки.

#### Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Часто ( $\geq 1/100$ , <1/10)

- сахарный диабет (частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска: уровень глюкозы в крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, повышение уровня триглицеридов, наличие гипертонии в анамнезе)

- головная боль, головокружение
- запор, тошнота, боль в животе
- миалгия
- астения

Нечасто ( $\geq 1/1000$ , <1/100)

- зуд, сыпь, крапивница

#### Условия отпуска из аптек

По рецепту

#### Сведения о производителе

Фармацевтический завод «Польфарма» АО  
ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша

Номер телефона: +48 58 5631600

Номер факса: +48 58 5622353

Адрес электронной почты: phv@polpharma.com

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

«Химфарм» АО, Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона: +7 7252 (610151)

Номер автоответчика: +7 7252 (661342)

Адрес электронной почты: [complaints@santo.kz](mailto:complaints@santo.kz); [phv@santo.kz](mailto:phv@santo.kz)



**Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению.  
Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.**

Учредитель:  
ОО «Masters Trade»  
Журнал зарегистрирован  
в Министерстве связи  
и информации РК  
№14418-Ж, свид. о перерегистрации  
от 24.06.2014 г.  
Зарегистрированный тираж:  
4000 экз.  
Территория распространения:  
Республика Казахстан

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:  
Анохина Г.А. (Киев)  
Абсеитова С.Р. (Нур-Султан)  
Бекбосынова М.С. (Нур-Султан)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Нур-Султан)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусипов А.К. (Алматы)  
Дуцанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Нур-Султан)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузак М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Мукатова И.Ю. (Нур-Султан)  
Нургужаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Рахметова В.С. (Нур-Султан)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Нур-Султан)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Нур-Султан)  
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:  
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:

Супрун Элина, Скворцов В.В.  
Владимирская Валентина

Технический редактор:  
Абаева Лаура

Выпускающий дизайнер:  
Тарадай Татьяна

Фотограф:  
Рустемова Диана

Все права защищены. Перепечатка  
текстов возможна только с согласия  
авторов.

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи  
не рецензируются и не возвращаются.  
Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности  
за этику соблюдения авторских прав  
в статьях.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены  
редакцией об ответственности за  
рекламу незарегистрированных,  
не разрешенных к применению  
Министерством здравоохранения  
и социального развития РК  
лекарственных средств и различных  
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:  
050016 Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б  
БЦ «Сэт», офис 31А  
Тел: +7 (727) 327-72-45  
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии  
«Print House Gerona»  
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 1 (161), 2022

Кардиология. Ревматология

## Уважаемые читатели!

Очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» посвящен актуальным разделам медицины – кардиологии и ревматологии.

Актуальность проблемы сердечно-сосудистых заболеваний состоит в том, что они формируют весьма высокие уровни заболеваемости, инвалидности и смертности населения, оставаясь в то же время потенциально предотвратимыми.

В традиционной рубрике Клинические рекомендации, которая открывает журнал, представлен Клинический протокол диагностики и лечения. Стеноз трикуспидального клапана.

В современной медицине подходы в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний регулярно пересматриваются в связи с появлением новых данных. В новостях доказательной медицины представлена статья «Пролонгированная профилактика вторичных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у больных с геморрагическим риском». Статья посвящена вопросам длительной профилактики вторичных тромбоэмболических осложнений у больных с геморрагическим риском.

В Клинических исследованиях несомненный интерес вызовет статья «Прогнозирование постгоспитальной летальности у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста». Предложена прогностическая модель, которая позволяет без увеличения экономических затрат стратифицировать пациентов с высоким риском летального исхода в течение первого года наблюдения. Расчет индивидуального риска летальности, в свою очередь, позволит оптимизировать стратегию лечения и вторичной профилактики у данной категории больных.

Для практикующих врачей будут интересны статьи, где обсуждаются вопросы подбора антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий, риски, связанные с применением необоснованно сниженных доз антикоагулянтов, а также приверженность к терапии антикоагулянтами.

В Клубе кардиологов рассматриваются новые возможности в диагностике и лечении больных с артериальной гипертензией, улучшения прогноза пациентов с артериальной гипертензией с использованием антигипертензивного препарата.

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

С уважением, Дуйсеева Гульмира



# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения. Стеноз трикуспидального клапана.....	6
Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии COVID-19. <i>И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, Л.Е. Саранцева</i> .....	17
Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального и воспроизведенного препаратов розувастатина у больных гиперлипидемией. <i>И.В. Механцева, А.В. Собянин, В.В. Трофимова</i> .....	26

## ОБЗОРЫ

Суточное мониторирование и клиническое измерение артериального давления в комплексной оценке эффективности 12-недельной терапии тройной фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике. <i>В.М. Горбунов, Ю.А. Карнов, Е.В. Платонова, Я.Н. Кошеляевская от имени группы исследователей программы ТРИКОЛОП</i> .....	28
---	----

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Пролонгированная профилактика вторичных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у больных с геморрагическим риском. <i>Г.А. Джунусбекова, Ж.А. Аканов, А.Ж. Маткеримов, А.В. Базарова, Н.А. Коспанов, М.К. Тундыбаева, Г.К. Жусупова, И.Н. Сагындыков, Г.С. Модахметова, К.С. Мурзабеков, А.К. Жашкеев, Л.Х. Аменова, И.А. Олейник, Н.А. Полтаранина, Б.М. Сафиулина, Л.В. Шепотько, Г.Н. Каликова, Б.К. Жолдин, Б.К. Жанабаев, Б.С. Нышанова, Г.Ш. Алипова, Г.Б. Батырханова, А.Г. Рыжков</i> .....	37
Питавастатин: фокус на безопасность и лекарственные взаимодействия. <i>Л.О. Минушкина, Д.А. Затейщиков</i> .....	43

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поддержание синусового ритма после электрокардиоверсии при фибрилляции предсердий у пациентов высокого риска – сравнительная эффективность противоаритмических препаратов. <i>Байба Кокина, Алдис Стрелниекс, Ирина Пупкевича, Кристин Юбеле, Майя Викмане, Сандис Сакне, Эмма Соколова, Инга Уртане, Айварс Лейниекс, Оскарс Калейс</i> .....	52
Прогнозирование постгоспитальной летальности у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста. <i>Е.А. Шишкина, О.В. Хлынова, А.Б. Черемных</i> .....	60
Показатели безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. <i>М.И. Чашкина, Д.А. Андреев, Н.Л. Козловская, З.К. Салпагарова, А.Ю. Суворов, С.А. Сучкова, А.А. Быкова, А.Л. Сыркин</i> .....	67
Уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от распространенности поражения коронарных артерий. <i>Л.П. Воронина, Э.В. Кеспелери, А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, Б.Ю. Кузьмичев, Е.А. Полунина</i> .....	77

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Опыт применения Зобон в лечении постменопаузного остеопороза. <i>Г.Х. Габдулина, А.Г. Токарев</i> .....	81
Современные фармакотерапевтические подходы в лечении артериальной гипертензии. <i>В.В. Скворцов, С.С. Байманкулов</i> .....	86
Фибрилляция предсердий в старческом возрасте: управление рисками и особенности применения прямых пероральных антикоагулянтов. <i>С.Г. Канорский</i> .....	91

## КЛУБ КАРДИОЛОГОВ: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ - СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. <i>В.В. Скибицкий, С.Р. Гутова, А.В. Фендрикова, А.В. Скибицкий</i> .....	102
Вопросы оптимальной антитромботической терапии пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству. <i>О.Л. Барбараши, В.В. Кашталап</i> .....	110
Потенциальные возможности улучшения прогноза пациентов с артериальной гипертензией: достойное место моксонидина. <i>Г.Г. Бедельбаева, Б.Б. Камалова, Е.Б. Ужегова, Б. Ердаш</i> .....	118
Симпатический овердрайв у пациентов с артериальным гипертензией. Ремоделирование миокарда. <i>Н.Е. Айдаргалиева</i> .....	123

# ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ

18 мая	<b>МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И БИОСИМИЛЯРЫ»</b> , посвященная 80-летию академика НАН РК, Кузденбаевой Р.С., онлайн, прямая трансляция	психиатрия, неврология
10-11 августа	<b>V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ «АКАДЕМИЯ ФАРМАЦЕВТА»</b> онлайн, прямая трансляция	семинар для первостольников, семинар для руководителей, заведующих аптек фармаконадзор и фальсификация ЛС
7-8 сентября	<b>XV МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО-КАЗАХСТАН»</b> , онлайн, прямая трансляция  <b>В рамках Конгресса пройдут:</b> 1. Научно-практическая конференция с международным участием на тему «Актуальные проблемы клинической, экспериментальной неврологии, нейрохирургии, нейрофизиологии»; 2. Школа гастроэнтерологов и гепатологов ОО «Общество гепатологического и гастроэнтерологического профиля»; 3. Школа специалистов респиратораторной медицины ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины»	кардиология, неврология, гастро-энтерология, пульмонология, эндокринология педиатрия, урология, фармаконадзор и фальсификация ЛС
10 ноября	<b>IV РЕСПУБЛИКАНСКИЙ КОНГРЕСС «РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»</b> , онлайн, прямая трансляция	
24 ноября	<b>IV ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС «МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ»</b> онлайн, прямая трансляция	терапия, гастро-энтерология, эндокринология, кардиология

# Клинический протокол диагностики и лечения. Стеноз трикуспидального клапана

Одобен  
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
от «13» июля 2020 года Протокол № 111

## 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

### 1.1. Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	Код	Название
I50	I50	Сердечная недостаточность
I50.0	I50.0	Застойная сердечная недостаточность
I50.1	I50.1	Левожелудочковая недостаточность
I50.9	I50.9	Сердечная недостаточность неуточненная
I42.0	I42.0	Дилатационная кардиомиопатия
I42	I42	Кардиомиопатия
I42.1	I42.1	Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия
I42.2	I42.2	Другая гипертрофическая кардиомиопатия
I42.5	I42.5	Другая рестриктивная кардиомиопатия
I25.5	I25.5	Ишемическая кардиомиопатия
I42.6	I42.6	Алкогольная кардиомиопатия
I42.7	I42.7	Кардиомиопатия, обусловленная воздействием лекарственных средств и других внешних факторов
I42.8	I42.8	Другие кардиомиопатии
I42.9	I42.9	Кардиомиопатия неуточненная
I33.0	I33.0	Острый и подострый инфекционный эндокардит
I08	I08	Поражения нескольких клапанов сердца
I08.1	I08.1	Сочетанное поражение митрального и трехстворчатого клапанов
I08.2	I08.2	Сочетанное поражение аортального и трехстворчатого клапанов
I08.3	I08.3	Сочетанное поражение митрального, аортального и трехстворчатого клапанов
I08.8	I08.8	Другие множественные болезни клапанов
I09	I09	Другие ревматические болезни сердца
I09.0	I09.0	Ревматический миокардит
I09.1	I09.1	Ревматические болезни эндокарда, клапан не уточнен
I09.8	I09.8	Другие уточненные ревматические болезни сердца

1.3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год (пересмотр 2019 г.)

### 1.4. Сокращения, используемые в протоколе:

АНА	– American Heart Association
BNP	– натрий-уретический пептид В-типа
НУНА	– Нью-Йоркская Ассоциация сердца
β-АБ	– бета-адреноблокаторы
АВ-проведение (блокада)	– атриовентрикулярное проведение (блокада)
АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АРА II	– антагонисты рецепторов ангиотензина II
АСТ	– аспаратаминотрансфераза
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
БАБ	– бета-адреноблокаторы
БМКК	– блокаторы медленных кальциевых каналов
ВТЛЖ	– выводной тракт левого желудочка
ЕОК	– Европейское общество кардиологов
ЗСТК	– задняя створка трикуспидального клапана
иАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИМТ	– индекс массы тела
КДО	– конечно-диастолический объем
КДР	– конечно-диастолический размер
КСО	– конечно-систолический объем
КСР	– конечно-систолический размер
ТР	– трикуспидальная регургитация
ТН	– трикуспидальная недостаточность
ТС	– трикуспидальный стеноз
ПЖ	– правый желудочек
ПСТК	– передняя створка трикуспидального клапана
СДЛА	– систолическое давление в легочной артерии
СН	– сердечная недостаточность
Сред. ДЛА	– среднее давление в легочной артерии
ТЗСЛЖ	– толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	– толщина межжелудочковой перегородки
ФВ	– фракция выброса левого желудочка
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография

**1.6. Пользователи протокола:** кардиохирурги, кардиологи, аритмологи, терапевты, врачи общей практики.

**1.7. Категория пациентов:** взрослые.

**1.8. Шкала уровня доказательности:**

A	Высококачественный метаанализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

**1.10. Определение:** Стеноз трикуспидального клапана – состояние, при котором уменьшается площадь отверстия между правым предсердием и правым желудочком. (АНА)

**1.11. Классификация:**

Стеноз и недостаточность трикуспидального клапана делятся на 4 стадии.

Классификация по стадиям развития (circulation ACC/AHA):

Стадия	Название	Описание
A	В зоне риска (at risk)	Пациенты (лица), имеющие факторы риска развития клапанной патологии сердца
B	Формирующегося порока (progressive)	Пациенты с прогрессирующим клапанным пороком сердца легкой-умеренной степени выраженности. Симптомы заболевания отсутствуют
C	Тяжелого бессимптомного порока (asymptomatic severe)	Наличие выраженного (тяжелого) порока клапана сердца, протекающего без клинических проявлений:
C1		при сохранном (compensated) ЛЖ и/ ПЖ (адаптивное ремоделирование)
C2		С развитием истощения (decompensation) ЛЖ и /ПЖ (деадаптивное ремоделирование)
D	Тяжелого симптомного порока (symptomatic severe)	Наличие симптомов, обусловленных пороком клапана сердца

**По времени возникновения** выделяют врожденный и приобретенный стеноз трикуспидального клапана.

■ **Врожденный стеноз** возникает в результате воздействия на организм беременной неблагоприятных факторов (например, радиационного или рентгенологического облучения, инфекции и др.). Он встречается крайне редко и преимущественно в виде аномалии Эбштейна – неправильного расположения трехстворчатого клапана, который крепится ниже обычного места к стенкам правого желудочка. Аномалия Эбштейна включает в себя стеноз (сужение) и недостаточность трикуспидального клапана (неполное смыкание створок трехстворчатого клапана во время сокращения желудочков).

Формы по выраженности сужения отверстия выделяют:

- умеренный стеноз (2,5-3 см<sup>2</sup>);
- выраженный стеноз (1,5-2,5 см<sup>2</sup>);
- резкий стеноз (до 1,5 см<sup>2</sup>).

**Приобретенный трикуспидальный стеноз** развивается в течение жизни преимущественно как осложнение воспалительных процессов внутренней оболочки сердца.

Выделяют несколько групп причин, приводящих к формированию приобретенного трикуспидального стеноза.

**Первая группа** – причины формирования органического (структурного) поражения трехстворчатого клапана:

- ревматизм (системное (то есть с поражением различных органов и систем организма) воспалительное заболевание с преимущественным поражением сердца) – самая частая причина трикуспидального стеноза. Трикуспидальный стеноз при ревматизме всегда сочетается с поражением других клапанов;
- инфекционный эндокардит (воспалительное заболевание внутренней оболочки сердца);
- фиброэластоз (заболевание, для которого характерно утолщение эндокарда (внутренней оболочки сердца) желудочков и клапанного аппарата);
- системная красная волчанка (системное заболевание, связанное с нарушениями в системе иммунитета, то есть защитных сил организма);
- карциноидный синдром (поражение различных органов в результате наличия в организме карциноида). Карциноид – это маленькая опу-

холь, чаще всего расположенная в тонком или толстом кишечнике. Опухоль производит активные вещества, которые током крови приносятся в правую половину сердца, повреждают эндокард (внутреннюю оболочку сердца). Выходя из правого желудочка с током крови, эти вещества попадают в сосуды легких, где разрушаются и не доходят до левых отделов сердца.

- **Вторая группа** – факторы, препятствующие току крови через правое атриовентрикулярное отверстие без повреждения створок трехстворчатого клапана:
  - миксома (опухоль) правого предсердия;
  - метастатические опухоли системы нижней полой вены (группы клеток злокачественной опухоли, возникшие в животе или нижних конечностях и током крови, перенесенные в правое предсердие).
- **Третья группа** факторов способствует развитию функционального трикуспидального стеноза (например, при миокардите – воспалении мышечного слоя сердца – створки трехстворчатого клапана утрачивают подвижность и устанавливаются в полузакрытом положении. Это приводит к формированию и стеноза (сужения), и недостаточности трикуспидального клапана (неполное смыкание створок трехстворчатого клапана во время сокращения желудочков).

## 2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

### 2.1 Диагностические критерии:

**Жалобы** на наличие симптомов. Одышка – возникает в результате недостаточного поступления крови в сосуды легких. Ощущение неритмичного сердцебиения, замирания сердца, переверотов, так как первое проявление трикуспидального стеноза – фибрилляция предсердий (такое нарушение ритма сердца, при котором отдельные участки мышцы предсердий сокращаются независимо друг от друга с очень большой частотой). Боль и тяжесть в правом подреберье, связанные с застоем жидкости в печени. Чувство переполнения живота, тяжесть в его верхних отделах, отрыжка – возникают при переполнении кровью сосудов брюшной полости. Общая слабость и снижение работоспособности – связаны с нарушением распределения крови в организме.

**Анамнез:** Выясняется, чем болел пациент и его близкие родственники, кто пациент по профессии (был ли у него контакт с возбудителями инфекционных заболеваний), были ли инфекционные заболевания. В анамнезе могут быть указания на ревматический процесс, системные заболевания соединительной ткани.

Стеноз трехстворчатого клапана почти всегда бывает следствием ревматической лихорадки. В большинстве случаев присутствует также и ТР, как и при поражении митрального клапана (обычно при митральном

стенозе). Редкие причины стеноза трехстворчатого клапана включают СКВ, карциноидный синдром, миксому правого предсердия (ПП), врожденную патологию, первичную или метастатическую опухоль и ограниченный констриктивный перикардит. Правое предсердие становится гипертрофированным и растянутым, развивается сердечная недостаточность, как осложнение поражения правых отделов сердца, однако без дисфункции правого желудочка. Последний остается недостаточно заполненным и имеет малые размеры. Иногда возникает фибрилляция предсердий.

#### Первичная:

- врожденная мальформация;
- воспалительные заболевания;
- дегенеративные процессы;
- инфекционный эндокардит;
- обызвествление;
- травмы;
- опухоли.

#### Вторичная:

- инфаркт миокарда;
- дилатационные кардиомиопатии;
- гипертрофическая кардиомиопатия;
- эндомикардиальный фиброз.

Личностные, психосоциальные факторы (уровень интеллекта, обстановка в семье, степень благосостояния, личная мотивация к лечению и т.д.), способные повлиять на качество и адекватность лечения.

#### Особенности гемодинамики при трикуспидальном стенозе

Стеноз правого предсердно-желудочкового отверстия вызывает затруднение физиологического поступления крови из правого предсердия в правый желудочек. При этом в диастолу создается повышенный трансстрикуспидальный градиент давления, обусловленный увеличением давления в полости правого предсердия. В течение короткого времени компенсация нарушенной гемодинамики обеспечивается гиперфункцией и гипертрофией правого предсердия. Однако компенсаторные механизмы при трикуспидальном стенозе неустойчивы и ограничены, поскольку мощность миокарда правого предсердия оказывается недостаточной.

Прогрессирующий рост давления в правом предсердии приводит к застою во всей венозной системе. В портальной системе и печени депонируется большое количество крови, поэтому рост портальной гипертензии способствует развитию асцита, фиброза и цирроза печени.

#### Физикальное обследование:

В таблицах 1, 2 представлены симптомы и признаки трикуспидального стеноза.

Симптомы тяжелого стеноза трехстворчатого клапана включают пульсирующий дискомфорт в области шеи (из-за гигантской яремной пульсовой волны), усталость, холодные кожные покровы (из-за низкого сердечного выброса) и дискомфорт в правом верхнем квадранте живота (из-за увеличенной печени).

Таблица 1. Симптомы и признаки стеноза трикуспидального клапана

Симптомы	Признаки
Типичные	Специфичные
Одышка	Застойное расширение в яремных венах
Ортопноэ	Сердечные шумы
Пароксизмальная ночная одышка	
Снижение толерантности к физическим нагрузкам	•Аускультация, мягкий тон открытия клапана. Иногда слышен щелчок в середине диастолы. Для стеноза трехстворчатого клапана характерен короткий скребущий нарастающе-убывающий пресистолический шум, который слышен лучше всего через стетоскоп с диафрагмой в четвертом или пятом межреберье справа от грудины или в эпигастральной области, когда больной сидит, наклонившись вперед (приближение сердца к грудной стенке) или лежит на правом боку (увеличивающийся поток через клапан). Шум становится громче и более длинным при маневрах, увеличивающих венозный приток (например, физические упражнения, вдох, подъем ноги, проба Мюллера), и более мягким и коротким при приемах, уменьшающих венозный приток (вертикальное положение, проба Вальсальвы)
Слабость, утомляемость, увеличение времени восстановления после физических нагрузок	Перкуссия – границы относительной сердечной тупости смещены вправо.
Отеки голеней	
Снижение аппетита	
Гепатомегалия	
Асцит	

Постановка диагноза ТС возможна при наличии двух ключевых критериев:

- 1) характерных симптомов ТС (главным образом, одышки, утомляемости, ограничения физической активности, отеков лодыжек);
- 2) объективного доказательства того, что эти симптомы связаны с поражением трикуспидального клапана.

При установлении диагноза ТС следует уточнить причину ее развития, а также факторы и возможные

сопутствующие заболевания, провоцирующие декомпенсацию ЛЖ и ПЖ.

Опорными точками в постановке диагноза ТС являются:

- 1) характерные симптомы ТС или жалобы больного;
- 2) данные физикального обследования (осмотр, пальпация, аускультация) или клинические признаки;
- 3) данные объективных (инструментальных) методов обследования (табл. 2).

Таблица 2. Критерии, используемые при определении диагноза ТС

I. Симптомы (жалобы)	II. Клинические признаки	III. Объективные признаки дисфункции сердца
Одышка (от незначительной до удушья) Быстрая утомляемость Сердцебиение Кашель Ортопноэ	Первым видимым признаком становится гигантская мелкозубчатая волна, а с постепенным снижением у на яремных венах. При развитии фибрилляции предсердий волна v становится заметной в яремном пульсе. Можно обнаружить набухание яремных вен, увеличивающееся при вдохе (симптом Куссмауля). Лицо может приобретать темную окраску, возможно расширение вен кожи головы, когда больной лежит (симптом «прилива»). Непосредственно перед систолой может ощущаться печеночная пульсация. Часто возникают периферические отеки	ЭКГ, рентгенография грудной клетки ЭхоКГ Шумовая симптоматика

**Лабораторные исследования:**

- ОАК (с целью исключения признаков воспаления, анемии и т.д.);
- ОАМ (с целью исключения признаков воспаления);
- Биохимический анализ крови (с целью определения/исключения печеночной, почечной недоста-

точности, уровня белка крови, сахара крови);

- Коагулограмма (с целью определения свертываемости крови);
- Анализы на гепатиты В, С, микрореакция (с целью исключения инфекционной патологии).

**Инструментальные исследования:**

- **ЭКГ:** При ТС на ЭКГ отклонение электрической оси сердца вправо, увеличение зубца R во II- III стандартных и правых грудных отведениях.
- **Рентгенографическое исследование:**  
Рентгенография сердца в трех проекциях:
  - При сочетанном митральном-трикуспидальном стенозе отсутствуют (или не выражены) характерные для митрального порока застойные явления в малом круге кровообращения.
  - Прямая проекция: отсутствует выбухание легочной артерии, ПП образует тень значительной интенсивности, контур его отчетливо закруглен и выступает в правое легочное поле.

Иногда определяют тень расширенной верхней полой вены.

- Первое косое положение: нижний отдел ретрокардиального пространства су жен или закрыт увеличенным ПП, образующим в ряде случаев перекрест с контуром левого предсердия. Тень контрастированного пищевода не отклоняется.
- Второе косое положение: выбухание верхней половины переднего контура сердца, принадлежащей ПП, выражено больше, чем выбухание контура ПЖ.
- **Эхокардиография:** позволяет уточнить факт дисфункции и ее характер, а также провести динамическую оценку состояния сердца и гемодинамики (табл. 3).

Таблица 3: Типичные нарушения, выявляемые при эхокардиографии у пациентов с трикуспидальным стенозом стадии С, Д.

Стадия	Изменения клапана	Потоковые изменения ч/з клапан	Последствия	Симптомы
С Тяжелого бессимптомного порока (asymptomatic severe)	Утолщенные, деформированные, кальцинированные створки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>T \frac{1}{2} \geq 190</math> мс.</li> <li>• S клапана <math>\leq 1</math> см<sup>2</sup></li> <li>• Градиент &gt; 5 до 10 мм рт. ст.*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение, Дилатация ПП, НПВ</li> </ul>	Вариабельны СН
Д Тяжелого симптомного порока (symptomatic severe)				

- При ЧСС 70 в'. Выраженность градиента зависит от ЧСС, фаз дыхания, величины антеградного кровотока.
- **Чреспищеводная ЭхоКГ:** не должна рассматриваться в качестве рутинного диагностического метода; к ней обычно прибегают лишь в случае получения недостаточно четкого изображения при трансторакальном доступе, осложненном клапанном поражении.

**Критерии хирургического лечения (пересмотр АНА 2014 г.):**

Рекомендации	КД	УД
Вмешательство на ТК рекомендовано симптомным пациентам с выраженным ТС при оперативной коррекции порока левых отделов сердца	I	C
Вмешательство на ТК рекомендовано симптомным пациентам с изолированным выраженным ТС	I	C
ЧБВП ТК может быть рассмотрена у симптомных пациентов с изолированным выраженным ТС (без сопутствующей ТН)	IIb	C

**Показания для консультации специалистов:**

- консультация стоматолога: санация полости рта;
- консультация оториноларинголога: санация хронических очагов уха, горла и носа;
- консультация гастроэнтеролога-гепатолога: исключение противопоказаний к операции на сердце с искусственным кровообращением при заболеваниях печени и желчевыводящих путей;
- консультация нефролога: исключение противопоказаний к операции на сердце с искусственным кровообращением при заболеваниях почек и мочевыводящих путей;
- консультация хирурга: исключение противопоказаний к операции на сердце с искусственным кровообращением при заболеваниях ЖКТ;
- консультация невропатолога: исключение противопоказаний к операции на сердце с искусственным кровообращением при заболеваниях нервной системы и эпизодах ОНМК в анамнезе;
- консультация фтизиатра и пульмонолога: исключение противопоказаний к операции на сердце с искусственным кровообращением при заболевании легких и верхних дыхательных путей;
- консультация эндокринолога: исключение противопоказаний к операции на сердце с искусственным кровообращением при эндокринной патологии.

Таким образом, при наличии сопутствующей патологии необходима консультация соответствующего специалиста с целью исключения противопоказаний к операции на сердце.

## 2.2 Диагностический алгоритм (схема-алгоритм):

Ведение пациентов со стенозом трикуспидального клапана



## 2.3. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагностика стеноза трехстворчатого клапана сложна. Если есть систолический шум в области нижней части грудины, то важно определить его интенсивность во время глубокого вдоха. Однако, как уже указывалось, систолический шум может отсутствовать, а при сочетанных пороках сердца его трудно отличить от других шумов.

Этот порок следует ожидать у пациентов со значительным увеличением сердца, и, в том числе правого желудочка, при выраженном преобладании застойных явлений в большом круге. При этом наряду с повышением венозного давления, набуханием шейных вен, значительным увеличением печени, определяется ее

пульсация, совпадающая с систолой желудочка, систолический венозный пульс, систолическое втяжение передней стенки грудной клетки.

Правильному распознаванию порока помогает регистрация венозного пульса и пульсации печени, а также – эхокардиографически подтвержденное выраженное увеличение правых предсердия и желудочка.

Диагноз можно уточнить также регистрацией давления в правом предсердии. В норме, в период систолы желудочков, давление в полости правого предсердия достигает 5-6 мм рт. ст. При большой регургитации оно увеличивается до 25-30 мм рт. ст. вследствие поступления крови из правого желудочка; при небольшой регургитации повышается до 10-15 мм рт. ст.

### Различие шумов при стенозе трехстворчатого и митрального клапанов

Характеристика	Трикуспидальный	Митральный
Характер	Скребущий	Урчащий, высокочастотный
Длительность	Короткий	Длительный
Время появления	Начинается в ранней диастоле и не нарастает до S	Нарастает в течение диастолы
Причины усиления шума	Вдох	Физическая нагрузка
Место наилучшего выслушивания	У нижней части грудины справа и слева	Верхушка сердца, когда больной лежит на левом боку

При стенозе трехстворчатого клапана катетеризацию сердца, назначают редко. Если катетеризация назначена (например, для оценки анатомии венечных сосудов), в результате исследования можно обнаружить увеличенное давление в ПП с медленным снижением в раннюю диастолу и градиент диастолического давления в области трехстворчатого клапана.

Отеки лодыжек (обычно односторонние) могут быть связаны и с варикозным расширением вен. Весьма сходны проявления и с хронической сердечной и хронической дыхательной недостаточности, при этом дифференциальному диагнозу помогают анамнестические указания. Причиной развития одышки может быть также пневмония.

При резкой декомпенсации хронической сердечной недостаточности проводится дифференциальная диагностика с острым респираторным дистресс-синдромом, кардиогенным шоком, инфарктом миокарда, осложненным отеком легких.

Диагностика недостаточности трехстворчатого клапана сложна. Если есть систолический шум в области нижней части грудины, то важно определить его интенсивность во время глубокого вдоха. Однако при сочетанных пороках сердца его трудно отличить от других шумов. Этот порок следует ожидать у больных со значительным увеличением сердца, и, в том числе правого желудочка, при выраженном преобладании застойных явлений в большом круге. При этом наряду с повышением венозного давления, набуханием шейных вен, значительным увеличением печени определяется ее пульсация, совпадающая с систолой желудочка.

### 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

- уменьшение симптомов и признаков ТН;
- увеличение выживаемости;
- улучшение отдаленного прогноза.

#### 3.1 Немедикаментозное лечение:

- режим – полупостельный, исключение физических и психоэмоциональных нагрузок;
- диета № 10 – Исключение приема большого количества жидкости, соленой, острой и копченной пищи, ограничение приема поваренной соли.

#### 3.2 Медикаментозное лечение:

Большинство пациентов с трикуспидальной регургитацией имеют недостаточность левых отделов сердца и лечение должно быть направлено на основное заболевание. См. клинический протокол «Хроническая сердечная недостаточность». У пациентов с выраженной трикуспидальной регургитацией и недостаточностью правых отделов сердца диуретики рекомендованы для снижения объемной нагрузки, включая наличие периферических отеков и асцит. Обычно используются петлевые диуретики. Антагонисты альдостерона имеют преимущества, в случае наличия застойных гепатопатий и вторичного гиперальдостеронизма.

Необходимо провести лечение основного заболевания – причины трикуспидального стеноза.

Лечение собственно трикуспидального стеноза.

- Диета с ограничением поваренной соли до 3 г в сутки и жидкости до 1,0-1,5 л в сутки – помогает уменьшить застой крови.
- Консервативная терапия (то есть без операции) направлена на уменьшение застоя крови в органах. Назначают препараты из следующих групп:
  - диуретики – выводят из организма избыток жидкости;
  - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ – применяются для профилактики сердечной недостаточности);
  - нитраты (расширяют сосуды, улучшают кровоток);
  - препараты калия (улучшают состояние мышцы сердца).

#### Фуросемид

Доза подбирается индивидуально, в зависимости от ответа изменять пошагово 20-40 мг, не ранее чем через 6-8 ч после предыдущей дозы, до достижения желаемого результата.

20-80 мг внутрь один раз в день; может быть увеличена на 20-40 мг каждые 6-8 часов; не должна превышать 600 мг/день.

Альтернатива: 20-40 мг в/в в/м один раз; может быть увеличена на 20 мг каждые 2 часа; индивидуальная доза не должна превышать 200 мг/доза.

#### Дигоксин

В соответствии с руководящими принципами ACCF/АНА, нагрузочная доза для начала терапии дигоксином у пациентов с сердечной недостаточностью не требуется.

0.125-0.25 мг/день; более высокие дозы, до 0.375-0.5 мг/сут требуются редко. Используйте минимальный вариант дозирования (0,125 мг/сут) у пациентов с нарушениями функции почек или низкой массой тела.

#### Каптоприл

Застойная сердечная недостаточность. Начальная доза 6,25-12,5 мг каждые 8 часов в сочетании с диуретиками и сердечными гликозидами. Целевая терапия 50 мг каждые 8 часов.

Дисфункция левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда. Первоначально 6,25 мг каждые 8 часов

Увеличение до 25 мг каждые 8 часов в течение следующих нескольких дней; Целевая доза: 50 мг каждые 8 часов.

#### Эналаприл

Дисфункция левого желудочка Первоначально: 2,5 мг каждые 12 часов. Можно титровать до 20 мг/день.

#### Хроническая сердечная недостаточность

Первоначально: 2,5 мг в день или каждые 12 часов.

Поддерживающая доза: 5-40 мг/день каждые 12 часов; титруют медленно в течение 2 недель.

В/в: 1,25-5 мг каждые 6 часов; избегать внутривенного введения при нестабильной сердечной недостаточности и в остром периоде инфаркта миокарда.

### Лизиноприл

Сердечная недостаточность. В составе комбинированной терапии с диуретиками и гликозидами 5 мг/день первоначально; увеличение на  $\leq 10$  мг не чаще чем каждые 2 недели на 20-40 мг/день

Пациенты с гипернатриемией ( $< 130$  мг-экв/л натрия в сыворотке крови): 2,5 мг/день первоначально; увеличение на  $\leq 10$  мг не чаще чем каждые 2 недели на 20-40 мг/день.

Обычная эффективная дозировка: 5-40 мг/день.

### Антикоагулянты. Варфарин

Варфарин препятствует синтезу в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Он используется для профилактики и лечения венозного тромбоза, эмболии легочной артерии и тромбоэмболических заболеваний. Индивидуальные дозы для поддержания международного нормализованного отклонения (INR) в диапазоне 2-3.

Трикуспидальный стеноз крайне редко встречается изолированно (то есть без других пороков сердца). Часто он сочетается с трикуспидальной недостаточностью (неплотным смыканием створок трехстворчатого клапана во время сокращения желудочков) и с митральными пороками – стенозом (сужением левого предсердно-желудочкового отверстия) и недостаточностью (неплотное смыкание створок митрального клапана в момент сокращения желудочков сердца), а также с аортальными пороками – стенозами (сужениями аорты на уровне клапана) или недостаточностью клапанов аорты (неплотное смыкание створок клапанов аорты в момент сокращения предсердий).

**3.3. Хирургическое вмешательство:** нет.

### 3.4 Дальнейшее ведение:

Профилактические мероприятия:

Профилактика трикуспидального стеноза.

- **Первичная профилактика** трикуспидального стеноза (то есть до формирования данного порока сердца).
- Предупреждение болезней, сопровождающихся поражением клапанного аппарата сердца, то есть ревматизма (системное (то есть с поражением различных органов и систем организма) воспалительное заболевание с преимущественным поражением сердца), инфекционного эндокардита (воспалительное заболевание внутренней оболочки сердца) и др.
- При наличии заболеваний, сопровождающихся поражением клапанного аппарата сердца, формирование порока сердца может быть предупреждено ранним эффективным лечением.
- Закаливание организма (с детства).
- Лечение очагов хронической инфекции:
  - при хроническом тонзиллите (воспаление небных миндалин) – хирургическое удаление миндалин;
  - при кариесе зубов (формирование под действием микроорганизмов разрушения зубов) – пломбирование полостей и др.

- **Вторичная профилактика** (то есть у людей со сформировавшимся трикуспидальным стенозом) направлена на предотвращение прогрессирования поражения клапанного аппарата сердца и нарушений насосной функции сердца.

- Консервативное лечение (то есть без операции) больных с трикуспидальным стенозом. Применяются следующие препараты:

- диуретики (мочегонные) – выводят из организма избыток жидкости;
- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) – применяются для профилактики сердечной недостаточности;
- нитраты – расширяют сосуды, улучшают кровоток;
- препараты калия – улучшают состояние мышцы сердца.

Предупреждение рецидивов ревматизма производится при помощи:

- антибиотикотерапии (применение препаратов из группы антибиотиков, подавляющих рост микроорганизмов);
- закаливания;
- лечения очагов хронической инфекции.

Профилактика ТС заключается в устранении этиологических факторов органического и функционального стеноза ТК. Важное место в профилактике осложнений и улучшении прогноза принадлежит своевременному хирургическому лечению. Обязательной является профилактика ревматической лихорадки и ИЭ.

Рекомендации по профилактике	Класс	Уровень
Профилактика антибиотиками показана только пациентам с высоким риском ИЭ: 1. Пациенты с клапанными протезами или протезными материалами, используемыми для клапанной коррекции 2. Пациенты, перенесшие ИЭ	IIa	C

Эндокардит протезного клапана – наиболее тяжелая форма ИЭ и встречается у 1-6 % пациентов с протезным клапаном. Ранний ПКЭ определяется как появившийся в течение 1 года после операции, и поздний ПКЭ – после 1 года. Но более важно не время от хирургической процедуры до начала ИЭ, а приобретен ли ИЭ периоперативно или нет, и какой микроорганизм вовлечен. Последствием ПКЭ обычно является новая протезная регургитация. Менее часто большие вегетации могут вызвать обструкцию протезного клапана.

**Мониторинг состояния пациента:** Пациенты с ТС нуждаются в регулярном врачебном наблюдении и обследовании (включая ЭхоКГ-контроль) не реже 1 раза в 6 месяцев, а при необходимости – чаще. Отсутствие эффекта от медикаментозной терапии ге-

динамических нарушений, обусловленных ТС, является показанием для направления пациента к кардиохирургам. Пациентам с протезированным кольцом ТК показана терапия непрямими антикоагулянтами (варфарином) под контролем МНО (целевые значения показателя – 2,5-3,5). Важное место после оперативного лечения должно быть отведено мероприятиям по профилактике ревматической атаки и ИЭ. Прогноз при естественном течении неблагоприятный, особенно при органической ТС с тяжелой ТР, несмотря на ее хорошую переносимость в течение многих лет.

Естественное течение трикуспидального стеноза крайне неблагоприятно: средняя продолжительность жизни пациентов составляет 23 года. На исход течения порока влияет состояние митрального и аортального клапанов, сократительная функция миокарда, активность ревматического процесса. Послеоперационные отдаленные результаты весьма обнадеживающие: 5-летняя выживаемость после протезирования клапана составляет 65 %, после аннулопластики – 70,4 %.

### 3.5. Индикаторы эффективности лечения:

- достижение симптоматического улучшения и снижение функционального класса СН у пациентов с СН;
- улучшение качества жизни и снижение частоты госпитализаций;
- стабильное состояние в течение длительного периода;
- увеличение продолжительности жизни;
- улучшение прогноза.

## 4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1. Показания для плановой госпитализации: нет.

4.2. Показаниями к госпитализации являются:

- наличие клинической симптоматики вариабельной с СН;
- рефрактерность к проводимому лечению;
- появление и прогрессирование признаков полиорганной недостаточности, не корригируемой с помощью амбулаторной терапии;
- данные подтвержденные ЭхоКГ о наличии повреждения трикуспидального клапана стадии В (при вмешательстве на аортальный и/или митральный клапан), С и D.

## 5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1. Немедикаментозное лечение: смотреть пункт 3.1.

5.2 Медикаментозное лечение: Основные направления терапии: уменьшение застойных явлений в малом и большом кругах кровообращения, коррекция метаболизма миокарда.

Используемые лекарственные средства: Б-блокаторы, и-АПФ (миним. дозировка), и-фосфодиэстеразы при ВЛГ, омега-3, спиронолактон, при отеках н/к фуросемид 20 мг/сут в/в (контроль электролитов, веса ежедневно), НМГ при ФП (0,5-1,0 мг/кг - HAS-BLEED). Отменить НМГ за 12 часов до операции, симптоматическая терапия, плановое оперативное лечение.

В таблице представлены группы препаратов, применяемые у пациентов с недостаточностью левых отделов сердца. В этих случаях лечение должно быть направлено на основное заболевание. См. клинический протокол «Хроническая сердечная недостаточность».

Таблица. Терапия

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения (суточные дозы)	Уровень доказательности
Ингибиторы АПФ	Периндоприл Фозиноприл Лизиноприл	4-8 мг, внутрь, в 1 прием 10-20 мг, внутрь, 1-2 раза в сутки 2,5-10 мг, внутрь, 1 раз в сутки	В
β-адреноблокаторы (β-АБ)	Метопролол Бисопролол Небиволол	6,25-50 мг, внутрь, в 1-2 приема 1,25-5 мг, внутрь, 1 раз в сутки 1,25-5 мг, внутрь, 1 раз в сутки	А
Антагонисты рецепторов к альдостерону	Спиронолактон	25-100 мг, внутрь, 2-3 раза в сутки	В
Диуретики	Фуросемид Торасемид Эплеренон	40-80 мг, внутрь 1-3 раза в сутки 20-80 мг, в/в 2,5-20 мг, внутрь, 1 раз в сутки 25-50 мг, внутрь, 1 раз в сутки	А
Ингибиторы фосфодиэстеразы (при наличии признаков легочной гипертензии)	Силденафил	25-90 мг, внутрь, 1 раз в сутки	А
Гепарин и его производные (при ФП)	Эноксапарин натрия Надропарин кальций	п/к 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 ч. п/к 86 МЕ/кг каждые 12 ч	В

**5.3 Хирургическое вмешательство:** операции проводятся в условиях искусственного кровообращения.

Виды хирургических вмешательств:

- **Реконструктивные операции** (шовная аннулопластика, аннулопластика на опорных кольцах, бicuspidализация);
- **Протезирование трикуспидального клапана** (механическим или биологическим протезом).

Профилактика трикуспидального стеноза

- **Первичная профилактика** трикуспидального стеноза (то есть до формирования данного порока сердца).
- Предупреждение болезней, сопровождающихся поражением клапанного аппарата сердца, то есть ревматизма (системное (то есть с поражением различных органов и систем организма) воспалительное заболевание с преимущественным поражением сердца), инфекционного эндокардита (воспалительное заболевание внутренней оболочки сердца) и др.
- При наличии заболеваний, сопровождающихся поражением клапанного аппарата сердца, формирование порока сердца может быть предупреждено ранним эффективным лечением.
- Закаливание организма (с детства).
- Лечение очагов хронической инфекции:
  - при хроническом тонзиллите (воспаление небных миндалин) – хирургическое удаление миндалин;
  - при кариесе зубов (формирование под действием микроорганизмов разрушения зубов) – пломбирование полостей и др.
- **Вторичная профилактика** (то есть у людей со сформировавшимся трикуспидальным стенозом) направлена на предотвращение прогрессирования поражения клапанного аппарата сердца и нарушений насосной функции сердца.
- Консервативное лечение (то есть без операции) больных с трикуспидальным стенозом. Применяются следующие препараты:
  - диуретики (мочегонные) – выводят из организма избыток жидкости;
  - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) – применяются для профилактики сердечной недостаточности;
  - нитраты – расширяют сосуды, улучшают кровоток;
  - препараты калия – улучшают состояние мышцы сердца.
- Предупреждение рецидивов ревматизма производится при помощи:
  - антибиотикотерапии (применение препаратов из группы антибиотиков, подавляющих рост микроорганизмов);
  - закаливания;
  - лечения очагов хронической инфекции.

Профилактика ТС заключается в устранении

этиологических факторов органической и функционального стеноза ТК. Важное место в профилактике осложнений и улучшении прогноза принадлежит своевременному хирургическому лечению. Обязательной является профилактика ревматической лихорадки и ИЭ.

Рекомендации по профилактике	Класс	Уровень
Профилактика антибиотиками показана только пациентам с высоким риском ИЭ: 1. Пациенты с клапанными протезами или протезными материалами, используемыми для клапанной коррекции 2. Пациенты, перенесшие ИЭ		C

Эндокардит протезного клапана – наиболее тяжелая форма ИЭ и встречается у 1-6 % пациентов с протезным клапаном. Ранний ПКЭ определяется как появившийся в течении 1года после операции, и поздний ПКЭ – после 1 года. Но более важно не время от хирургической процедуры до начала ИЭ, а приобретен ли ИЭ периоперативно или нет, и какой микроорганизм вовлечен. Последствием ПКЭ обычно является новая протезная регургитация. Менее часто большие вегетации могут вызвать обструкцию протезного клапана.

#### 5.4 Дальнейшее ведение:

**Мониторинг состояния пациента:** Пациенты с ТС нуждаются в регулярном врачебном наблюдении и обследовании (включая ЭхоКГ-контроль) не реже 1 раза в 6 месяцев, а при необходимости – чаще. Отсутствие эффекта от медикаментозной терапии гемодинамических нарушений, обусловленных ТС, является показанием для направления пациента к кардиохирургам. Пациентам с протезированным кольцом ТК показана терапия непрямыми антикоагулянтами (варфарином) под контролем МНО (целевые значения показателя – 2,5-3,5). Важное место после оперативного лечения должно быть отведено мероприятиям по профилактике ревматической атаки и ИЭ. Прогноз при естественном течении неблагоприятный, особенно при органической ТС с тяжелой ТР, несмотря на ее хорошую переносимость в течение многих лет.

Естественное течение трикуспидального стеноза крайне неблагоприятно: средняя продолжительность жизни пациентов составляет 23 года. На исход течения порока влияет состояние митрального и аортального клапанов, сократительная функция миокарда, активность ревматического процесса. Послеоперационные отдаленные результаты весьма обнадеживающие: 5-летняя выживаемость после протезирования клапана составляет 65 %, после аннулопластики – 70,4 %.

Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

Объем и ранние сроки перенесенного оперативного лечения, состояние пациента в медикаментозном сне, ИВЛ, необходимость инвазивного мониторинга в

раннем послеоперационном периоде, обуславливают показание к переводу пациента в ОАРИТ после операции.

### Медицинская реабилитация:

Показана в раннем послеоперационном периоде той категории пациентов, которым необходимо достижение целевого МНО, компенсация печеночной, почечной недостаточности и т.д.

Рекомендуется применение виброакустической легочной терапии для профилактики осложнений и улучшения дренажной функции легких.

### 5.5 Индикаторы эффективности лечения:

Клинические:

- исчезновение симптомов/улучшение функционального класса сердечной недостаточности;
- четкий тон работы протеза клапана сердца при аускультации;
- стабильная гемодинамика;
- заживление раны;
- отсутствие повышенной температуры тела;
- стабильность грудины.

Инструментальные:

- ЭхоКГ – удовлетворительная запирающая функция клапана/протеза трикуспидального клапана, отсутствие парапротезных фистул, отсутствие признаков выраженного экссудативного перикардита и плеврита;
- ЭКГ – синусовый ритм или нормосистолическая форма мерцательной аритмии (при ФП ЧЖС не более 110/мин), отсутствие сложных нарушений ритма, отсутствие полной поперечной АВ блокады;
- рентгенография – отсутствие явлений экссудативного плеврита и перикардита, пневмоторакса.

Лабораторные:

- отсутствие воспалительных изменений в ОАК (лейкоциты не более 9 тыс., нет палочко-ядерного сдвига влево, СОЭ не более 15 мм/ч);
- коррекция показателей б/х анализа крови;
- целевое значение МНО.

## 6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

### 6.1. Список разработчиков:

- 1) Лесбеков Тимур Достоевич – кандидат медицинских наук, кардиохирург, руководитель кардиохирургического отдела, АО «Национальный научный кардиохирургический центр».
- 2) Куатбаев Ермагамбет Муканович – кандидат медицинских наук, директор ГКП на ПХВ «Городской кардиологический центр».

3) Мурзагалиев Мурадем Уралбаевич – кардиохирург, заведующий отделением кардиохирургии № 1 АО «Национальный научный кардиохирургический центр».

4) Андрей Авдеев – магистр медицинских наук, начальник отдела инновационного менеджмента, РГП «Больница Медицинского центра управления делами Президента Республики Казахстан».

5) Нурпеисова Алтын Алданышевна – клинический фармаколог РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента РК».

**6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

**6.3 Список рецензентов:** Альбазаров Адильжан Бауржанович – кандидат медицинских наук, Руководитель отдела кардиохирургии АО «Национальный научный медицинский центр».

**6.4 Указание условий пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

### 6.5 Список использованной литературы:

1. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
3. ‘U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF); Agency for Health Care Research and Quality. Major source of EBM evaluations
4. Evidence-based medicine (EBM)’, General Practice Notebook Free content
7. Circulation –Nishimura - 2014 г.
5. J Am Coll Cardiol. 2014 Jun 10;63(22):e57-185. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536. Epub 2014 Mar 3.
6. McCarthy P.M., Sales V.L. Evolving indications for tricuspid valve surgery// Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. – 2010. – 12. – P. 587–597.
7. Antunes M.J., Barlow J.B. Management of tricuspid valve regurgitation// Heart. – 2007. – V. 93. – P. 271–276.
8. Dreyfus G.D., Corbi P.J., Chan K.M. et al., 2005.
9. Rizzoli G., Vendramin I., Nesseris G. et al., 2004

# Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии COVID-19



И.Б. Беляева, д.м.н., проф., В.И. Мазуров, д.м.н., проф., академик РАН, Л.Е. Саранцева  
Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены результаты научных исследований, посвященных рациональной фармакотерапии коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии COVID-19. Пандемия накладывает определенные ограничения на применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) коморбидными пациентами с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Это связано с риском тромбообразования, поскольку «тромбовоспаление» рассматривается как универсальный механизм развития COVID-19. Особое место в схеме медикаментозного лечения коморбидных пациентов с остеоартритом (ОА) в условиях пандемии занимают симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA). С учетом особенностей патогенеза COVID-19 в группе SYSADOA предпочтение следует отдавать парентеральным препаратам, не усиливающим протромбогенные свойства крови. У больных ОА с фенотипами, требующими обязательного контроля воспалительного процесса (воспалительный, метаболический и др.), препаратом выбора может быть Алфлутоп, который характеризуется ранним анальгетическим эффектом (на второй неделе терапии), нарастающим эффектом в течение трех месяцев по окончании курсового лечения и длительным периодом последействия – до 4–6 месяцев. Важным практическим преимуществом Алфлутопа, назначаемого коморбидным больным ОА в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, считается отсутствие влияния на параметры гемокоагуляции и снижение потребности в НПВП, вследствие чего уменьшается риск неблагоприятных исходов при COVID-19. Короткий курс применения Алфлутопа (десять внутримышечных инъекций) способствует повышению приверженности терапии пациентов старшей возрастной группы, соблюдающих режим самоизоляции и находящихся в группе повышенного риска инфицирования COVID-19. Представленные данные обосновывают преимущество Алфлутопа перед представителями группы SYSADOA у коморбидных пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника в условиях пандемии COVID-19.

**Ключевые слова:** заболевания опорно-двигательного аппарата, остеоартрит, новая коронавирусная инфекция, Алфлутоп.

Адрес для переписки: Ирина Борисовна Беляева, belib@mail.ru

Для цитирования: Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии COVID-19//Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 21. С. 40–46.

## Rational Pharmacotherapy of Comorbid Patients with Musculoskeletal System Diseases in the Conditions of COVID-19 Pandemic

I.B. Belyaeva, PhD, Prof., V.I. Mazurov PhD, Prof., Academician of the RASci., L.Ye. Sarantseva  
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov  
Contact person: Irina B. Belyaeva, belib@mail.ru

COVID-19 pandemic imposes restrictions on the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in comorbid patients with cardiovascular system diseases. This is due to the negative impact on the probability of thrombosis, since thromboinflammation is considered as the universal mechanism for the development of COVID-19. A special role in the drug treatment of osteoarthritis (OA) in comorbid patients in this period is played by symptomatic slow-acting drugs (SYSADOA). Taking into account the peculiarities of the pathogenesis of COVID-19 in the SYSADOA group, preference should be given to parenteral drugs that do not enhance the prothrombotic properties of blood. In patients with OA with phenotypes requiring mandatory control of the inflammatory process (inflammatory, metabolic, etc.), the drug

of choice may be Alflutop, characterizing by the early analgesic effect (in the second week of therapy), the increasing effect within three months after the end of the course of therapy and the long period of aftereffect – up to 4–6 months. The important practical advantage for the use of Alflutop in comorbid patients with OA in the conditions of the pandemic of a new coronavirus infection is the absence of its effect on the parameters of hemocoagulation and the decrease in the need for NSAIDs, which reduces the risk of adverse outcomes in COVID-19. The short course of using Alflutop (ten intramuscular injections) helps to increase the adherence to therapy in older patients who observe the self-isolation regime and are at an increased risk of COVID-19 infection.

The presented data substantiate the advantage of Alflutop use in the SYSADOA group in comorbid patients with diseases of the joints and spine in the conditions of the COVID-19 pandemic.

**Key words:** diseases of the musculoskeletal system, osteoarthritis, new coronavirus infection, Alflutop.

### Введение

В условиях пандемии, вызванной коронавирусной инфекцией, особую группу риска представляют коморбидные пациенты с заболеваниями опорно-двигательного аппарата [1, 2]. Коронавирусная инфекция особенно опасна в отношении декомпенсации имеющихся у таких пациентов хронических заболеваний в случае ее тяжелого течения и развития высокого риска неблагоприятных исходов у пожилых мультиморбидных больных. Ситуация осложняется дефицитом актуальной информации, большим объемом ежедневно публикуемых данных, зачастую противоречивых, и чрезвычайной важностью решения ряда вопросов для клинической практики. В ведущих медицинских журналах, на онлайн-ресурсах и в социальных сетях постоянно размещается множество работ, в основном с описанием клинических случаев и данными наблюдательных проспективных и ретроспективных клинических исследований и их метаанализов [3–10]. Вместе с тем однозначные доказательства, что пациенты с заболеваниями опорно-двигательного аппарата входят в группу повышенного риска развития новой коронавирусной инфекции (НКИ) по сравнению с пациентами с другими нозологиями, отсутствуют [11]. Сложности ведения больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в период пандемии НКИ обусловлены прежде всего ее высокой распространенностью среди лиц старше 65 лет с высокой коморбидностью (артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульт, онкологические заболевания, патология почек, гиперхолестеринемия, хроническая обструктивная болезнь легких).

Как известно, эти пациенты относятся к самостоятельной группе риска тяжелого течения НКИ [12]. Кроме того, в настоящее время отсутствуют однозначные сведения о влиянии нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и медленнодействующих симптом-модифицирующих средств (SYSADOA), применяемых при остеоартрите (ОА), на течение COVID-19 и постковидного синдрома. С клинической точки зрения это понятие достаточно широкое. Постковидный синдром включает в себя различные симптомы и синдромы, которые сохраняются через четыре и более недели после начала COVID-19, не возвращаются к исходному уровню и рассматриваются как долгосрочные последствия заболевания. В связи с этим крайне актуальной остается проблема рациональной фармакотерапии коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата во время пандемии НКИ.

### Особенности фармакотерапии коморбидных пациентов с остеоартритом в условиях пандемии COVID-19

Исходя из современных представлений, ОА рассматривается как заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающих при макро- и микроповреждениях, гиперактивирующих адаптивные процессы тканевой репарации, включая провоспалительные реакции иммунной системы, костное ремоделирование и образование остеофитов, в основе которого лежит хроническое низкоинтенсивное воспаление (low-grade inflammation) [13, 14]. По

данным эпидемиологических исследований, в России ОА страдают более 14 % населения. В последние годы вызванная ОА нетрудоспособность возросла в 3–5 раз. При ОА чаще поражаются коленные, тазобедренные, мелкие суставы кистей и позвоночник. Заболевание представляет важную социально-экономическую проблему из-за стойкой утраты трудоспособности больных и является одной из ведущих причин инвалидизации в мире. В развитии и прогрессировании ОА особая роль отводится системным метаболическим нарушениям, таким как ожирение и сахарный диабет, способным модифицировать естественное течение локальных воспалительных реакций в суставе, обусловленных механическим стрессом [15]. Среди значимых факторов риска развития ОА выделяют наследственную предрасположенность (особенно в случае генерализованного ОА с узелками Гебердена и Бушара), возраст, избыточную массу тела (как правило, страдают наиболее нагружаемые коленные и тазобедренные суставы), конституциональные факторы (женский пол, раса, минеральная плотность костной ткани), аномалии развития костно-мышечной системы (слабость мышц, нарушение оси сустава, дисплазия соединительной ткани, гипермобильность суставов), профессиональные факторы (микротравматизация, вибрация и др.), дисгормональные нарушения (снижение уровня эстрогенов в постменопаузе), заболевания внутренних органов (сахарный диабет и др.). Обычно у больных сочетаются несколько факторов.

В зависимости от преобладающих патогенетических механизмов у конкретных пациентов могут

быть выделены различные фенотипы ОА с особенностями течения. При ОА коленных суставов выделяют:

- фенотип минимального поражения суставов с незначительными симптомами и дискомфортом в течение длительного периода;
- фенотип хронической боли;
- фенотип биомеханических нарушений;
- воспалительный фенотип;
- метаболический фенотип;
- фенотип измененного метаболизма кости и хряща.

Причины суставной боли при ОА представлены в табл. 1.

Диагноз ОА устанавливают на основании жалоб, анамнеза, данных объективного и инструментального исследования суставов (табл. 2).

Целями лечения при заболеваниях опорно-двигательного аппарата являются снижение выраженности симптомов и замедление прогрессирования болезни, что может улучшить мобильность и качество жизни пациентов [2, 13].

К основным факторам, способствующим прогрессированию данной патологии в условиях пандемии COVID-19, относят ограничение двигательной активности, гиподинамию, снижение мышечного тонуса, саркопению, тревожные и депрессивные расстройства, в том числе коронафобию – новое состояние, которое считается расстройством тревожно-фобического спектра [5, 16]. Следовательно, образовательные программы, психо-

Таблица 1. Причины болевого синдрома при остеоартрите

Анатомическая структура	Симптомы
Кость	Остеит, периостит
Синовиальная оболочка	Синовит
Периартикулярные ткани	Растяжение капсулы сустава, тендинит, бурсит
Мышцы	Миалгия
Центральная нервная система и периферическая нервная система	Нейропатическая боль

логическая поддержка, стимуляция физической активности (кратковременные, 10–15-минутные, ежедневные прогулки), занятия физкультурой дома, коррекция массы тела, правильное и своевременное применение подручных средств (хождение с тростью, скандинавская ходьба, ношение супинаторов, ортезов) являются первостепенными в борьбе с прогрессированием болевого синдрома во время пандемии COVID-19 [17, 18].

Для подавления боли на начальных стадиях ОА традиционно используются анальгетики, в частности Ацетаминофен до 3 г в сутки, который во многих случаях обеспечивает необходимый анальгетический эффект и считается сравнительно безопасным. В настоящее время Ацетаминофен рекомендуется в качестве анальгетического препарата при противопоказаниях к назначению НПВП или слабой боли (по визуальной аналоговой шкале ≤ 4 баллов). При сохранении выраженного болевого синдрома на фоне указанного лечения или при невозможности назначения НПВП к схеме терапии добавляют

опиоидные анальгетики или антидепрессанты.

НПВП в схеме лечения пациентов с ОА занимают ведущее место, что патогенетически обосновано, поскольку воспалительный процесс служит не только основной причиной развития боли у пациентов с ОА, но и одним из факторов его прогрессирования. Терапевтический эффект НПВП реализуется через подавление активности циклооксигеназы с последующим снижением синтеза провоспалительных простагландинов. Следует учитывать, что на фоне приема НПВП нередко возникают НПВП-индуцированные гастропатии, проявляющиеся эрозиями (часто множественными) и язвами антрального отдела желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Применение НПВП в большей или меньшей степени может ассоциироваться с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений – инфарктов, инсультов, декомпенсации сердечной недостаточности, обусловленных изменением тромботического статуса, влиянием на функцию почек и ар-

Таблица 2. Клинико-инструментальная диагностика остеоартрита

Клинические симптомы	Объективные признаки	Рентгенологические признаки
Боль в суставах Усиление боли при физической нагрузке и уменьшение в покое Утренняя скованность (не более 30 минут) Стартовая боль	Боль при пальпации сустава, пассивных и активных движениях Хруст в суставах при движениях Ограничение амплитуды движений суставов Припухлость суставов Деформация/деформация суставов (в том числе наличие узелков Гебердена и Бушара, варусная или вальгусная деформация коленного сустава) Нестабильность суставов Периартикулярная атрофия мышц (в том числе musculus quadriceps при остеоартрите коленного сустава)	Сужение суставной щели Остеофиты Субхондральный склероз

териальное давление. Сочетанный прием НПВП с антикоагулянтами, антиагрегантами и глюкокортикоидами значительно увеличивает риск желудочно-кишечных кровотечений. Кроме того, НПВП существенно снижают антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов и диуретиков. Таким образом, значительное количество пациентов с ОА имеют противопоказания или ограничения к назначению НПВП. Пандемия COVID-19 накладывает дополнительные ограничения на использование НПВП. Обсуждается негативное влияние НПВП на риск тромбообразования, поскольку «тромбовоспаление» рассматривается в качестве универсального механизма развития НКИ и связано с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, индуцирующих повреждение эндотелиальных клеток, тромбоцитов, системы комплемента, и образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек [19–25].

В настоящее время данные, которые позволили бы сделать однозначный вывод о значимом риске развития специфических осложнений на фоне применения НПВП при COVID-19, отсутствуют.

В июле 2020 г. был опубликован проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» «Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания». В них сформулированы основные положения по ведению больных с ревматическими заболеваниями [26]. В рекомендациях, в частности, сказано, что роль НПВП в увеличении риска осложнений COVID-19 требует дальнейших исследований: возможно применение НПВП в низких дозах (ибупрофен, кетопрофен) или парацетамола в качестве жаропонижающего препарата. Однако при назначении НПВП пациентам с острыми респираторными вирусными инфекциями следует учитывать риск развития осложне-

ний со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек. Речь прежде всего идет о пожилых больных с множественными коморбидными состояниями. Необходимо также помнить о способности НПВП и парацетамола маскировать один из главных симптомов COVID-19 – лихорадку, что может повлечь за собой позднюю диагностику заболевания [27]. Иными словами, лицам с ОА рекомендовано воздерживаться от системной терапии НПВП.

Важнейшая задача лечения ОА заключается в предотвращении прогрессирования деструкции хрящевого матрикса, сохранении функциональной активности больных и улучшении качества их жизни. С этой целью применяются препараты базисной терапии – медленно действующие симптоматические препараты (SYSADOA), стимулирующие синтез хондроцитами сульфатированных и несульфатированных протеогликанов, повышающих резистентность хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов, снижающих активность матриксных металлопротеиназ в хрящевой ткани и синовиальной жидкости, тормозящих катаболические процессы в хряще, и т.д. Негативного влияния SYSADOA на течение COVID-19 не зафиксировано ни в одном метаанализе. С целью повышения их биодоступности предпочтительны парентеральные формы SYSADOA.

#### **Преимущество Алфлутопа, назначаемого коморбидным пациентам с заболеваниями суставов и позвоночника в условиях пандемии COVID-19**

В России при ОА уже свыше 25 лет широко применяется Алфлутоп (Biotehnos S.A., Румыния) – оригинальный комплексный биологический препарат из четырех видов мелкой морской рыбы, произведенный по стандартам GMP [3, 4]. В его состав входят сульфатированные глюкозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хон-

дроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды, свободные аминокислоты и микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn), играющие важную роль в обменных процессах и метаболизме соединительной ткани в целом. Данный препарат назначается пациентам с первичным и вторичным ОА различной локализации, а также с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и патологией мягких тканей. Указанные заболевания часто наблюдаются у лиц пожилого и старческого возраста. Во многих исследованиях Алфлутоп продемонстрировал структурно- и симптом-модифицирующие эффекты. Препарат ингибирует активность гиалуронидазы и агреканазы, стимулирует синтез гиалуроновой кислоты и агрекана, оказывает противовоспалительное действие – снижает внеклеточное высвобождение интерлейкина (ИЛ) 6, ингибирует опосредованное ИЛ-8 воспаление, уменьшает внеклеточное высвобождение фактора роста эндотелия сосудов [28, 29]. Механизмы действия Алфлутопа на факторы прогрессирования ОА представлены на рисунке ниже. В клинических исследованиях (уровень доказательности 1B) продемонстрированы уменьшение боли уже на первой-второй неделе применения Алфлутопа, нарастание эффекта в течение трех месяцев, снижение потребности в НПВП и проявлений их нежелательных эффектов, а также замедление прогрессирования ОА [13, 30].

Данные клинических исследований послужили основанием для включения препарата Алфлутоп в клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России по лечению ОА и Консенсус по лечению боли в спине [29]. Алфлутоп вводится внутримышечно по 2 мл через день, курс – десять инъекций или по 1 мл ежедневно, курс – 20 инъекций. Повторные курсы рекомендуется проводить каждые шесть месяцев. Внутрисуставно Алфлутоп вводится по 1–2 мл в каждый сустав через два-три дня, курс – пять-шесть инъекций.

## Факторы прогрессирования ОА

## Действие Алфлутопа

Разрушение гиалуроновой кислоты и агрекана – деструкция матрикса хряща	ADAMTS (металлопротеиназы)	Алфлутоп ингибирует активность агреканы на 27% и гиалуронидазы на 83%, замедляя деструкцию хряща
Запускают и поддерживают процесс воспаления: синовит, отек, боль	ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8	Алфлутоп уменьшает внеклеточное высвобождение ИЛ-6 на 16% и ИЛ-8 на 45%, устраняя синовит, боль и воспаление
Апоптоз хондроцитов и прямое повреждающее действие на хрящ	NO, ROS (оксид азота (II), реактивные формы кислорода)	Алфлутоп уменьшает внутриклеточный супероксид анион на 31% и пероксид водорода на 50% и связанные с ним окислительный стресс и апоптоз
Разрушение хряща, сужение суставной щели, рост остеофитов	VEGF (фактор роста эндотелия сосудов)	Алфлутоп ингибирует внеклеточное высвобождение VEGF в 2 раза, замедляя деструкцию хряща и рост остеофитов
Протеогликановая недостаточность матрикса хряща	SOX-9	Алфлутоп увеличивает синтез SOX-9 на 70% (продукцию компонентов внеклеточного матрикса и дифференцировку хондроцитов)

**Рисунок.** Механизмы действия Алфлутопа на факторы прогрессирования ОА и/или остеохондроза/боли в спине

В 2019 г. были опубликованы результаты многоцентрового открытого рандомизированного мониторируемого клинического исследования эффективности и безопасности препарата Алфлутоп в режиме 2 мл внутримышечно через день в течение 20 дней (№ 10) и стандартном режиме 1 мл внутримышечно ежедневно в течение 20 дней (№ 20) у пациентов с ОА коленных суставов (фаза IV) [30]. Большинство пациентов имели различные сопутствующие заболевания

и состояния, чаще артериальную гипертензию, дислипидемию и сахарный диабет 2-го типа. Пациенты обеих групп получили полный курс терапии. В группе Алфлутопа 1 мл внутримышечно ежедневно длительность приема препарата составила 20 дней инъекций, в группе Алфлутопа 2 мл внутримышечно через день – десять дней инъекций. Общая полученная доза в каждой группе составила 20 мл. Согласно результатам, назначение Алфлутопа не ухудшило течения таких

коморбидных состояний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение. Кроме того, Алфлутоп не влиял на динамику показателей гемокоагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, протромбиновое время), которые в ходе исследования оценивали трижды: на этапе включения в исследование, по окончании курса терапии и через два месяца наблюдения после окончания лечения.

Таблица 3. Данные физикального осмотра и лабораторного исследования

Общее клиническое обследование	Общий анализ крови	Биохимический анализ крови			Коагулограмма	Специальные тесты	Общий анализ мочи
		электролиты	липидный спектр	функция печени, почек и т.д.			
Масса тела	Эритроциты	Натрий	Общий ХС	Общий белок	АЧТВ	НбА1С	рН
ЧДД	Гемоглобин	Калий	ХС ЛПВП	Общий билирубин	ПТВ	hsCRP	Глюкоза
Пульс и ЧСС	СОЭ	Хлор	ХС ЛПНП	АСТ	МНО	Тест на беременность	Кетоновые тела
Артериальное давление	Лейкоциты		Триглицериды	АЛТ			Билирубин
Электрокардиограмма	Тромбоциты			ГГТП Мочевина Креатинин СКФ Глюкоза			Гемоглобин Нитриты Белок

Примечание. ХС – холестерин, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, НбА1С – гликозилированный гемоглобин, ЧДД – частота дыхательных движений, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ПТВ – протромбиновое время в секундах и процентах, hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок, ЧСС – частота сердечных сокращений, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, АСТ – аспаратаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

При сравнении показателей физикального осмотра, жизненно важных показателей организма, данных лабораторных анализов крови и мочи, а также электрокардиограммы с исходными уровнями существенных закономерностей в динамике не зафиксировано (табл. 3). Нежелательные явления, связанные с исследуемым препаратом (реакции), и серьезные нежелательные явления не зарегистрированы. Нежелательные межлекарственные взаимодействия отсутствовали [8]. На основании полученных результатов был сделан вывод о благоприятном профиле безопасности Алфлутопа у коморбидных пациентов. Таким образом, результаты исследования подтвердили целесообразность назначения Алфлутопа коморбидным больным с ОА в условиях пандемии НКИ: препарат не влияет на параметры гемокоагуляции, на фоне его применения снижается потребность в НПВП. Алфлутоп не проявляет протромбогенных эффектов, повышающих риск неблагоприятных исходов при COVID-19.

В настоящее время изучена роль Алфлутопа у пожилых пациентов с ОА в качестве антивозрастной терапии. Установлено, что Алфлутоп не только способствует облегчению болевого синдрома и улучшению состояния хряща при боли в суставах и спине, но и положительно влияет

на процессы воспаления, в том числе ассоциированные с возрастными изменениями в организме (inflammaging), за счет воздействия на вовлеченные сигнальные пути. Данный препарат также опосредованно может способствовать профилактике некоторых гериатрических проблем (запор, социальная изоляция, депрессия и др.), а следовательно, считается представителем антивозрастных препаратов (anti-age medicine) [31]. Тот факт, что препарат может применяться короткими курсами (всего десять внутримышечных инъекций), повышает приверженность терапии и представляется важным для пациентов старшей возрастной группы, соблюдающих режим самоизоляции и находящихся в группе повышенного риска инфицирования НКИ.

#### Заключение

В период пандемии COVID-19 применение НПВП из группы ингибиторов циклооксигеназы может ассоциироваться с неблагоприятными исходами.

В связи с этим особую роль в медикаментозном лечении ОА у коморбидных пациентов играют симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) [32, 33].

С учетом особенностей патогенеза COVID-19 в группе SYSADOA предпочтение следует отдавать

парентеральным препаратам, не усиливающим протромбогенные свойства крови. Для лечения больных ОА с фенотипами, требующими обязательного контроля воспалительного процесса, препаратом выбора может быть Алфлутоп, который характеризуется ранним анальгетическим эффектом (на второй неделе терапии), нарастающим эффектом в течение трех месяцев после окончания курса терапии и длительным периодом последствия – до 4–6 месяцев.

Преимущество применения Алфлутопа у коморбидных больных с ОА в условиях пандемии НКИ очевидно: препарат не влияет на параметры гемокоагуляции, на фоне его применения снижается потребность в НПВП. Алфлутоп лишен протромбогенных эффектов, повышающих риск развития неблагоприятных исходов при COVID-19. Кроме того, короткий курс применения (десять внутримышечных инъекций) способствует повышению приверженности терапии пациентов старшей возрастной группы, соблюдающих режим самоизоляции и находящихся в группе повышенного риска инфицирования НКИ. Представленные данные подтверждают целесообразность применения Алфлутопа коморбидными пациентами с заболеваниями суставов и позвоночника в условиях пандемии COVID-19.

#### Список литературы:

1. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) // *SeminArthritis Rheum.* 2019. Vol. 49. № 3. P. 337–350.
2. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-ното, 2017.
3. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь – 2019 (COVID-19): размышления ревматолога // *Научно-практическая ревматология.* 2020. № 2. С. 123–132.
4. Castro da Rocha F.A., Melo L.D.P., Berenbaum F. Tackling osteoarthritis during COVID-19 pandemic // *Ann. Rheum. Dis.* 2021. Vol. 80. № 2. P. 151–153.
5. Ragni E., Mangiavini L., Vigano M. et al. Management of osteoarthritis during the COVID-19 pandemic // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 108. № 4. P. 719–729.
6. Mobasheri A. COVID-19, osteoarthritis and women's health // *Case Rep. Womens Health.* 2020.
7. Endstrasser F., Braitto M., Linser M. et al. The negative impact of the COVID-19 lockdown on pain and physical function in patients with end-stage hip or knee osteoarthritis // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2020. Vol. 28. № 8. P. 2435–2443.
8. Robb C.T., Goepf M., Rossi A.G., Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19 // *Br. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 177. № 21. P. 4899–4920.
9. Biswas M., Rahaman S., Biswas T.K. et al. Association of sex, age, and comorbidities with mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // *Intervirology.* 2020.
10. Robba C., Battaglini D., Ball L. et al. Coagulative disorders in critically ill COVID-19 patients with acute distress respiratory syndrome: a critical review // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10. № 1. P. 140.

11. Каратеев А.Е., Лиля А.М., Алексеева Л.И. Ведение пациентов с заболеваниями скелетно-мышечной системы в период пандемии COVID-19 // *Терапия*. 2021. № 1. С. 68–77.
12. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19infection? // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8. № 4. P. e21.
13. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение // *Современная ревматология*. 2019. Т. 13. № 2. С. 9–21.
14. Каратеев А.Е., Лиля А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы // *Научно-практическая ревматология*. 2018. Т. 56. № 1. С. 70–81.
15. Чичасова Н.В. Современная терапия остеоартроза. Алфлутоп в клинической практике: экспериментальные и клинические данные // *Медицинский совет*. 2017. № 17. С. 138–145.
16. Toprak Celenay S., Karaaslan Y., Mete O., Ozer Kaya D. Coronaphobia, musculoskeletal pain, and sleep quality in stay-at home and continued-working persons during the 3-month COVID-19 pandemic lockdown in Turkey // *Chronobiol. Int.* 2020. Vol. 37. № 12. P. 1778–1785.
17. Jakiela J.T., Waugh E.J., White D.K. Walk at least 10 minutes a day for adults with knee osteoarthritis: Recommendation for minimal activity during the COVID-19 pandemic // *J. Rheumatol.* 2020. Vol. 48. № 2. P. 157–159.
18. Karasavvidis T., Hirschmann M.T., Kort N.P. et al. Home-based management of knee osteoarthritis during COVID-19 pandemic: literature review and evidence-based recommendations // *J. Exp. Orthop.* 2020. Vol. 7. № 1. P. 52.
19. Каратеев А.Е., Лиля А.М., Чурюканов М.В. и др. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по использованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики) // *Научно-практическая ревматология*. 2017. Т. 55. № 5. С. 485–492.
20. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19 // *BMJ*. 2020.
21. Russell B., Moss C., Rigg A., Van Hemelrijck M. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? // *Econfermedicalscience*. 2020.
22. Kutti Sridharan G., Kotagiri R., Chandiramani V.H. et al. COVID-19 and avoiding ibuprofen. How good is the evidence? // *Am. J. Ther.* 2020. Vol. 27. № 4. P. e400–e4024.
23. Moore N., Carleton B., Blin P. et al. Does ibuprofen worsen COVID-19? // *Drug Saf.* 2020. Vol. 43. № 7. P. 611–614.
24. Jeong H., Lee H., Shin H. et al. Association between NSAIDs use and adverse clinical outcomes among adults hospitalized with COVID-19 in South Korea: a nationwide study // *Clin. Infect. Dis.* 2020.
25. Lund L., Kristensen K., Reilev M. et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: a Danish nationwide cohort study // *PLoS Med.* 2020. Vol. 17. № 9. P. e1003308.
26. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» «Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания». М., 2021.
27. Bruce E., Barlow-Pay F., Short R. et al. Prior routine use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and important outcomes in hospitalised patients with COVID-19 // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9. № 8. P. 2586.
28. Каратеев А.Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований // *Современная ревматология*. 2020. Т. 14. № 4. С. 111–124.
29. Консенсус профилактики и лечения боли в спине в различных профессиональных группах. М., 2019.
30. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лиля А.М. и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения // *Современная ревматология*. 2019. Т. 13. № 3. С. 51–59.
31. Переверзев А.П., Ткачева О.Н., Ермакова Д.В. и др. Комбинация компонентов для поддержания или улучшения функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста (anti-age medicine) // *Consilium Medicum*. 2019. Т. 21. № 12. С. 81–86.
32. Куксгауз И.А., Шекунова Е.В., Кашкин В.А. и др. Изучение гастропротективного эффекта препарата Алфлутоп на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019. № 5. С. 15–21.
33. Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП // *Фарматека*. 2005. № 20. С. 125–128.

*Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия», 21/2021*

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АЛФЛУТОП, 0,1 мл, раствор для инъекций

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

#### 2.1 Общее описание

*активное вещество* – биоактивный концентрат мелких морских рыб.

#### 2.2 Качественный и количественный состав

Одна ампула по 1 мл содержит

*активное вещество* – биоактивный концентрат мелких морских рыб 0,1 мл,

Одна ампула по 2 мл содержит

*активное вещество* – биоактивный концентрат мелких морских рыб 0,2 мл,

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный раствор от светло-желтого до светло-коричневого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1 Показания к применению

Лекарственный препарат АЛФЛУТОП показан к применению у взрослых при:

- первичном и вторичном остеоартрите различной локализации (в т. ч. коксартроз, гонартроз, артроз мелких суставов)
- остеохондрозе
- спондилезе

#### 4.2 Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

##### Взрослым

При остеоартрозе и остеохондрозе препарат вводят глубоко внутримышечно:

- по 1 мл в день, курс лечения составляет 20 инъекций (по 1 инъекции в день в течение 20 дней) или
- по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций (по 1 инъекции через день в течение 20 дней).

При преимущественном поражении крупных суставов препарат вводят внутрисуставно по 1-2 мл в каждый сустав с интервалом 3 дня под наблюдением врача. Всего на курс лечения составляет 5 инъекций в каждый сустав. Возможно сочетание внутрисуставного и внутримышечного методов введения.

Курс лечения целесообразно повторить через 6 месяцев по консультации врача.

##### Способ применения

Внутримышечно. Внутрисуставно.

#### 4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- период беременности и кормления грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет

#### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

##### Применение у детей

Противопоказано применение препарата у детей.

*Следует учитывать повышенный риск развития аллергических реакций в случае индивидуальной непереносимости морепродуктов (морская рыба).*

Препарат должен применяться с осторожностью в случаях аутоиммунных заболеваний (ревматоидный полиартрит, анкилозирующий спондилит, эритематоз, склеродермия), под строгим медицинским наблюдением.

#### 4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не выявлены

#### 4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Противопоказано применение препарата во время беременности или лактации.

#### 4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Не влияет

#### 4.8 Нежелательные реакции

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения (*Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq$  от  $1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq$  от  $1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*)

*Редко*

- зудящий дерматит, покраснение кожи и ощущение жжения в месте введения препарата
- кратковременные миалгии
- повышение кровяного давления

##### Очень редко

- возможно развитие анафилактических реакций

*Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*

- при внутрисуставных инъекциях возможно преходящее усиление болевого синдрома

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

#### 4.9 Передозировка

*Симптомы:* у предрасположенных пациентов возможно возникновение аллергических реакций.

*Лечение:* отмена препарата, симптоматическая терапия.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Другие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы.

Код АТХ М09АХ

АЛФЛУТОП – препарат биологического происхождения, хондропротектор, активным компонентом которого является биоактивный концентрат мелкой морской рыбы. Концентрат содержит гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, дерматан сульфат, кератан сульфат; аминокислоты), полипептиды с молекулярной массой 50000 дальтон, макро- и микроэлементы (натрий, калий, кальций, магний, железо, цинк, медь). Препарат регулирует обмен веществ в хрящевой ткани: оказывает хондропротекторное действие, основанное на угнетении активности гиалуронидазы и других ферментов, и нормализует биосинтез гиалуроновой кислоты и коллагена II типа. АЛФЛУТОП стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, тормозит биосинтез медиаторов воспаления, включая противовоспалительные цитокины. Выраженный противовоспалительный и анальгезирующий эффект проявляется на 8-10 день лечения.

### 5.2 Фармакокинетические свойства

Действие экстракта морских организмов является совокупным действием его активных компонентов, поэтому изучение фармакокинетических характеристик не представляется возможным.

### 5.3. Данные доклинической безопасности

Исследование токсичности после однократного применения, проведенное на мышах и крысах, самцах и самках, путем внутрибрюшного введения, соответственно внутримышечного у крыс и подкожного у мышей, показало, что препарат *Алфлутоп – раствор для инъекций* не является токсичным.

Токсичность при повторном применении: внутримышечное введение у крыс в течение 14 дней доз от DT x 5 до DT x 20 (DT – временная доза) (подострая токсичность), соответственно в течение 3 месяцев (хроническая токсичность) не изменило значительно прирост массы животных, ежедневное потребление корма, гематологические и биохимические константы, массу основных органов, морфологический и макро- и микроскопический внешний вид, по сравнению с контрольными группами.

Внутримышечное введение у кроликов в течение 4 месяцев доз в DT x 1; DT x 5; DT x 10 не привело к появлению токсичных изменений (химических, гематологических, биохимических, анатомопатологических).

Сенсибилизирующий потенциал: результаты проведенных тестов на мышах продемонстрировали что препарат *Алфлутоп – раствор для инъекций* не является потенциальным аллергеном.

Исследования относительно эффекта препарата *Алфлутоп – раствор для инъекций* на репродуктивный процесс, проведенные на двух поколениях кроликов и крыс, показали, что препарат не имеет эмбриотоксического или тератогенного действия, не влияет на репродуктивный процесс у плацентарных животных.

Тестирование мутагенного потенциала посредством теста Эймса, теста хромосомных aberrаций в костном мозгу мышей и микроядерного теста привело к выводу, что препарат *Алфлутоп – раствор для инъекций* не имеет мутагенных свойств и может быть использован в терапии человека.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Фенол, Вода для инъекций

### 6.2. Несовместимость

Случаи несовместимости до настоящего времени не известны.

### 6.3 Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре от 15 °С до 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

### 6.5 Форма выпуска и упаковка

По 1 мл препарата разливают в стеклянные ампулы коричневого цвета.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из полиэтилена.

Каждую контурную ячейковую упаковку покрывают фольгой алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

По 2 мл препарата разливают в стеклянные ампулы коричневого цвета.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из полиэтилена.

Каждую контурную ячейковую упаковку покрывают фольгой алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке или по 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

### 6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет специальных требований.

Любой неиспользованный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

### 6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

К.О. Биотехнос С.А., ул. Горунулуй №3-5, г. Отопень, 075100, Румыния. Тел: + 403171024 02, e-mail: [office@biotehnos.com](mailto:office@biotehnos.com)

### 7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Представительство фирмы ООО «БИОТЕХНОС» в Республике Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева 42, павильон 15, 3 этаж, тел. 7/727/2458858, e-mail: [pv\\_kazakhstan@biotehnos.ru](mailto:pv_kazakhstan@biotehnos.ru)

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5-№024143 Алфлутоп раствор для инъекций 1 мл  
РК-ЛС-5-№024144 Алфлутоп раствор для инъекций 2 мл

## 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 04 июня 2019

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 04 июня 2019

## 10. Дата пересмотра текста

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>



УДК 615.272.4

# Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального и воспроизведенного препаратов розувастатина у больных гиперлипидемией

И.В. Механцева, А.В. Собянин, В.В. Трофимова  
КГМУ, кафедра внутренних болезней № 2, г. Караганда  
Научный руководитель: к.м.н., доцент Л.К. Бадина

**Введение:** за последние три десятилетия практически во всех экономически развитых странах мира наблюдается снижение смертности от ИБС на 50 и более процентов. Проведенный метаанализ показал, что данная тенденция в 50 % возникла за счет снижения уровня факторов риска [2].

Для нормализации липидного профиля и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений наряду с соблюдением гиполипидемической диеты необходим длительный прием гиполипидемических препаратов. При этом наиболее хорошо установлен эффект статинов, которые способствуют снижению факторов риска, в первую очередь, за счет снижения показателей липидного спектра, частоты серьезных коронарных и церебральных осложнений, а также смертности [1]. В последнее время повышенный интерес исследователей привлекает розувастатин. Несмотря на то, что современные статины имеют высокую гиполипидемическую эффективность, многие пациенты прекращают прием данных препаратов. Было проведено исследование по изучению причин прекращения приема статинов. В ходе исследования выяснилось, что основной причиной отказа от данного вида терапии являлась ее стоимость, однако эта проблема была решена с появлением генериков [2].

Генерики содержат те же действующие вещества, что и оригинальные лекарства и обладают такой же эффективностью. Генерики стоят на 20-90 % дешевле, чем их фирменные аналоги [3].

В нашей стране данная проблема особенно актуальна, так как в условиях экономического кризиса, предпочтение отдается препаратам отечественного производства ввиду очевидной экономической разности в стоимости препаратов [2].

Целью нашей работы является сравнительное изучение гиполипидемической эффективности, безопасности и переносимости оригинального розувастатина «Крестор» и его генерика препарата «Полвастерол», представленного компанией SANTO, у больных с гиперлипидемией.

## Задачи исследования:

1. Оценить гиполипидемическую эффективность розувастатина и его генерика у больных с гиперлипидемией в условиях реальной клинической практики.
2. Оценить переносимость и безопасность длительного применения оригинального препарата розувастатина и его генерика, на основании изменения функциональных проб печени и возникновения наиболее частых побочных эффектов.
3. Сравнить полученные данные и сделать заключение о безопасности, эффективности, переносимости и экономической разности исследуемых препаратов.

**Материалы и методы:** в исследовании приняло участие 50 человек в возрасте от 40 до 70 лет с лабораторно верифицированной гиперлипидемией, не получавших ранее гиполипидемические препараты и не соблюдавших гиполипидемическую диету в течение 4 недель до начала исследования. Больные случайным образом были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 19 пациентов, получающих оригинальный розувастатин в дозе 10 мг/сут, вторая группа – 31 пациент, получающих генерик в дозе 10 мг/сут. Всем участникам до назначения указанных препаратов были проведены лабораторные исследования по определению фракций холестерина и трансаминаз печени. Длительность исследования составила 9 месяцев с ежемесячным контролем липидограммы и ферментов печени. Через 3 месяца от начала приема статинов проводилась контрольная оценка гиполипидемического эффекта и уровня трансаминаз печени, а также наличие побочных эффектов. При достижении целевого

уровня липидограммы и отсутствия побочных эффектов пациент переводился на поддерживающую терапию в дозе 5 мг в сутки с последующим ежемесячным контролем липидного спектра. При неудовлетворительном гиполипидемическом эффекте доза препаратов увеличивалась вдвое.

Обработка данных проводилась при помощи стандартных методов вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ MS Excel 2007. Они представлены как  $M \pm SD$ . Производилось описание распределений переменных с помощью вычисления средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок средних для непрерывных характеристик. Достоверность различий оценивали с использованием парного Т-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

К концу исследования количество пациентов составило 50 человек. Две сравниваемые группы были сопоставимы по клинико-лабораторным дан-

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра при применении оригинального розувастатина и его генерика

Показатель	Группа 1 n = 19 (оригинальный препарат розувастатина)			Группа 2 n = 31 (генерик розувастатина)		
	исходно	через 3 месяца	через 9 месяцев	исходно	через 3 месяца	через 9 месяцев
Общ ХС	6,36 ± 0,0,8	4,94 ± 0,13*	4,15 ± 0,5**	6,54 ± 0,09	4,93 ± 0,3*	3,83 ± 0,3**
ЛНП	3,22 ± 0,26	2,49 ± 0,025***	2,46 ± 0,07	3,59 ± 0,3	2,85 ± 0,04***	2,51 ± 0,04
ТГ	3,89 ± 0,23	1,8 ± 0,37	1,04 ± 0,1***	4,08 ± 0,15	2,01 ± 0,05	1,24 ± 0,05***
ЛПВП	1,06 ± 0,1	1,12 ± 0,11	1,14 ± 0,25	1,18 ± 0,15	1,17 ± 0,04	1,22 ± 0,15

\* - p < 0,05, \*\* - p < 0,01, \*\*\* - p < 0,001

Таблица 2. Динамика активности ферментов печени в течение исследования

Показатель	Группа 1 n = 19 (оригинальный препарат розувастатина)			Группа 2 n = 31 (генерик розувастатина)		
	Исходно	Через 3 месяца	Через 9 месяцев	Исходно	Через 3 месяца	Через 9 месяцев
АЛТ	22,21 ± 3,58	21,68 ± 3,11	21,58 ± 2,8	22,84 ± 4,68	21,65 ± 3,74	21,55 ± 3,62
АСТ	23,37 ± 4,61	24,00 ± 2,99	23,74 ± 2,8	23,32 ± 4,24	22,29 ± 3,75	23,86 ± 3,75

ным. Результаты исследования представлены в таблице 1.

При оценке гиполипидемической эффективности приема оригинального розувастатина в дозе 10 мг в первой группе уровень общего ХС снизился у 14 (74 %) больных, у оставшихся 5 (26 %) снижение уровня общего холестерина достигнуто при приеме препарата в дозе 20 мг. К концу исследования у всех больных удалось достичь стабильного значимого снижения уровня общего холестерина по сравнению с исходными ( $\Delta 2,34 \pm 0,17$  ммоль/л).

Во второй группе уровень общего холестерина достиг нормальных значений при приеме генерика розувастатина в дозе 10 мг у 20 (65 %) исследуемых, у оставшихся 11 (35 %) снижение уровня общего холестерина достигнуто при приеме препарата в дозе 20 мг. Уровень общего холестерина стабильно снизился по сравнению с исходным на  $\Delta 2,7 \pm 0,31$  ммоль/л.

Целевые уровни ХС ЛПНП <3,0 ммоль/л в первой группе достигнуты у 16 (84 %) пациентов, принимавших оригинальный препарат в дозе 10 мг. У 3 (16 %) пациентов значительно снизился уровень холестерина ЛПНП при приеме препарата в дозе 20 мг.

При оценке гиполипидемического эффекта во второй группе, принимающей генерик розувастатина, снижение ХС ЛПНП <3,0 ммоль/л наблюдалось у 25 (81 %) пациентов. У 6 (19 %) исследуемых гиполипидемический эффект удалось достигнуть при приеме препарата в дозе 20 мг в сутки.

В обеих группах к концу исследования отмечается достоверное, стабильное снижение уровня общего холестерина (p < 0,01) и ХС ЛПНП (p < 0,05) по сравнению с исходными значениями.

Также в обеих группах к концу исследования отмечается достоверное снижение уровня ТГ (p < 0,001). В первой группе уровень снизился на  $\Delta 2,81 \pm 0,08$  ммоль/л, во второй группе на  $\Delta 2,87 \pm 0,04$  ммоль/л.

На протяжении всего исследования в обеих группах значительных колебаний ферментов печени относительно нормы у исследуемых выявлено не было (табл. 2).

При учете частоты возникновения побочных эффектов из общего числа пациентов 3% жаловались на головную боль, 1% – на головокружение, 3% – на тошноту, 1% – на миалгии. Описанные побочные действия были не ярко выражены и являются типичными для препаратов данной группы.

При оценке фармакоэкономической эффективности было выявлено, что девятимесячный курс лечения генериком розувастатина «Полвастерол» экономически выгоднее лечения оригинальным розувастатином «Крестор» на 58,15%.

#### Выводы

1. По результатам исследования существенных отличий гиполипидемического эффекта оригинального препарата и его генерика не выявлено, в обоих случаях происходит достоверное и равнозначное снижение уровней липидного спектра.

2. На основании изменений функциональных проб печени и клинических проявлений побочных эффектов можно сделать вывод, что безопасность и переносимость оригинального розувастатина и его генерика на достаточно высоком уровне.

3. Учитывая полученные данные можно сделать вывод, что гиполипидемическая эффективность и переносимость представленных препаратов розувастатина вполне сопоставима. В виду явной экономической разности в стоимости препаратов, в условиях экономического кризиса более выгодным является прием генерика розувастатина, нежели оригинального препарата.

#### Список литературы:

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Кардиоваск. тер.проф. 2009; №6, приложение 3: 1-58
2. «Казахстанский фармацевтический вестник» №16, август 2014г; Органов Р.Г., академик РАН, Почетный президент Российского общества кардиологов
3. Материалы Европейской ассоциации производителей генерических препаратов и Польского союза работодателей фармацевтической промышленности PL

# Суточное мониторирование и клиническое измерение артериального давления в комплексной оценке эффективности 12-недельной терапии тройной фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике

В.М. Горбунов<sup>1</sup>, Ю.А. Карпов<sup>2</sup>, Е.В. Платонова<sup>1</sup>, Я.Н. Кошеляевская<sup>1</sup>  
от имени группы исследователей программы ТРИКОЛОР<sup>#</sup>

<sup>1</sup>ГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

<sup>#</sup>Рабочая группа субанализа исследования ТРИКОЛОР: Москва/Московская область: Иванова С.В., Шупенина Е.В., Комиссаренко И.А., Мурашко С.С., Андреева Г.Ф., Исайкина О.Ю., Федорова Е.Ю.; Санкт-Петербург: Збышевская Е.В., Звартау Н.Э., Ионов М.В.; Ростов-на-Дону: Дроботя Н.В.

**Цель.** Комплексно изучить эффективность и безопасность влияния тройной фиксированной комбинации (ТФК) амлодипин/индапамид/периндоприл на суточный профиль артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I-II ст. в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** Данные 54 пациентов с парными данными по суточному мониторированию АД (СМАД) включили в субанализ исследования ТРИКОЛОР (номер ClinicalTrials.gov – NCT03722524). Рассчитывали средние величины суточного, дневного и ночного АД исходно и через 12 нед. наблюдения; определяли долю пациентов с ночной АГ ( $\geq 120/70$  мм рт. ст.) и ночной гипотонией ( $< 100/60$  и  $< 90/50$  мм рт. ст.) исходно и через 12 нед. лечения ТФК амлодипин/индапамид/периндоприл. По степени ночного снижения АД (1-среднее систолическое артериальное давление (срСАД)день/срСАД-ночь)  $\times 100$  выделяли больных с физиологическим (10-20 %, dipper (D)), недостаточным (0-10 %, reduced dipper (RD)), выраженным ( $> 20$  %, extreme dipper (ED)) и отсутствием ночного снижения АД ( $> 0$  %, non-dipper (ND)) исходно и через 12 нед. лечения. Анализировали индекс сглаживания (ИС) как отношение среднего почасового снижения САД к его среднему стандартному отклонению в парных СМАД. Для оценки фенотипов АД использовали референсные значения  $< 130/80$  и  $< 140/90$  мм рт. ст. для СМАД и клинического АД, соответственно. Выделяли контролируемую АГ (КАГ), неконтролируемую (неКАГ), эффект белого халата (ЭБХ) и скрытую неэффективность лечения (СНЛ).

**Результаты.** Среди 1247 пациентов, включенных в наблюдательное исследование ТРИКОЛОР, были отобраны 54 пациента с валидными парными СМАД (46 % мужчин, средний возраст 57,7 (12,1) лет, среднее клиническое АД 150,4 (16,6)/93,3 (10,7) мм рт. ст., длительность течения АГ 8,3 (7,5) лет). Исходно средний уровень для суточного, дневного и ночного АД составил 141,1 (15,4)/85,9 (9,9), 144,2 (15,5)/88,8 (10,5) и 132,6 (18,0)/78,1 (9,9) мм рт. ст., соответственно. Через 12 нед. наблюдения средний уровень суточного, дневного и ночного АД составил 123,1 (10,5)/75,6 (8,5), 125,7 (10,9)/77,9 (8,7) и 115,4 (10,2)/68,6 (8,8) мм рт. ст., соответственно ( $p < 0,001$ ). Через 12 нед. наблюдения доля пациентов с ночной АГ снизилась с 64,8 % до 25,0 % (в 2,6 раза) ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов с профилями ND и ED снизилась с 16,7 % и 7,4 % до 5,8 % и 0 %, соответственно ( $p = 0,048$ ); доля пациентов с профилями RD и D возросла с 42,6 % и 33,3 % до 57,7 % и 36,5 %, соответственно ( $p = 0,048$ ). ИС на фоне ТФК в течение суток в половине случаев был выше 0,73. Доля больных с неКАГ по данным двух методов снизилась с 81,6 % до 4,4 %, ЭБХ с 12,2 % до 0 %; частота КАГ возросла с 4,1 % до 57,8 %, СНЛ с 2,0 % до 37,8 %.

**Заключение.** По данным СМАД 12-недельная терапия ТФК амлодипин/индапамид/периндоприл приводила к достоверному снижению средних значений 24-часовых, дневных и ночных величин АД, обеспечивала равномерность антигипертензивного эффекта. Комплексный анализ двух методов (на основании офисного измерения АД и по данным СМАД) выявил пациентов, нуждающихся в дальнейшей титрации ТФК.

**Ключевые слова:** суточное мониторирование артериального давления, тройная фиксированная комбинация, амлодипин/индапамид/периндоприл, оценка эффективности терапии, ночная АГ, суточный ритм АД.

Отношения и деятельность. Данное исследование проведено при поддержке компании "Сервье". Авторы Карпов Ю.А. и Горбунов В.М. сообщили о том, что являлись национальными координаторами в данном исследовании.

Благодарности. Авторы выражают признательность всем исследователям, принимавшим участие в исследовании ТРИКОЛОП.

ID исследования: NCT03722524 (ClinicalTrials.gov).

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИС – индекс сглаживания, КАГ – контролируемая артериальная гипертензия, неКАГ – неконтролируемая артериальная гипертензия, оАД – офисное артериальное давление, ОР – отношение рисков, РФ – Российская Федерация, САД – систолическое артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, СНЛ – скрытая неэффективность лечения, СНС – степень ночного снижения, ТФК – тройная фиксированная комбинация, ЭБХ – эффект белого халата, D – dipper, ED – extreme dipper, ND – non-dipper, RD – reduced dipper.

Для цитирования: Горбунов В.М., Карпов Ю.А., Платонова Е.В., Кошеляевская Я.Н. от имени группы исследователей программы ТРИКОЛОП. Суточное мониторирование и клиническое измерение артериального давления в комплексной оценке эффективности 12-недельной терапии тройной фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4498. doi:10.15829/1560-4071-2021-4498

## **Twenty-four-hour and office blood pressure measurement in a comprehensive assessment of the effectiveness of 12-week therapy with a triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril in hypertensive patients in actual clinical practice**

Gorbunov V.M.<sup>1</sup>, Karpov Yu.A.<sup>2</sup>, Platonova E.V.<sup>1</sup>, Koshelyaevskaya Ya.N.<sup>1</sup> on behalf of the research group of the TRICOLOR program<sup>#</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

<sup>#</sup>Working group of TRICOLOR study subanalysis: Moscow/Moscow Oblast: Ivanova S.V., Shupenina E.V., Komissarenko I.A., Murashko S.S., Andreeva G.F., Isaykina O.Yu., Fedorova E.Yu.; St. Petersburg: Zbyshevskaya E.V., Zvartau N.E., Ionov M.V.; Ros-tov-on-Don: Drobotya N.V.

**Aim.** To study the efficacy and safety of the triple fixed-dose combination (FDC) of amlodipine/indapamide/perindopril on blood pressure (BP) profile in patients with grade I-II hypertension (HTN) in actual clinical practice.

**Material and methods.** Data from 54 patients with paired 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) data were included in the TRICOLOR subanalysis (ClinicalTrials.gov study ID – NCT03722524). The mean 24-hour, daytime, and nighttime BP were calculated at baseline and after 12-week follow-up. We determined the proportion of patients with nocturnal HTN ( $\geq 120/70$  mm Hg) and nocturnal hypotension ( $< 100/60$  and  $< 90/50$  mm Hg) initially and after 12 weeks of triple FDC therapy. Patients with nocturnal BP decrease included dippers (D: 10-20 %), reduced dippers (RD; 0-10 %) and extreme dippers (ED;  $> 20\%$ ), as well as those without nocturnal BP decrease ( $> 0$  %, non-dipper (ND)). The smoothness index (SI) was analyzed as the ratio of the mean hourly SBP fall to its mean standard deviation in paired ABPM. To assess the BP phenotypes, two methods were used with reference values of  $< 130/80$  and  $< 140/90$  mm Hg for ABPM and office BP, respectively. Controlled hypertension (CHT), uncontrolled hypertension (UHT), white coat hypertension (WHT) and masked ineffectiveness of antihypertensive therapy were distinguished.

**Results.** Among 1247 participants of the TRICOLOR study, 54 patients with valid paired ABPM were selected (men, 46 %; mean age, 57,7 [12,1] years; mean office BP, 150,4 [16,6]/93,3 [10,7] mm Hg; HTN duration, 8,3 [7,5] years). Initially, the mean 24-hour, daytime and nighttime BP was 141,1 [15,4]/85,9 [9,9], 144,2 [15,5]/88,8 [10,5] and 132,6 [18,0]/78,1 [9,9] mm Hg, respectively. After 12-week follow-up, the mean 24-hour, daytime and nighttime BP was 123,1 [10,5]/75,6 [8,5], 125,7 [10,9]/77,9 [8,7] and 115,4 [10,2]/68,6 [8,8] mm Hg, respectively ( $p < 0,001$ ).

After 12-week follow-up, the proportion of patients with nocturnal hypertension decreased from 64,8 % to 25,0 % (2,6 times) ( $p < 0,001$ ). The proportion of NDs and EDs decreased from 16,7 % and 7,4 % to 5,8 % and 0%, respectively ( $p = 0,048$ ); the proportion of patients with RD and D patterns increased from 42,6% and 33,3 to 57,7 % and 36,5 %, respectively ( $p = 0,048$ ). With triple FDC therapy, the SI during the day was higher than 0,73 in half of the cases. According to the two methods, the proportion of patients with UHT decreased from 81,6 % to 4,4 %, WHT from 12,2 % to 0%. The prevalence of CHT increased from 4,1 % to 57,8 %, while masked ineffectiveness of antihypertensive therapy – from 2,0 % to 37,8 %.

**Conclusion.** Twelve-week FDC therapy of amlodipine/indapamide/perindopril led to a significant fall in the mean 24-hour, daytime and nighttime BP values. Comprehensive analysis of two techniques (24-hour and office BP measurement) identified patients requiring further triple FGC titration.

**Keywords:** 24-hour blood pressure monitoring, triple fixed-dose combination, amlodipine/indapamide/perindopril, therapy effectiveness assessment, nocturnal hypertension, circadian rhythm of blood pressure.

**Relationships and Activities.** This study was supported by Servier. Authors Karpov Yu.A. and Gorbunov V.M. were national research coordinators.

**Acknowledgments.** The authors are grateful to all researchers who took part in the TRICOLOR study.

Trial ID: NCT03722524 (ClinicalTrials.gov).

For citation: Gorbunov V.M., Karpov Yu.A., Platonova E.V., Koshelyaevskaya Ya.N. on behalf of the research group of the TRICOLOR program. Twenty-four-hour and office blood pressure measurement in a comprehensive assessment of the effectiveness of 12-week therapy with a triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril in hypertensive patients in actual clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4498. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4498

Медикаментозный контроль артериальной гипертензии (АГ) остается нерешенной проблемой здравоохранения, несмотря на технический прогресс измерительной техники, доступность эффективных и безопасных препаратов [1]. По данным исследования ЭССЕ, в Российской Федерации (РФ) на популяционном уровне среди больных 55-64 лет, получающих антигипертензивную терапию, эффективно лечатся лишь 31,8 % пациентов с АГ [2]. При оценке контроля лечения АГ двумя методами – на основании офисного измерения артериального давления (АД) (оАД) и по данным суточного мониторирования АД (СМАД) – частота скрытой неэффективности лечения (СНЛ) составляет, по разным данным, 19-51 % [3-5]. Несмотря на то, что показания к применению СМАД в последние годы расширяются, даже в развитых странах использование этого метода все еще остается на уровне рекомендации в специальных случаях [1]. Согласно последним Европейским рекомендациям по ведению пациентов с АГ и Российским рекомендациям “АГ у взрослых” [6, 7], тройные фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (ТФК) рекомендованы как приоритетный подход при лечении АГ [6]. Достижение целевого клинического уровня АД в не менее чем 70 % случаев по данным observational программ [8] связывают с повышением приверженности к лечению со стороны пациентов и сокращением доли врачебной инертности [6]. Результаты клинических исследований с использованием СМАД показывают, что ночной уровень АД по сравнению с дневным является лучшим предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости [9-15]. Влияние фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов на суточный профиль АД нуждается в подробном изучении [1, 8, 16-20]. Интересом данной публикации является более подробная комплексная оценка эффекта ТФК на суточный профиль АД на фоне на-

значенной терапии амлодипином/индапамидом/периндоприлом.

Цель исследования: комплексно изучить эффективность и безопасность применения ТФК амлодипин/индапамид/периндоприл и ее влияние на суточный профиль АД у пациентов с АГ I-II ст. в условиях реальной клинической практики.

### Материал и методы

Субанализ выполнен в рамках многоцентрового наблюдательного неконтролируемого открытого исследования ТРИКОЛОР (Применение Тройных фиксированных комбинаций в лечении артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии) (номер ClinicalTrials.gov – NCT03722524). Протокол исследования был одобрен Межвузовским комитетом по этике (протокол № 08-18 от 20.09.18). Исследование проводилось на базе 304 клинических центров в 89 городах России. В программе приняли участие терапевты и кардиологи амбулаторного звена.

Основной целью программы ТРИКОЛОР было оценить антигипертензивную эффективность и переносимость терапии ТФК амлодипин/индапамид/периндоприл, а также приверженность пациентов с АГ этой терапии в условиях реальной клинической практики.

С этой целью в исследование было включено 1247 пациентов с АГ. Пациент включался в программу при условии, что врач принимал решение о коррекции терапии, направленной на улучшение контроля АД, назначив до включения в исследование ТФК амлодипина/индапамида/периндоприла. Назначение данной ТФК во время программы осуществлялось по решению врача, согласно инструкции по медицинскому применению данной фиксированной комбинации. Обязательным условием включения пациентов в исследование было наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Общая продолжительность наблюдения пациентов в исследова-

нии составила 12 нед., в течение которых осуществлялось 3 визита после визита включения – через 2 нед., через 4 и 12 нед. Все пациенты, включенные в исследование, принимали ТФК амлодипина/индапамида/периндоприла.

Через 12 нед. наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) – на 33,5 и 14,3 мм рт. ст., соответственно ( $p < 0,001$ ). Целевого уровня АД  $< 140/90$  мм рт. ст., в соответствии с рекомендациями РМОАГ/ВНОК по лечению АГ (2010 г), через 12 нед. наблюдения достигло подавляющее большинство (93,4 %) пациентов. Через 12 нед. наблюдения доля пациентов с хорошей приверженностью лечению увеличилась с 18,8 % до 49,0 %, а доля пациентов с низкой приверженностью, наоборот, снизилась с 46,3 % до 5,1 % [21].

Из 1247 пациентов, включенных в наблюдательное исследование ТРИКОЛОР [20], были отобраны данные 54 пациентов с парными СМАД.

На каждом из четырех визитов врач выполнял три последовательных измерения оАД на правой руке после 5 мин. отдыха пациента в положении сидя с минутным интервалом между измерениями.

Для комплексного анализа контроля лечения использовали результаты только тех пациентов, у которых для каждого СМАД были соответствующие данные трех последовательных измерений оАД.

СМАД проводили на первом и четвертом визите наблюдения. Наличие не менее 20 дневных и 7 ночных измерений, соответственно [15], выполненных исходно и через 12 нед. наблюдения, считали критериями валидности данных СМАД. Рассчитывали средние величины суточного, дневного (07:00-23:00) и ночного (23:00-07:00) АД исходно и через 12 нед. наблюдения. Сравнивали исходный и результирующий уровень ночного АД, выявляя долю пациентов с нормальным ночным уровнем АД ( $< 120/70$  мм рт. ст.), с ночной АГ ( $\geq 120$  и/или

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель, М (SD)	Женщины, n = 30	Мужчины, n = 26	Всего, n = 54
Возраст, лет	60,4 (10,1)	52,2 (13,2)	57,7 (12,1)
Рост, см	163,0 (5,2)	179,8 (6,7)	170,8 (10,3)
Вес, кг	78,4 (15,1)	96,7 (13,6)	86,9 (17,0)
ОТ, см	91,4 (10,0)	104,6 (11,9)	97,4 (12,7)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,1 (4,9)	29,9 (3,3)	30,1 (4,9)
АГ в анамнезе, лет	8,3 (7,5)		
Ср оАД, мм рт.ст.	150,5 (16,6)/93,4 (10,7)		

Примечание: данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения (М (SD)).

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, ср. оАД – среднее офисное артериальное давление, полученное из трех последовательных измерений, выполненных на приеме врача, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии.

Таблица 2. Динамика результатов повторных СМАД на фоне ТФК

Визит 1 (n = 53)		М (SD)	Визит 4 (n = 52)		М (SD)	Разница В4 vs В1 (95 % ДИ)
24-часовые	САД	141,1 (15,4)	24-часовые	САД	123,1 (10,5)	-18,3 (-22,0)-(-14,6)*
	ДАД	85,9 (9,9)		ДАД	75,6 (8,5)	-10,0 (-12,6)-(-7,4)*
	ЧСС	72,8 (8,9)		ЧСС	70,3 (6,0)	-1,7 (-5,1)-(-1,8)
Дневные	САД	144,2 (15,5)	Дневные	САД	125,7 (10,9)	-18,5 (-22,3)-(-14,7)*
	ДАД	88,8 (10,5)		ДАД	77,9 (8,7)	-10,3 (-13,2)-(-7,5)*
	ЧСС	75,4 (9,1)		ЧСС	73,2 (6,9)	-1,5 (-5,5)-(-2,5)
Ночные	САД	132,6 (18,0)	Ночные	САД	115,4 (10,2)	-17,7 (-22,5)-(-12,9)*
	ДАД	78,1 (9,9)		ДАД	68,6 (8,8)	-9,3 (-12,2)-(-6,3)*
	ЧСС	64,0 (9,1)		ЧСС	61,3 (6,4)	-0,8 (-3,7)-(-2)

Примечания: данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения (М (SD)). \* – p < 0,001.

Сокращения: ДАД – диастолическое артериальное давление, ДИ – доверительный интервал, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

≥70 мм рт. ст.), с ночной гипотонией (по двум референсным уровням <100 и/или 60 мм рт. ст. и <90 и/или 50 мм рт. ст.) [6]. Степень ночного снижения рассчитывали по формуле (1 – среднее дневное АД/среднее ночное АД) × 100 исходно и через 12 нед. Выделяли пациентов с физиологическим (10-20 %, dipper, D), недостаточным (0-10 %, reduced dipper, RD), выраженным (>20 %, extreme dipper, ED) и отсутствием ночного снижения (<0 %, non-dipper, ND) от среднего дневного уровня АД, в соответствии с Европейским практическим руководством по СМАД 2014 г. [16]. Для оценки равномерности антигипертензивного эффекта ТФК использовали индекс сглаживания (ИС), рассчитанный как отношение среднего почасового снижения САД к его усредненному стандартному отклонению (только при условии не менее одного измерения в час

в каждом из парных результатов СМАД) [21].

При совместном использовании двух методов измерения АД выделяли контролируемую АГ (КАГ) – среднее оАД <140/90 мм рт. ст. и среднесуточное АД <130/80 мм рт. ст., неконтролируемую АГ (неКАГ) – среднее оАД ≥140/90 мм рт. ст. и среднесуточное АД ≥130/80 мм рт. ст., эффект белого халата (ЭБХ) на лечении – среднее оАД ≥140/90 мм рт. ст. и среднесуточное АД <130/80 мм рт. ст. и СНЛ АГ – среднее оАД <140/90 мм рт. ст. и среднесуточное АД ≥130/80 мм рт. ст. Анализ выполнен с использованием MS Excel 2013. Данные представлены как среднее и его стандартное отклонение (М (SD)). Для определения значимости различий использовали парный t-тест Стьюдента. Статистически достоверным считали уровень p < 0,05.

## Результаты

Для анализа использовали данные парных СМАД 54 пациентов. Среднее число дневных измерений составило 45,0 (12,7), ночных – 16,3 (5,0). Таким образом, в базовый анализ включено 54 файла СМАД, выполненных на первом визите, и 52 файла СМАД, проведенных на четвертом визите. Клинико-демографические данные 54 пациентов представлены в таблице 1.

Результаты СМАД без учета данных клинических измерений АД и терапии исходно и через 12 нед. приведены в таблице 2.

За 12 нед. терапии ТФК амлодипин/индапамид/периндоприл отмечалось статистически значимое снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных величин (p < 0,001). Динамики средних величин частоты сердечных сокращений за этот период не отмечалось.

При оценке влияния терапии на степень ночного снижения АД отмечено значимое увеличение доли пациентов с нормальным (D) и недостаточным снижением АД (RD) ( $p = 0,048$ ). Доли пациентов с чрезмерным снижением (ED) и

отсутствием ночного снижения АД (ND) значимо сократились ( $p = 0,048$ ) (табл. 4).

Отмечено значимое уменьшение числа пациентов с ночной АГ с 64,8 % до 25,0 %, что сопровождалось снижением САД на

16,4 мм рт. ст. и ДАД на 5,4 мм рт. ст. У пациентов с исходно нормальным средним ночным уровнем достоверной динамики АД не отмечено. Лишь у 1 пациента через 12 нед. регистрировали ночную гипотонию ( $<100/60$  мм рт. ст.), при этом случаев с АД  $<90/50$  мм рт. ст. выявлено не было (табл. 5).

Изучение влияния ТФК на уровень ночного АД при использовании подобранных практикующими врачами доз препарата показало, что в половине случаев пациенты нуждались в дальнейшей титрации доз. В то же время у всех пациентов с ночной АГ через 12 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем ночного АД отмечалось снижение этого показателя более чем на 10 мм рт. ст. (рис. 1).

Для оценки равномерности снижения АД на протяжении суток были отобраны 18 парных СМАД. Средний ИС составил 0,80. Медиана ИС была 0,73, что указывало на достаточно гомогенный [21, 22] суточный антигипертензивный эффект ТФК (рис. 2).

Совместный анализ данных 24 ч СМАД и офисных измерений показал увеличение доли пациентов с КАГ с 4,0 % до 57,8 % и сокращение пациентов с ранее неКАГ с 81,6 до 4,4 %. В группе неКАГ было выявлено снижение на 32,0 и 32,8 мм рт. ст. величин клинического и 24-часового АД, соответственно. Доля больных с СНЛ возросла с 2,0 % до 37,8 %, но в то же время исходный и результирующий средний уровень САД в этой группе остался фактически на прежнем уровне. В группе с КАГ средний уровень САД также существенно не отличался от исходного уровня для обоих методов. Интересно, что через 12 нед. не было зарегистрировано ни одного пациента с ЭБХ на лечении (рис. 3).

### Обсуждение

Европейское практическое руководство по СМАД [16] подчеркивает, что согласно популяционным данным [23, 24], усредненное дневное АД обладает преимуществом над клиническим АД в предсказании исходов у пациентов с АГ. Результаты исследования продемонстрировали положительное влияние ТФК на су-

Таблица 3. 12-недельная динамика контроля ночного АД на фоне лечения ТФК (%)

Ночной фенотип АД	Исходно (n = 47)	12 нед. (n = 45)
Нормальное ночное АД	18	49
Ночная САД/ДАД АГ	65	22
Ночная изолированная САД АГ	7	7
Ночная изолированная ДАД АГ	10	22

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление.

Ввиду важности контроля ночного АД была проанализирована динамика средних величин для выявления ночной АГ (САД  $>120$  и/или ДАД  $>70$  мм рт. ст.). В анализ вошли данные СМАД 47 пациентов с наличием оАД. Зарегистрировано сокращение доли пациентов с ночной систоладиастолической АГ почти в 3 раза и увеличение в 2,7 раза доли лиц с нормальным ночным АД. Доля лиц с ночной изолированной систолической АГ осталась неизменной. Число больных с ночной изолированной диастолической АГ увеличилось в 2,2 раза (табл. 3).

Таблица 4. 12-недельная динамика распределения пациентов в зависимости от степени ночного снижения АД на фоне лечения ТФК амлодипин/индапамид/периндоприл

Фенотип СНС АД	Исходно (n = 54)	12 нед. (n = 52)	Значение p
Dipper	18 (33,3 %)	19 (36,5 %)	0,048
Non-dipper	9 (16,7 %)	3 (5,8 %)	
Reduced dipper	23 (42,6 %)	30 (57,7 %)	
Extreme dipper	4 (7,4 %)	0 (0 %)	

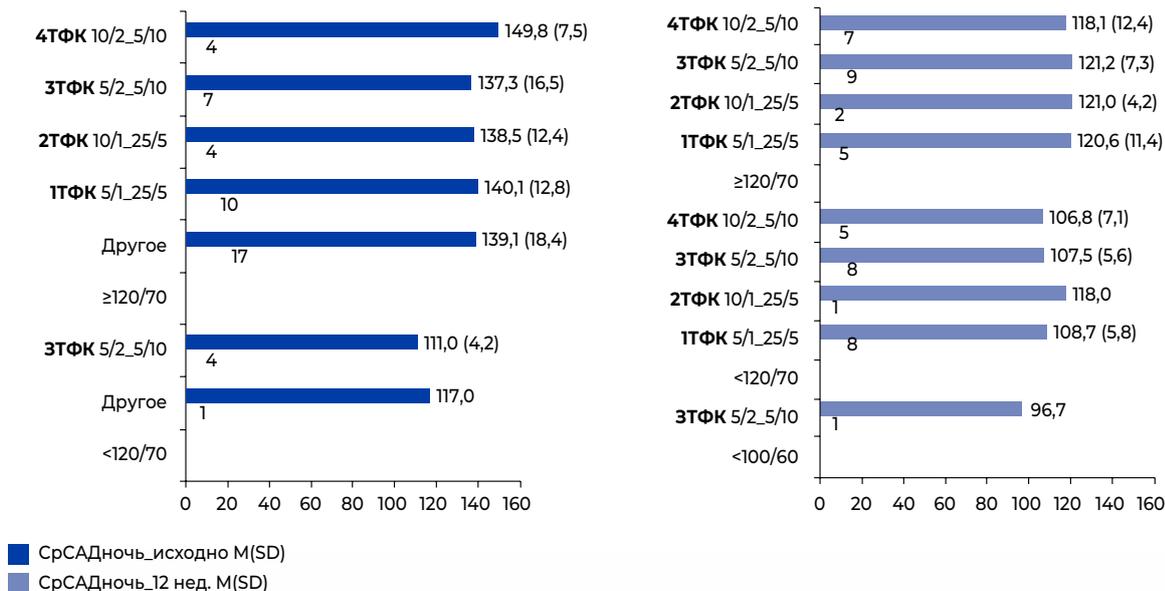
Примечание: non-dipper – отсутствие ночного снижения АД относительно дневного уровня ( $<0$  %), reduced dipper – недостаточное снижение ночного АД относительно дневного уровня (0-10 %), dipper – физиологическое снижение ночного АД относительно дневного уровня (10-20 %), extreme dipper – чрезмерное ночное снижение АД относительно дневного уровня ( $>20$  %).

Сокращения: АД – артериальное давление, СНС – степень ночного снижения.

Таблица 5. Эффективность и безопасность применения ТФК в течение 12 нед. в отношении ночного АД

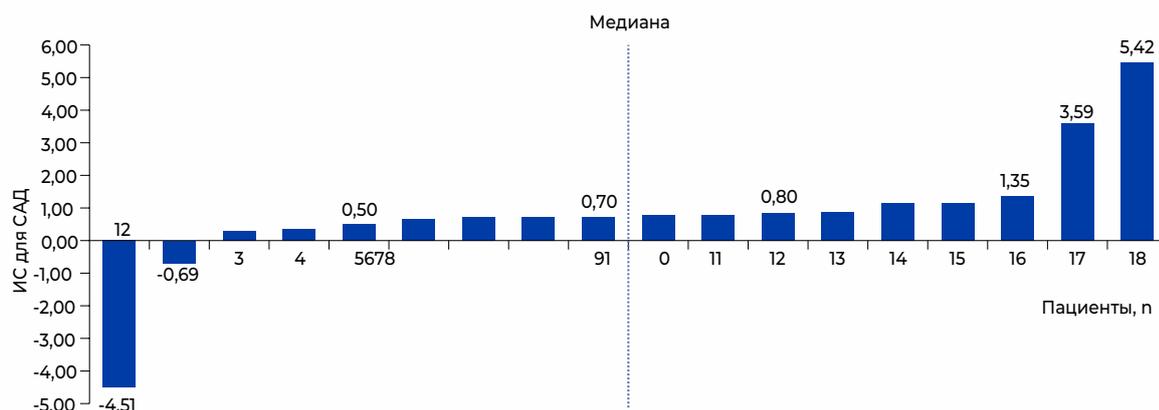
Показатели среднего ночного АД	Исходно		12 нед.		
	$<120/70$ мм рт.ст.	ночная АГ	$<100/60$ мм рт.ст.	$<120/70$ мм рт.ст.	ночная АГ
Пациенты, n (%)	5 (11)	42 (89)	1 (2)	21 (47)	23 (51)
САД, мм рт.ст.	112,2 (4,5)	140,0 (15,3)	96,7 (-)	108,8 (5,6)	120,1 (9,4)
ДАД, мм рт.ст.	66,4 (3,8)	81,1 (8,7)	52,5 (-)	62,0 (4,3)	74,5 (5,5)

Сокращения: САД – систолическое артериальное давление, ТФК – тройная фиксированная комбинация.



**Рисунок 1.** Сравнение 12-недельной динамики среднего ночного САД при использовании различных доз ТФК амлодипина/индапамида/периндоприла, подобранных на основании данных клинического АД

Сокращения: САД – систолическое артериальное давление, ТФК – тройная фиксированная комбинация.

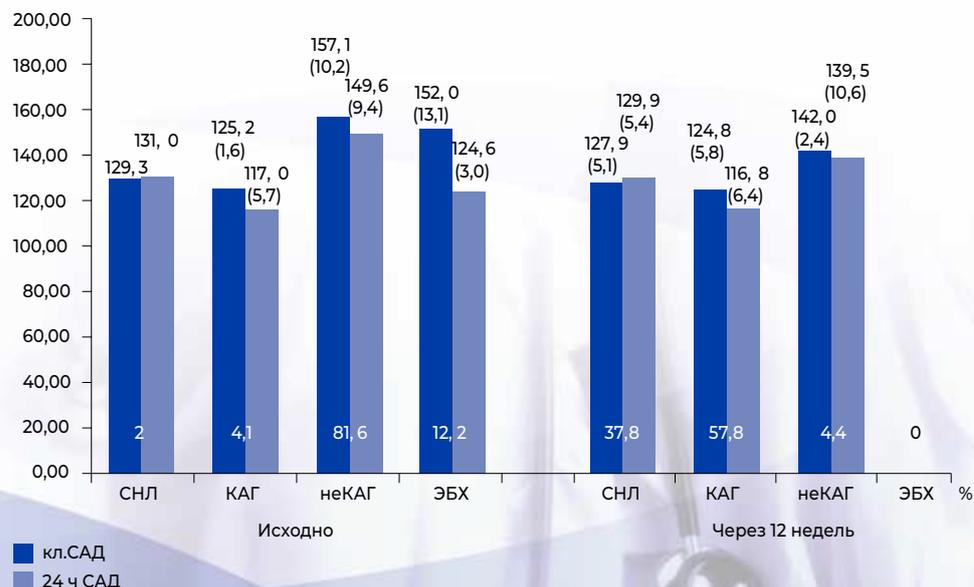


**Рисунок 2.** Равномерность антигипертензивного эффекта ТФК после 12 нед. лечения

Примечание: пунктиром указана его медиана, величина которой отражает наиболее точно равномерность эффекта в среднем. Сокращения: ИС – индекс сглаживания, САД – систолическое артериальное давление.

**Рисунок 3.** Роль совместного анализа двух методов измерения АД в оценке эффективности ТФК у пациентов с АГ I-II ст. (n = 47).

Примечание: данные исходных результатов измерений и через 12 нед. представлены как среднее САД и его стандартное отклонение M (SD). Сокращения: КАГ – контролируемая артериальная гипертензия, кл.САД – клиническое систолическое артериальное давление, неКАГ – неконтролируемая артериальная гипертензия, СНЛ – скрытая неэффективность лечения, ЭБХ – эффект белого халата.



точный профиль АД у пациентов с АГ I-II ст. в условиях реальной клинической практики. Полученный результат согласуется с результатами лечения ТФК в исследовании PAINT [25], продемонстрировавшими снижение исходного уровня СМАД с 138,7/77,5 мм рт. ст. до 125,5/70,4 мм рт. ст. через 4 мес., и данными исследования PIANIST [26] с динамикой среднесуточных результатов АД с 147,4/82,1 мм рт. ст. до 122,6/72,8 мм рт. ст. через 4 мес. терапии.

В последнее время особое внимание сосредоточено на ночном периоде суточного профиля АД. Оценка эффективности антигипертензивной терапии ночью актуальна в связи с большим прогностическим значением результатов АД, полученных в это время суток, по сравнению с дневным периодом [24, 27]. Этот факт был обоснован для проведения подробного анализа ночного уровня АД. Применение ТФК амлодипина/индапамида/периндоприла в течение 12 нед. обеспечивало не только сокращение частоты ночной АГ среди пациентов, но и снижение усредненного уровня ночного АД. Через 12 нед. лечения ТФК среди пациентов с сохранившейся ночной АГ было отмечено снижение этого показателя на 10 мм рт. ст. и более по отношению к исходному уровню.

Представляются интересными недавно опубликованные данные многоцентрового контролируемого проспективного исследования Nugia Chronotherapy trial (n = 19084) у пациентов с АГ по сравнению ночного (перед сном, n = 9552) и утреннего (сразу после пробуждения, n = 9532) приема антигипертензивных препаратов на сердечно-сосудистые исходы. Медиана наблюдения составила 6,3 года. Пациенты с ночным приемом антигипертензивных препаратов по сравнению с утренним приемом показали значимо более низкое соотношение рисков (с поправкой на значимые показатели – возраст, пол, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек,

курение, холестерин липопротеидов высокой плотности, среднее ночное САД, относительное снижение САД во время сна и предыдущее сердечно-сосудистое событие) по частоте событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий, сердечная недостаточность, инсульт) – отношение рисков (ОР) 0,55, 95 % ДИ 0,50-0,61, p < 0,001) и частоте каждого из ее отдельных компонентов (p < 0,001 во всех случаях), т.е. смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,44, 95 % ДИ 0,34-0,56), инфаркта миокарда (ОР 0,66 95 % ДИ 0,52-0,84), коронарной реваскуляризации (ОР 0,60, 95 % ДИ 0,47-0,75), сердечной недостаточности (ОР 0,58, 95 % ДИ 0,49-0,70) и инсульта (ОР 0,51, 95 % ДИ 0,41-0,63) [28].

Однако полученные результаты относятся к пациентам, обязательно прошедшим СМАД, в ходе которого были исключены лица со снижением суточного АД в ночные часы. В настоящее время в клинических рекомендациях нет подхода по времени назначения антигипертензивных препаратов пациентам.

Показатель степени ночного снижения (СНС) АД считают плохо воспроизводимым [27]. Он уступает в этом отношении усредненным ночным величинам АД, хуже коррелируя с повреждением органов-мишеней [27, 29, 30]. Тем не менее, продемонстрированная в нашем исследовании положительная динамика СНС АД за счет увеличения доли пациентов с нормализацией этого показателя и сокращения доли больных с наиболее нежелательными ее вариантами заслуживает внимания. Самый неблагоприятный из них с СНС >20 % не был зарегистрирован через 12 нед. применения ТФК ни у одного пациента.

Поскольку анализ динамики средних величин выявил ожидаемый антигипертензивный эффект ТФК, продемонстрированный ранее в клинических исследованиях [8], мы изучили равномерность этого эффекта. Оценка ИС вы-

зывает интерес при изучении эффективности лечения ТФК, т.к. известно, что этот показатель коррелирует с регрессией массы миокарда левого желудочка на фоне монотерапии [27] и дает независимую от динамики средних величин информацию об антигипертензивном эффекте [23]. Его считают равномерным, если ИС >0,7 [22, 23, 29]. В клиническом исследовании REASON с применением двойной фиксированной комбинации индапамида/периндоприла было продемонстрировано ее преимущество над использованием монотерапии ателололом во влиянии на ИС для САД (1,45 vs 0,98; p < 0,02) [19]. В нашей программе средний ИС составил 0,80. Однако его относительно низкие значения могли быть связаны с тем, что исходные СМАД выполняли на фоне уже назначенной комбинированной антигипертензивной терапии [20]. У 9 из 18 пациентов отмечена высокая равномерность антигипертензивного эффекта с максимальным значением ИС = 5,4.

Совместный анализ двух методов измерения АД позволил оценить объективный контроль АГ на фоне лечения ТФК амлодипина/индапамида/периндоприла у 57 % пациентов. Доля СНЛ в нашем исследовании совпадает с данными других авторов [3-5]. По мнению ряда экспертов, [16, 18], у пациентов этой группы ночную АГ регистрируют чаще, чем при других фенотипах АД. Анализ динамики ночного АД и используемых врачами дозировок ТФК амлодипина/индапамида/периндоприла показал, что СМАД позволяет выявить пациентов, объективно нуждающихся в дальнейшей титрации доз изучавшегося комбинированного препарата.

### Заключение

Наши результаты показали, что по данным СМАД 12-недельная терапия ТФК амлодипин/индапамид/периндоприл приводила к статистически значимому снижению не только средних значений 24-часовых, дневных и ночных величин АД, но и обеспечивала

равномерность антигипертензивного эффекта за сутки, а также почти трехкратное увеличение числа пациентов с контролируемым ночным АД. Сокращение частоты неблагоприятных вариантов степени ночного снижения АД можно рассматривать как дополнительное подтверждение положительного влияния ТФК на наиболее уязвимый для контроля уровня АД период суток. Комплексный анализ двух

методов измерения АД выявил возросшую долю пациентов, объективно нуждающихся в дальнейшей титрации ТФК.

Благодарности. Авторы выражают признательность всем исследователям, принимавшим участие в исследовании ТРИКОЛОР.

Отношения и деятельность. Данное исследование проведено при поддержке компании “Сервье”. Авторы Карпов Ю.А. и Гор-

бунов В.М. сообщили о том, что являлись национальными координаторами в данном исследовании.

Рабочая группа субанализа исследования ТРИКОЛОР: Москва/Московская область: Иванова С.В., Шупенина Е.В., Комиссаренко И.А., Мурашко С.С., Андреева Г.Ф., Исайкина О.Ю., Федорова Е.Ю.; Санкт-Петербург: Збышевская Е.В., Звартау Н.Э., Ионов М. В.; Ростовна-Дону: Дроботя Н.В.

### Список литературы:

1. Parati G, Lombardi C, Pengo M, et al. Current challenges for hypertension management: From better hypertension diagnosis to improved patients' adherence and blood pressure control. *Int J Cardiol.* 2021;331:262-9. doi:10.1016/j.ijcard.2021.01.070.
2. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. by the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
3. Obara T, Ohkubo T, Kikuya M, et al. J-HOME Study Group. Prevalence of masked uncontrolled and treated white-coat hypertension defined according to the average of morning and evening home blood pressure value: from the Japan Home versus Office Measurement Evaluation Study. *Blood Press Monit.* 2005;10(6):311-6. doi:10.1097/00126097-200512000-00005.
4. Platonova E, Deev A, Gorbunov V, et al. EP000322 Comparative evaluation of prevalence of hypertensive phenotypes by using home and office blood pressure measurements in treated and untreated subjects  $\geq 55$  ages. *International Journal of Cardiology.* 2009;137:S56. doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.186.
5. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J.* 2014;35(46):3304-12. doi:10.1093/eurheartj/ehu016.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
7. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А.О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
8. Düsing R, Waeber B, Destro, M, et al. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: a review of the evidence. *J Hum Hypertens.* 2017;31:501-10. doi:10.1038/jhh.2017.5.
9. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2008;51(1):55-61. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727.
10. Fan H-Q, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens.* 2010;28(10):2036-45. doi:10.1097/HJH.0b013e32833b49fe.
11. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res.* 2012;35(7):695-701. doi:10.1038/hr.2012.26.
12. Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. *Hypertension.* 2013;61(2):278-83. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00217.
13. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, et al. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. *JAMA.* 2019;322(5):409-420. doi:10.1001/jama.2019.9811.
14. Wang C, Li Y, Zhang J, et al. Prognostic effect of isolated nocturnal hypertension in chinese patients with nondialysis chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(10):e004198. doi:10.1161/JAHA.116.004198.
15. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, et al. Assessment and management of blood pressure variability. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(3):143-55. doi:10.1038/nrcardio.2013.1.
16. Parati G, Stergiou G, O'Brien et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2014;32(7):1359-66. doi:10.1097/HJH.0000000000000221.
17. Mourad JJ, Amodeo C, de Champvallins M, et al.; study coordinators, investigators. Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Hypertens.* 2017;35(7):1481-95. doi:10.1097/HJH.0000000000001359.
18. Kario K. Essential manual of 24 Hour Blood Pressure Management: From morning to nocturnal hypertension. John Wiley & Sons, Ltd. 2015. ISBN:9781119087243. doi:10.1002/9781119087281.
19. Mallion JM, Chamontin B, Asmar R, et al.; REASON Project. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring efficacy of perindopril/indapamide first-line combination in hypertensive patients: the REASON study. *Am J Hypertens.* 2004;17(3):245-51. doi:10.1016/j.amjhyper.2003.11.001.
20. Parati G, Schumacher H, Bilo G, et al. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: A meta-analysis of an

- ambulatory blood pressure monitoring database. *J Hypertens.* 2010;28:2177-83. doi:10.1097/HJH.0b013e32833e1150.
21. Karpov YuA, Gorbunov VM, Logunova NA. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(10):4130. (In Russ.) Карпов Ю. А., Горбунов В. М., Логунова Н. А. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии – возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130.
  22. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, et al. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens.* 1998;16(11):1685-91. doi:10.1097/00004872-199816110-00016.
  23. Gorbunov V, Oganov R, Deev A. Comparative informativeness of various methods of analyzing the results of daily blood pressure monitoring in assessing the effectiveness of antihypertensive therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2003;2(1):17-25. (In Russ.) Горбунов В., Оганов Р., Деев А. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторинга артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2003;2(1):17-25.
  24. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. The Dublin outcome study. *Hypertension.* 2005;46:156-61. doi:10.1161/01.HYP.0000170138.56903.7a.
  25. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig.* 2014;34(10):701-8. doi:10.1007/s40261-014-0223-0.
  26. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/ indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2. Erratum in: *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(3):239.
  27. Fujiwara T, Hoshida S, Tomitani N, et al. Clinical significance of nocturnal home blood pressure monitoring and nocturnal hypertension in asia *J Clin Hypertens.* 2021;00:1-10. doi:10.1111/jch.14218.
  28. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al., for the Hygia Project Investigators, Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *European Heart Journal.* 2020;41(48):4565-76. doi:10.1093/eurheartj/ehz754.
  29. Omboni S, Parati G, Palatini P, et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation.* *J Hypertens.* 1998;16(6):733-8. doi:10.1097/00004872-199816060-00003.
  30. Wang C, Deng WJ, Gong WY, et al. Nocturnal hypertension correlates better with target organ damage in patients with chronic kidney disease than a nondipping pattern. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2015;17(10):792-801. doi:10.1111/jch.12589.

# Пролонгированная профилактика вторичных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у больных с геморрагическим риском

У.А., Халилова, д.м.н., профессор В.В. Скворцов  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

**Резюме:** статья посвящена вопросам длительной профилактики вторичных тромбоэмболических осложнений у больных с геморрагическим риском с помощью препарата Сулодексид.

**Ключевые слова:** сулодексид, венозная тромбоэмболия, безопасность, геморрагический риск, эффективность.

**Prolonged prevention of secondary thromboembolic complications in patients with hemorrhagic risk**

**Summary:** the article is devoted to the issues of prolonged prevention of secondary thromboembolic complications in patients with hemorrhagic risk using the drug Sulodexide.

**Key words:** sulodexide, venous thromboembolism, safety, hemorrhagic risk, efficacy.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), являются достаточно частыми, но предупреждаемыми состояниями. В экономически развитых странах регистрируют 1–2 новых случая ВТЭО на 1 000 человек в год. В США ежегодно ВТЭО переносят 900 тыс. пациентов. Причем приведенные цифры, скорее всего, занижены, т. к. в силу размытости клинической картины и недостаточной чувствительности скрининг-тестов частота верифицированных ВТЭО не превышает 60–70% [1, 2]. Согласно международным рекомендациям и стандартам, больным с ВТЭО показана антикоагулянтная терапия, ее длительность определяется соотношением риска рецидива ВТЭО и риска кровотечений.

Препараты для профилактики и лечения венозной тромбоэмболии включают несколько вариантов: гиполипидемические препараты, антиагреганты, антикоагулянты (варфарин или ацено-

кумарол, нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан). По данным авторов при адекватной антикоагулянтной терапии риск рецидива ВТЭО не превышает 1–2% случаев.

В международных рекомендациях проведение антикоагулянтной терапии при ВТЭО представлено 3 фазами:

- иницилирующая фаза (продолжительность от 5 до 21 дня, пациент в терапевтических дозах получает нефракционированный или низкомолекулярный гепарин фондапаринукс или прямые оральные антикоагулянты (ПрОАК): апиксабан, ривароксабан или эдоксабан);
- ранняя поддерживающая фаза (длительность составляет 2 месяца, пациента переводят на прием антикоагулянтов per os);
- фаза продленной вторичной профилактики, которая вызывает больше всего споров, прежде всего по вопросу ее продолжительности [8–12]. Для определения сроков продлен-

ной профилактики эксперты предлагают оценивать возможные факторы риска рецидива ВТЭО, которые можно разделить на 3 большие группы:

- транзиторные (временные) – это хирургическое вмешательство, травма, иммобилизация, длительный постельный режим, продолжительные авиаперелеты, прием препаратов эстрогенов и беременность;
- персистирующие (длительные) факторы риска – это активный рак, паралич, антифосфолипидный синдром и генетически детерминированные тромбофилии;
- идиопатические (неизвестные) факторы риска, служащие причиной 20–25% так называемых неспровоцированных ВТЭО, профилактика которых и сопряжена с наибольшими сложностями.

В настоящее время при проведении продленного антикоагулянтного лечения при ВТЭО считается необходимым поддержание

Таблица. Предполагаемая продолжительность антикоагулянтной терапии в отношении стратификации риска повторного возникновения венозной тромбоземболии.

Риск повторного возникновения	Продолжительность антикоагулянтной терапии	Основные факторы риска
Высокий риск: антикоагулянтную терапию нельзя прекращать за исключением случаев, когда у пациента имеется серьезное противопоказание. Промежуточный риск: следует учитывать дополнительные факторы, включая специфические факторы риска развития тромбоза, кровотечения и предпочтения пациента. Низкий риск: антикоагулянтную терапию можно прекратить через три или, максимум, шесть месяцев		
Высокий	Неограниченный по времени прием антикоагулянтов, при отсутствии высокого риска кровотечения	Рак в активной форме, персистирующий серьезный фактор риска, например, хроническое ревматическое заболевание, тромбофилия тяжелой степени*
Средний	Эквивалентность: рассматривают возможность длительного применения антикоагулянтов, предпочтительно с минимальным риском развития кровотечения	Рецидивирующая венозная тромбоземболия
		Ничем не спровоцированное явление
		Незначительный, слабо выраженный и преходящий фактор риска, например, путешествие
		Мужской пол, ожирение, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких/серьезные сопутствующие заболевания
Низкий	Прекращение антикоагулянтной терапии (3 месяца)	Легочная эмболия (которая будет продолжаться, с большой долей вероятности) в сравнении с тромбозом глубоких вен
		Явный и серьезный фактор риска временного характера (например, хирургическая операция, травма ноги с ограничением подвижности, лежачий больной в больнице)
		Комбинированные пероральные контрацептивы или гормональная терапия – на текущий момент прекращена; беременность <sup>1</sup> , послеродовой период
		Тромбоз вен, расположенных в задней части голени

\*Тяжелая тромбофилия = дефицит антитромбина, антифосфолипидный синдром, гомозиготная форма мутации фактора V Лейдена или мутация G20210A гена протромбина, комбинированная форма тромбофилии. Определения модифицированы из работ Кеарона с соавторами, 2016 г. 44, и Принса с соавторами, 2018 г.122

<sup>1</sup> Терапию следует продолжать в течение трех месяцев и, как минимум, до окончания послеродового периода (6 недель после родов).

European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis

Европейское общество сосудистой хирургии (ESVS) 2021

Руководство по клинической практике по лечению венозного тромбоза

оптимального баланса, связанного с безопасностью пациента как относительно риска рецидива тромбоза, так и относительно риска кровотечения, что требует кооперации в тактике ведения пациентов и мультидисциплинарного подхода врачей смежных специальностей [9].

В последние несколько лет широкое распространение получили препараты, способные корректировать процессы микроциркуляции на тканевом уровне и воздействовать на процессы системы гемоста-

за, – гепариноиды [7]. Среди них особый интерес представляет сулодексид. Сулодексид, обладающий мягким антитромботическим действием и не увеличивающий риск кровотечений, может служить эффективным средством вторичной профилактики рецидива тромбоза у пациентов с высоким риском кровотечений, которые в ином случае оставались бы только на компрессионной терапии.

Сулодексид представляет собой высокоочищенный гликозаминогликан (ГАГ), состоит из

смеси высокоподвижной гепариноподобной фракции с молекулярной массой 8000 дальтон (80%) и дерматансульфата (20%). Эта композиция способствует его антитромботическому, антитромбиновому действию и отсутствию риска кровотечения, а также обеспечивает высокую тропность к сосудистой стенке и ангиопротекторный эффект. Таким образом, сулодексид является оптимальным препаратом для лечения и профилактики заболеваний периферических артерий и вен [5].

## Фармакокинетика

Фармакокинетика сулодексида у людей после перорального приема однократной дозы 50 мг или 100 мг у добровольцев оценивалась с использованием радиоактивных изотопов, т.е. С-14, I-131, I-125 и дейтерия.

После приема внутрь сульфатированные ГАГ абсорбируются, подвергаясь значительной деградации и потере сульфатных групп, что, в свою очередь, снижает молекулярную массу препарата. Де-сульфатированные производные появляются в кровотоке до 3-4 часов после перорального приема, сопровождая сульфатированные фракции до 24 часов, не имея значения с фармакодинамической точки зрения. Относительная биодоступность перорального сулодексида находится в диапазоне 40–60%. Период полувыведения после приема внутрь дозы 50 мг составляет  $18,7 \pm 4,1$  часа и  $25,8 \pm 1,9$  часа после приема дозы 100 мг [10].

Сулодексид подвергается быстрой и постепенной абсорбции, достигает высоких концентраций в плазме и широко распределяется, особенно в эндотелиальном слое, что делает его очень интересным не только с точки зрения свертывания крови, но и как эндотелиопротектор. Снижение концентрации в плазме зависит не только от быстрого распределения препарата, но и от связывания с рецепторами эндотелиальных клеток как в артериях, так и в венах, благодаря сродству ГАГ к этому клеточному слою. Возможно также, что на этот процесс влияет метаболическая деградация, снижающая его сродство к клеточным рецепторам. Поглощение тканями происходит через внеклеточный матрикс, а также почечную и печеночную паренхиму [2].

Сулодексид выводится почками, а также с желчью и калом. Почечная экскреция является основным путем, на который приходится  $55,3 \pm 2,9\%$  препарата, экскретируемого в течение 96 часов. Большая часть радиоактивности, выведенной через 48 часов,

соответствует продуктам деградации в результате внутриклеточной биотрансформации. Выделение с желчью составляет  $23,5 \pm 2,3\%$  дозы, удаляемой в течение 48 часов, а оставшееся количество выводится с калом, что составляет  $23,5 \pm 2,8\%$  за 48 часов [3].

## Механизм действия и фармакологические эффекты

С фармакологической точки зрения сулодексид сильно отличается от нефракционированного гепарина из-за его более длительного периода полувыведения и системного антикоагулянтного эффекта, который менее выражен и, следовательно, с меньшей вероятностью вызывает кровотечение. Эффективность сулодексида обусловлена его двойным действием, катализирующим ингибирование тромбина антитромбином III (АТIII) и кофактором гепарина II (НСII), с дополнительным преимуществом, заключающимся в том, что риск развития кровотечения не увеличивается. Сулодексид обладает заметной системной фибринолитической активностью за счет высвобождения тканевого активатора плазминогена, что способствует снижению вязкости крови [5].

Кровоток у пациентов можно определить путем измерения вязкости крови и плазмы, которые являются важными параметрами при тромботических процессах. Вязкость плазмы зависит от концентрации фибриногена в плазме, хотя другие белки, такие как иммуноглобулины и липопротеины, способны повышать вязкость. Повышенная вязкость приводит к уменьшению кровотока, увеличению силы сдвига и изменению эндотелиальных клеток. По данным многих исследований выявлено, что сулодексид значительно снижает вязкость крови после внутримышечного (в/м) введения с последующим длительным пероральным применением.

Также было показано, что сулодексид, вводимый исключительно

но перорально, эффективен при лечении заболеваний, связанных с повышенной вязкостью. Пероральное введение доз 50–100 мг приводит к заметному снижению вязкости плазмы, которое можно наблюдать уже через 1 неделю после начала лечения. В некоторых исследованиях было обнаружено значительное снижение общей вязкости крови, тогда как в других исследованиях общая вязкость оставалась неизменной [4].

## Профилактика и лечение венозных тромбозов

Эффективность сулодексида в профилактике и лечении венозных тромбозов заключается в его биодоступности после перорального приема и в его сродстве к эндотелиальным и субэндотелиальным клеточным элементам. В ряде исследований сулодексид в дозах 50–100 мг/сут назначался на срок до 24 месяцев. Пациенты с тромбозом глубоких вен (ТГВ), варикозным синдромом и рецидивирующим тромбозом изучались в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании. На этапе лечения сулодексидом наблюдалось снижение антигена PAI по сравнению с исходным уровнем, и никаких изменений в группе плацебо. Концентрация фибриногена в плазме медленно снижалась во время лечения сулодексидом и была статистически значимой в конце лечения ( $P < 0,001$ ), чего также не наблюдалось при применении плацебо. Фибринолитическая активность, изученная с использованием метода фибриновых бляшек, также показала значительное увеличение ( $P < 0,01$ ) [6].

Эти результаты согласуются с данными большинства клинических исследований, где профилактическая активность была связана со значительным снижением уровня фибриногена в плазме ( $P < 0,05$ ) и PAI ( $P < 0,001$ ), без изменений уровня антитромбина, что указывает на системный антикоагулянтный эффект. Эти результаты оправдывают применение суло-

дексида в рекомендуемых дозах у пациентов с венозными нарушениями и риском тромботических осложнений.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании пациенты с хронической венозной недостаточностью, подтвержденной доплерографией, получали сулодексид в дозе 50–100 мг/сут в течение 60 дней. Результаты демонстрируют значительное улучшение венозного давления, оцениваемого в подкожных и большеберцовых венах, со значительным клиническим улучшением во всех группах ( $P < 0,001$ ) в конце лечения, что можно объяснить влиянием сулодексида на тромботические факторы [9].

Частота возникновения длительно рецидивирующих тромбозов оценивалась в многоцентровом исследовании у пациентов с подтвержденным идиопатическим ТГВ. Пациентов лечили во время острой фазы с помощью стандартной терапии с использованием гепарина плюс пероральные антикоагулянты в течение 6 месяцев. По окончании этого периода пациенты были рандомизированы на две группы: для приема сулодексида по 50 мг/сут в течение 24 мес и на контрольную группу без медикаментозного лечения. Через 6 и 12 месяцев частота рецидива венозного тромбоза была значительно ниже в группе, получавшей лечение сулодексидом ( $P < 0,05$ ). Через 24 месяца общая частота рецидивов тромбоза составила 17,9% в контрольной группе и 7,4% в группе лечения ( $P < 0,05$ ). Пероральное применение сулодексида предотвратило 50% рецидивирующих тромбозов в течение 2-летнего периода и подтвердило его эффективность в качестве средства вторичной профилактики тромботических заболеваний [5].

Кроме того, в контролируемом открытом пилотном исследовании сулодексид также сравнивали с аценокумаролом в качестве вторичной профилактики ТГВ. Пациенты в группе сулодексида получали 60 мг/сут в течение 3

месяцев, а другая группа получала аценокумарол с поправкой на МНО. Различий в клиническом исходе или количестве тромботических осложнений не было. В группе сулодексида геморрагических осложнений не наблюдалось, тогда как в группе аценокумарола возникло 1 крупное кровотечение и 9 эпизодов малого кровотечения ( $p = 0,014$ ). Эти результаты позволяют предположить, что сулодексид можно использовать в качестве альтернативы аценокумаролу у этой группы пациентов [4;7].

Профилактика венозных тромботических осложнений особенно важна у малоподвижных пожилых людей. Исследование, проведенное у пожилых пациентов с гемипарезом, имеющих высокий риск тромботических осложнений и страдающих различными сопутствующими заболеваниями, включая ишемическую болезнь сердца (7%), сахарный диабет (30%), дислипидемию (20%), представляло собой оценку эффективности терапии сулодексидом по 60 мг внутривенно два раза в день в течение 1 месяца, а затем по 50 мг/день перорально в течение еще одного месяца. В результате венозных, церебральных и сердечных тромботических эпизодов в течение 2 месяцев лечения не выявлено, несмотря на средний возраст 71,6 (61–81) года, неподвижность и сопутствующую патологию.

Эффективность сулодексида также изучалась у пациентов с венозными язвами нижних конечностей. Хронический венозный застой приводит к ухудшению состояния эндотелиальных клеток, изменению микроциркуляции, включая воспаление, и со временем к развитию резистентных к лечению язв. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с венозными язвами нижних конечностей сулодексид назначался в дозе 60 мг/сут в/м в течение 20 дней, а затем по 100 мг/сут перорально в течение 70 дней. У пациентов, получавших сулодексид,

наблюдалось полное разрешение венозных язв через 2 и 3 месяца лечения ( $P = 0,018$  и  $P = 0,004$  соответственно) [2].

Особенности механизма действия сулодексида, его высокая тропность к сосудистому эндотелию, антитромботический и противовоспалительный эффекты стали основой и теоретической предпосылкой для проведения исследования по оценке его эффективности в лечении COVID-19. Недавно была опубликована работа А. Gonzalez-Ochoa и соавт. «Сулодексид в лечении пациентов с COVID-19 ранней стадии: рандомизированное контролируемое исследование» [13], в которой оценивались клинические результаты применения сулодексида у пациентов с COVID-19. Основные выводы заключались в том, что на фоне применения сулодексида в течение 21 дня снижалась потребность в госпитализации: госпитализация потребовалась 22 из 124 пациентов в группе сулодексида и 35 из 119 в группе плацебо (относительный риск (ОР) 0,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,96;  $p=0,03$ ), меньшему числу пациентов (37 из 124 в группе сулодексида и 50 из 119 в контрольной группе; ОР 0,71; 95% ДИ 0,5–1;  $p=0,05$ ) и на меньшее количество суток ( $9 \pm 7,2$  сут в группе сулодексида и  $11,5 \pm 9,6$  сут в группе плацебо;  $p=0,02$ ) потребовалась кислородная поддержка. Таким образом, раннее использование сулодексида у пациентов с COVID-19 снизило количество госпитализаций и потребность в кислородной поддержке, был выявлен тренд в уменьшении смертности. Также у пациентов в группе сулодексида наблюдался достоверно более низкий уровень Д-димера и С-реактивного белка. Применение препарата положительно влияло и на самочувствие пациентов. Эти данные подтверждают, что сулодексид представляет собой интерес в лечении COVID-19.

#### Безопасность

Пероральное лечение сулодексидом очень хорошо переносит-

ся. Побочные эффекты состоят в основном из преходящих желудочно-кишечных расстройств, появляющихся в начале лечения, и включают диарею, эпигастралгию, диспепсию, изжогу, головокружение и другие незначительные проблемы с пищеварением. Эти явления были оценены как легкие или умеренные по интенсивности и, как правило, не требовали прерывания лечения. Также сообщалось об аллергических реакциях, таких как кожная сыпь, но они очень редки [8].

### Заключение

С момента появления на рынке сулодексида накоплен значительный клинический опыт. Сулодексид обладает как противовоспалительным, так и антитромботическим действием, с модуляцией цитокинов, хемокинов и факторов роста, а также протеиназ и деградирующих ферментов. Имеются данные, подтверждающие клиническую пользу сулодексида для пациентов с любым спектром сердечно-сосудистых заболеваний, от варикозного расширения вен до венозных язв, а также снижение частоты рецидивов ВТЭ.

Сулодексид – достаточно безопасный препарат, без геморрагических осложнений, присущих некоторым другим соединениям (например, производным кумарина и гепарином). Побочные эффекты, описанные после перорального приема, были кратковременными и состояли в основном из желудочно-кишечных расстройств, частота их возникновения была низкой. Сулодексид является уникальным фармакологическим средством, состоящим из двух компонентов, которые оказывают широкий спектр полезных сосудистых эффектов [11].

При пероральном применении сулодексида не наблюдается каких-либо фармакологических взаимодействий, требующих приостановки или изменения дозы у пациентов, получающих лечение по поводу сосудистых заболе-

ваний и/или нарушений обмена веществ, а также при профилактике и лечении венозной тромбозии. Прием сулодексида не требует наблюдения и лабораторного контроля, возможно его сочетанное применение с ацетилсалициловой кислотой, причем нет необходимости корректировать дозу последней, поэтому препарат особенно подходит для пациентов среднего и пожилого возраста [3].

17 марта 2021 года, проведен Экспертный мультидисциплинарный совет с главными специалистами Казахстана среди кардиологов, эндокринологов и сосудистых хирургов на тему: «Длительная профилактика вторичных тромбоземболических осложнений у больных с высоким геморрагическим риском»

#### Тема дискуссии:

1. Пролонгированная профилактика вторичных тромбоземболических осложнений (ВТЭО) у больных с геморрагическим риском.
2. Сахарный диабет в условиях Covid-19. Роль профилактики сосудистых осложнений у пациентов с диабетом.

Исходя из представленных на экспертном совете материалов, мнения главных специалистов в области кардиологии, эндокринологии и сосудистой хирургии, отдельных клиницистов, в Резолюцию вносятся следующие пункты:

1. Пролонгированная профилактика вторичных тромбоземболических осложнений (ВТЭО) у больных с геморрагическим риском **требует кооперации в разработке тактики ведения пациентов**, с т.з. профилактики, диагностики, лечения и мультидисциплинарного подхода врачей смежных специальностей.
2. Риск ретромбоза возрастает после отмены антикоагулянтов. Пролонгация антикоагулянтной терапии свыше рекомендованных сроков просто оттягивает

наступление ретромбоза без снижения его риска после прекращения терапии. В данном случае, **обосновано применение сулодексида в группе у пациентов со средним и умеренным риском ВТЭО, при среднем и высоком риске кровотечения.** А также у пациентов, которые отказываются принимать ПроАК или имеют противопоказания. В отличие от других гепаринов, Сулодексид можно вводить перорально с достаточной кишечной абсорбцией, обеспечивая среднюю биодоступность примерно 40%. Он безопасен для использования при почечной недостаточности и с меньшей вероятностью связан с ГИТ, сильным кровотечением и лекарственной гиперчувствительностью по сравнению с НМГ.

3. Польза пролонгированной терапии оральными антикоагулянтами частично нивелируется повышением риска значимых кровотечений. На сегодняшний день существуют шкалы, позволяющие провести количественную оценку риска рецидива ВТЭО, что позволяет идентифицировать группу пациентов, которой показана пролонгированная вторичная профилактика ВТЭО, а также шкалы для определения риска развития кровотечений. Между тем, данные инструменты не являются широко используемыми среди практических врачей смежных специальностей. Поэтому необходимо **обучить и внедрить в ежедневную практику использование шкал и оценку рисков ВТЭО и кровотечений.**
4. Также мультидисциплинарного подхода требует профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета. Рекомендуется разработка программы первич-

ной профилактики сахарного диабета 2 типа и его ранних сосудистых осложнений, реализация которой будет проводиться **с помощью профильной мультидисциплинарной службы. Дополнительно рекомендуется создание казахстанского клинического протокола «Предиабет»**, направленного на сдержива-

ние роста вновь заболевших сахарным диабетом и предупреждение ранних сосудистых осложнений до этапа клинической манифестации заболевания.

5. Отдельным пунктом выделяется **просвещение и образование пациентов**, и населения в целом, о своевременной диагностике и комплаентно-

сти к терапии / профилактике совместно с лечащим врачом, расценивая эти мероприятия как наиболее эффективные и экономически выгодные для систем здравоохранения РК.

Пункты данной Резолюции обсуждены, утверждены и рекомендованы в органы государственного управления для активного исполнения.

### Список литературы

1. Ligi D, Mosti G, Croce L, Raffetto JD, Mannello F. Chronic venous disease – part I: inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862: 1964– 74.
2. Masola V, Zaza G, Onisto M, Lupo A, Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol* 2014; 33: 243– 54.
3. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013; 8: 49– 65.
4. Zhang X, Sun D, Song JW, Zullo J, Lipphardt M, Coneh-Gould L, Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx – a vicious circle. *Matrix Biol* 2018; 72: 421– 31.
5. Afratis N, Gialeli C, Nikitovic D, Tseggenidis T, Karousou E, Theocharis AD, Pavao MS, Tzanakakis GN, Karamanos NK. Glycosaminoglycans: key players in cancer cell biology and treatment. *FEBS J* 2012; 279: 1177– 97.
6. Veraldi N, Guerrini M, Urso E, Risi G, Bertini S, Bensi D, Bisio A. Fine structural characterization of sulodexide. *J Pharm Biomed Anal* 2018; 156: 67– 79.
7. Mosier PD, Krishnasamy C, Kellogg GE, Desai UR. On the specificity of heparin/heparan sulfate binding to proteins. Anion-binding sites on antithrombin and thrombin are fundamentally different. *PLoS ONE* 2012; 7: e48632.
8. Tollefsen DM. Vascular dermatan sulphate and heparin cofactor II. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2010; 93: 351– 72.
9. Andreozzi G, Bignamini A, Davy G et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The SURVET Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *Circulation*, 2015: CIRCULATIONAHA-115
10. Kearon C, Akl E, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2016, 149(2): 315-352.
11. Ligi D, Croce L, Mosti G, Raffetto JD, Mannello F. Chronic venous insufficiency: transforming growth factor-beta isoforms and soluble endoglin concentration in different states of wound healing. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E2206.
12. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*, 2010, 121(14): 1630-1636.
13. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, Zavala N, Gutiérrez O, Vargas A, Loustaunau J. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost* 2021; 121:944–954.

# Питавастатин: фокус на безопасность и лекарственные взаимодействия



Л.О. Минушкина<sup>1</sup>, Д.А. Затеищиков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

**Питавастатин – препарат из группы ингибиторов редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А, обладающий хорошей гиполипидемической эффективностью, отсутствием значимого влияния на риск развития сахарного диабета. Этот препарат в незначительной степени метаболизируется системой цитохромов P450, что минимизирует риск возможных лекарственных взаимодействий. С другой стороны, на эффективность и безопасность этого препарата могут влиять ингибиторы пептидного органического анионного транспортера. В обзоре суммированы данные существующих в настоящее время исследований, посвященных проблемам лекарственных взаимодействий питавастатина.**

**Ключевые слова:** питавастатин, безопасность, лекарственные взаимодействия, цитохром, транспортер.

Для цитирования: Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А. Питавастатин: фокус на безопасность и лекарственные взаимодействия. *CardioСоматика*. 2021; 12 (1): 48–53. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200634

## **Pitavastatin: focus on safety and drug interactions**

Larisa O. Minushkina<sup>1</sup>, Dmitry A. Zateyshchikov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital № 51, Moscow, Russia

Pitavastatin is a drug from the group of HMG-CoA reductase inhibitors, which has good lipid-lowering efficacy and has no significant effect on the risk of diabetes mellitus. This drug is non significantly metabolized by the P450 cytochrome system, which minimizes the risk of possible drug-drug interactions. Peptide organic anionic transporter inhibitors also may affect the efficacy and safety of the drug. This review summarizes the data on the problems of drug interactions of pitavastatin.

**Keywords:** pitavastatin, safety, drug interactions, cytochrome, transporter.

For citation: Minushkina LO, Zateyshchikov DA. Pitavastatin: focus on safety and drug interactions. *Cardiosomatics*. 2021; 12 (1): 48–53. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200634

## **Введение**

В последние годы подходы к проведению гиполипидемической терапии становятся все более агрессивными, пересматриваются и становятся ниже целевые уровни липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Согласно последней версии Европейских рекомендаций по лечению дислипидемий, они составляют для больных очень высокого риска 1,4 ммоль/л, для больных высокого риска – 1,8 ммоль/л [1]. Основой проводимой гиполипидемической терапии при этом остается применение ингибиторов редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А – статинов.

Следует, однако, отметить, что к категории больных высокого или очень высокого риска относятся прежде всего больные старших возрастных групп, имеющие сопутствующую патологию (перенесшие уже сердечно-сосудистые события, имеющие сахарный диабет или нарушение функции почек). Большинство этих пациентов постоянно принимают большое число лекарственных препаратов – гипотензивных, противодиабетических, антитромботических и др. Кроме того, в некоторых этнических группах, прежде всего у представителей монголоидной расы, чувствительность к лекар-

ствам и, соответственно, значимость лекарственных взаимодействий может быть существенно выше, чем у европеоидов. Статины, как правило, имеют значимый печеночный метаболизм, что делает крайне актуальной проблему возможных лекарственных взаимодействий. Популяционное исследование, проведенное в США на базе анализа электронных амбулаторных карт, показало, что 83 % таких больных получают статины, метаболизирующиеся цитохромом CYP3A4. При этом 27–30 % таких пациентов получают препараты-ингибиторы этого цитохрома по другим показаниям [2]. Из приме-

няемых на сегодняшний день препаратов симвастатин и аторвастатин метаболизируются в основном цитохромом CYP3A4, розувастатин – CYP2C9. Лишь сравнительно новый препарат этой группы питавастатин только в небольшой степени метаболизируется CYP2C9 и практически не взаимодействует с цитохромом CYP3A4 [3]. По-видимому, он может быть более безопасен с точки зрения возможных фармакокинетических взаимодействий. В данном обзоре суммированы имеющиеся в настоящее время данные о возможных лекарственных взаимодействиях питавастатина.

#### Фармакокинетика питавастатина

Особенностями фармакокинетики питавастатина являются его достаточно высокая биодоступность (более 60 %) и высокая степень абсорбции в желудочно-кишечном тракте (более 80 %). Препарат является умеренно липофильным и применяется в виде активного соединения, а не пролекарства. При этом питавастатин имеет минимальную степень почечной экскреции и выводится в основном желчью. Он практически не участвует в реакциях метаболизма I фазы и лишь незначительно метаболизируется цитохромами CYP2C9 и CYP2C8. Препарат не обладает собственным ингибирующим действием на цитохромы печени. Питавастатин метаболизируется с помощью разнообразных реакций конъюгации (гидроксилирование, лактозинизация, конъюгация с таурином) [4]. Основным метаболитом питавастатина является питавастатин-лактон, при этом в печеночных микросомах вначале происходит его глюкуронизация [5]. Еще одной важной особенностью питавастатина является то, что его транспорт практически независим от гликопротеина P. Основным его переносчиком является органический пептидный анионный транспортер (OATP) 2-го типа, который у людей кодируется геном SLCO1B1 [6].

#### Эффективность питавастатина

Питавастатин относится к числу статинов умеренной активности. Диапазон назначаемых доз составляет от 1 до 4 мг/сут. В исследовании питавастатина у пациентов японской популяции показано, что препарат способствует снижению уровня общего холестерина на 21,0 %, холестерина ЛНП – на 31,3 %, триглицеридов – на 6,1 % [7]. У больных старше 65 лет в рандомизированном исследовании снижение уровня холестерина ЛНП на фоне терапии питавастатином 4 мг/сут и симвастатином 40 мг/сут оказалось аналогичным (44 и 42 % соответственно) [8]. Согласно данным R. Mukhtar и соавт., питавастатин в дозе 2–4 мг/сут вызывает снижение уровня холестерина ЛНП на 42–47 %. Аналогичное снижение уровня ЛНП происходит при терапии аторвастатином в дозах 20–40 мг/сут [4]. В сравнительном исследовании JAPAN-ACS показано, что терапия питавастатином в дозе 4 мг не уступает терапии аторвастатином 20 мг/сут по влиянию на объем атером коронарных артерий по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования при назначении этих препаратов пациентам с острым коронарным синдромом [9]. Следует отметить, что в клинических исследованиях использование питавастатина в монотерапии в дозе 4 мг/сут позволяло не только добиться целевого снижения уровня ЛНП, но и имело существенную клиническую эффективность – снижение риска смерти от любых причин, инфаркта миокарда, риска комбинированной конечной точки. Так, в крупномасштабном исследовании REAL-CAD питавастатин снижал относительный риск инфаркта миокарда на 43 % и смерти от всех причин на 19 % [10]. Казалось бы, концепция применения интенсивных доз статинов исключает применение этого лекарства у больных с высоким и очень высоким риском ишемических событий. Тем не менее целевого уровня у значительного числа больных все

же удается достигнуть на дозе 4 мг/сут, а в случае необходимости применение рациональных сочетаний гиполипидемических лекарств с разным механизмом действия может полностью решить эту проблему. Следует также иметь в виду, что ужесточение целевого уровня ЛНП у больных высокого и очень высокого риска до 1,4 ммоль/л и ниже вообще ставит под вопрос использование любого статина в виде монотерапии [1].

Одной из наиболее рациональных комбинаций является одновременное применение статина и специфического блокатора транспортера холестерина в энтероцитах, так называемого белка Ниманна-Пика типа С1 – эзетимиба. Рациональность данной комбинации связана с тем, что снижение синтеза холестерина в гепатоцитах при применении статина нивелируется по механизму обратной связи увеличением активности всасывания холестерина в кишечнике. В Японии проведено клиническое исследование эффективности комбинации питавастатина и эзетимиба при остром коронарном синдроме НИJ-PROPER (Heart Institute of Japan PRoper level of lipid lOwering with Pitavastatin and Ezetimibe in acute coRonary syndrome). Такая комбинация позволила достигнуть целевого уровня холестерина ЛНП, рекомендованного на тот период времени (исследование опубликовано в 2017 г., целевой уровень составлял менее 1,8 ммоль/л). В среднем в группе комбинированного лечения уровень ЛНП составил 1,68 (1,66–1,71) ммоль/л. При этом увеличение частоты неблагоприятных событий – миопатии, случаев рабдомиолиза, ухудшения функции почек, поражения печени не зарегистрировано [11].

Необходимость в неопределенно долгом приеме статинов увеличивает риск развития нарушений углеводного обмена, в том числе сахарного диабета, и приводит к определенному снижению функции почек. В этом смысле питавастатин выглядит предпочтительнее, поскольку у него подобные побочные

эффекты не регистрировались. Частота побочных эффектов при лечении питавастатином невелика. В большом длительном исследовании IV фазы LIVES (LIVAZO Effectiveness and Safety) 20 278 больных получали питавастатин и наблюдались в течение 104 нед. Побочные эффекты регистрировались у 2069 (10,4 %) из 19 925 больных, закончивших наблюдение. В большинстве случаев они классифицировались как легкие. Чаще всего регистрировалось повышение уровня креатинфосфокиназы (2,74 %), аланинаминотрансферазы (1,79 %) и аспартатаминотрансферазы (1,50 %), миалгии (1,08 %) и повышение уровня  $\gamma$ -глутаматаминотрансферазы (1,00 %). Частота тяжелых побочных эффектов, потребовавших госпитализации, составила всего лишь 0,01 % [12].

#### **Безопасность питавастатина в комбинированной гиполипидемической терапии**

Анализ данных исследования LIVES показал, что использование питавастатина совместно с препаратами, метаболизирующимися через или ингибирующими цитохром CYP2C9, не приводит к увеличению частоты неблагоприятных эффектов [13].

Известно, что комбинация статинов с препаратами из группы фибратов может увеличивать риск неблагоприятных побочных эффектов, прежде всего рабдомиолиза. Необходимость назначения фибратов обычно связана с гипертриглицеридемией. В отличие от других статинов питавастатин может быть одним из препаратов этой группы, для которых такое сочетание может быть относительно не опасным. В исследовании *in vitro* изучено фармакокинетическое взаимодействие между различными статинами и препаратом из группы фибратов – гемфиброзилом. Минимальное взаимодействие зафиксировано для питавастатина, концентрация которого мало изменялась при совместном приме-

нении с фибратом. Для других статинов ингибирование цитохромов CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4 в большей степени влияло на концентрацию статинов в плазме крови [14]. В аналогичном исследовании с гемфиброзилом концентрация питавастатина менялась в минимальной степени, а церивастатина и аторвастатина менялась значительно [15].

Сочетание фенофибрата и питавастатина обычно хорошо переносится и не приводит к значимому увеличению риска побочных эффектов терапии. При этом на группе из 24 здоровых добровольцев показано, что такое сочетание существенно не меняет и параметры фармакокинетики питавастатина [16].

#### **Комбинация питавастатина и ингибиторов анионных транспортеров**

Одним из ключевых транспортеров питавастатина является OATP 2-го типа. Снижение активности этого транспортера ассоциировано со снижением эффективности препаратов, которые взаимодействуют с этим белком, и увеличением риска побочных эффектов. В частности, это касается риска миопатии, ассоциированной с приемом статинов [17]. Возможно фармакокинетическое взаимодействие питавастатина с препаратами, ингибирующим OATP. Например, показано существенное воздействие циклоспорина А на концентрацию питавастатина в плазме крови. При этом влияние активности цитохромов CYP2C9 и CYP3A4 на концентрацию питавастатина не показано, что говорит о незначительном влиянии этих цитохромов на кинетику препарата [18]. Вместе с тем нарастание концентрации питавастатина при совместном применении с циклоспорином заставило исключить возможность такого сочетания, что и внесено в инструкцию по медицинскому применению препарата.

Ингибирует активность полипептидных анионных транспортеров и такой противомолярный препарат, как хлорохин. Согласно

данным Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США применение хлорохина совместно с питавастатином, правастатином и розувастатином может приводить к увеличению риска миопатий [17].

Для питавастатина показано небольшое, но статистически значимое увеличение его плазменной концентрации при применении препарата совместно с грейпфрутовым соком. Этот эффект опосредуется не ингибирующим влиянием на цитохром CYP3A4, который практически не влияет на метаболизм питавастатина, а снижением активности OATP 1-го типа. Данные о том, может ли это взаимодействие приводить к клинически значимым изменениям эффективности или безопасности питавастатина, в настоящее время нет [19].

В исследовании на группе здоровых добровольцев не отмечено существенного нарастания уровня питавастатина в плазме крови при совместном использовании с ингибитором цитохрома CYP3A4 интраконазолом [20].

#### **Другие возможные лекарственные взаимодействия**

Изменение скорости метаболизма типичных субстратов цитохромов CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 на фоне приема различных статинов изучено в эксперименте. Оказалось, что только 2 статина имеют минимальный уровень взаимодействия с системой цитохрома P450. Это питавастатин и правастатин. Ингибирующий эффект в отношении активности лекарственного транспортера MDR1 коррелировал с ингибирующим влиянием на цитохром CYP3A4. В целом более значимое ингибирующее влияние на систему печеночного метаболизма и транспорта оказывают высоколипофильные статины [21].

К числу препаратов, метаболизирующихся цитохромом CYP3A4, относятся антагонисты кальция (амлодипин, фелодипин, верапамил, дилтиазем, никардипин и не-

которые другие). В большом популяционном исследовании данных электронных медицинских карт в Тайване проанализировали риск побочных эффектов терапии при сочетании антагонистов кальция со статинами, которые метаболизируются (ловастатин, симвастатин и аторвастатин) и не метаболизируются (питавастатин, розувастатин и флувастатин) цитохромом СYP3A4. Оказалось, что риск побочных эффектов существенно выше при использовании статинов, метаболизирующихся этим путем, – острого почечного повреждения (отношение шансов – ОШ 2,12; 95 % доверительный интервал – ДИ 1,35–3,35), гиперкалиемии (ОШ 2,94; 95 % ДИ 1,36–6,35), острого инфаркта миокарда (ОШ 1,55; 95 %

ДИ 1,16–2,07), ишемического инсульта (ОШ 1,35; 95 % ДИ 1,08–1,68) [22].

Другие антигипертензивные препараты – блокаторы рецепторов ангиотензина – также имеют существенный метаболизм I фазы. В эксперименте на крысах линии Вистар изучили лекарственные взаимодействия питавастатина и кандесартана. Существенных изменений плазменной концентрации и кинетики препаратов не выявлено [23]. Также в эксперименте на свиньях изучены лекарственные взаимодействия при совместном назначении питавастатина и телмисартана. При этом не отмечалось снижения гиполипидемического действия статина. Кроме того, хотя на фоне терапии и увеличивалась экспрес-

сия ядерного рецептора PPAR $\gamma$ 2, но в отличие от монотерапии телмисартаном не изменялась экспрессия PPAR $\alpha$ , лептина и адипонектина, что может иметь значение для лечения пациентов с абдоминальным ожирением и факторами риска атеросклероза [24].

Изучалась и ассоциация эффективности терапии варфарином и его фармакокинетики на фоне сопутствующей терапии питавастатином. Эффективность варфарина оценивали по уровню международного нормализованного отношения (МНО). Кроме того, измеряли и основные показатели фармакокинетики варфарина. Ни параметры эффективности, ни концентрация варфарина и его метаболитов существенно не отличались у пациен-

Таблица. Некоторые клинически значимые лекарственные взаимодействия, которые необходимо учитывать (по данным <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>)

Некоторые лекарства	Симвастатин	Аторвастатин	Розувастатин	Питавастатин
Амиодарон	Не комбинировать (запрещено превышать дозу 20 мг)	Увеличение уровня аторвастатина (более частое наблюдение за больным)	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Амлодипин	Не комбинировать (запрещено превышать дозу 20 мг)	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Тикагрелор	Описаны случаи рабдомиолиза	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Варфарин	Строгий контроль МНО при совместном назначении	Нет взаимодействия	Строгий контроль МНО – увеличивает эффект варфарина	Нет взаимодействия
Дабигатран	Нет взаимодействия	Увеличение уровня дабигатрана, особенно при сниженной функции почек – избегать совместного применения	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Валсартан	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторинг)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторинг)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторинг)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторинг)
Нифедипин	Избегать комбинации	Возможно увеличение концентрации – требуется мониторинг	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Пиоглитазон	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторинг)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторинг)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторинг)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторинг)
Лираглутид	Нет взаимодействия	Возможно снижение эффективности аторвастатина	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия

тов, получавших только варфарин, и пациентов, получавших сочетание варфарина и питевастатина [25].

В сравнительном исследовании изучили возможные лекарственные взаимодействия между варфарином и двумя статинами – питевастатином и розувастатином. Оценивали влияние терапии статинами на уровень МНО. Сначала подбиралась доза варфарина, а затем к терапии добавляли или питевастатин в дозе 4 мг/сут, или розувастатин в дозе 40 мг/сут. На фоне добавления к терапии питевастатина МНО незначимо выросло с  $1,73 \pm 0,18$  до  $1,78 \pm 0,29$ , а на фоне терапии розувастатином выросло достоверно с  $1,74 \pm 0,20$  до  $1,90 \pm 0,30$  ( $p < 0,01$ ) [26].

Одним из препаратов с неблагоприятным профилем лекарственных взаимодействий является клопидогрел – блокатор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов. Одним из механизмов таких взаимодействий является влияние клопидогрела на активность цитохрома CYP2C8 и OATP1B1. В небольшом исследовании оценили влияние клопидогрела и рифампицина, которые являются ингибиторами этих ферментов, на плазменную концентрацию питевастатина, пиоглиазона и репаглинида. Существенного изменения концентрации питевастатина не произошло, а уровни пиоглиазона и репаглинида достоверно увеличивались [27].

Проводилось исследование параметров фармакокинетики питевастатина при совместном применении с противовирусными препаратами дарунавиром и ритонавиром, применяемыми в лечении больных с ВИЧ-инфекцией. Параметры фармакокинетики тестировались на 28 добровольцах в возрасте 30,5 года. Показатели AUC (0–t) и максимальной концентрации при совместном приеме для питевастатина 0,74 (0,69–0,80) и 0,96 (0,84–1,09). При этом показатель AUC оказался внутри ожидаемого интервала, обеспечивающего достаточную клиническую эффективность. Фармакокинетика

дарунавира и ритонавира существенно не изменялась [28]. Похожее исследование проведено для комбинации лопинавир/ретинавар на группе из 24 добровольцев. Площадь под кривой концентрации несколько уменьшалась, однако максимальная концентрация препарата в крови существенно не изменилась. Таким образом, фармакокинетическое взаимодействие питевастатина и противовирусных препаратов может быть расценено как незначительное [29].

Множественные лекарственные взаимодействия нескольких новых лекарственных препаратов изучены в исследовании на здоровых добровольцах. Использовались аденовир/дипивоксил, ситаглиптин, метформин, питевастатин и дигоксин. Существенных изменений плазменной концентрации всех этих препаратов при совместном использовании не зарегистрировано [30].

В таблице приведены данные взаимодействия с лекарствами, которые могут часто использоваться у больных, имеющих показания к назначению статинов.

### **Питевастатин и инфекция SARS-CoV-2**

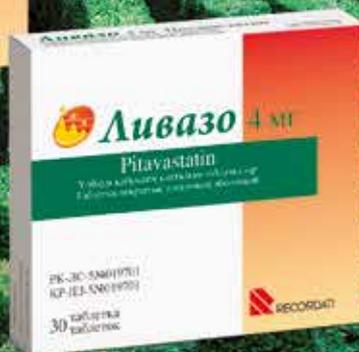
Пандемия новой коронавирусной инфекции поставила вопросы о возможных путях профилактики и лечения этой инфекции, а также возможного снижения риска тяжелых осложнений заболевания. В качестве возможных препаратов для лечения инфекции рассматривались уже имеющиеся противовирусные препараты, некоторые противовирусные препараты (гидроксихлорохин). Для купирования процессов активного воспаления (цитокинового шторма), вызванного воздействием нового коронавируса, рассматривается возможность использования глюкокортикоидов, ингибиторов интерлейкина-6 и других подобных препаратов. Присоединение бактериальной инфекции может потребовать назначения антибактериальной терапии. Все это делает особенно важным учет возможных

лекарственных взаимодействий. Появились данные наблюдательных исследований, рассматривающих влияние сопутствующей терапии на течение коронавирусной инфекции. Так, в шведском госпитальном регистре, включавшем всех пациентов, находившихся в отделениях интенсивной терапии, показано, что применение антикоагулянтов и статинов является независимым протективным фактором, а применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы существенно на прогноз пациентов не влияет [31]. Проведенный в конце 2020 г. мета-анализ 13 наблюдательных исследований не подтвердил протективных эффектов статинов в отношении риска смерти от новой коронавирусной инфекции, однако данные многофакторного регрессионного анализа подтвердили версию об их возможном протективном действии [32]. В любом случае не следует отменять назначенные до заболевания коронавирусной инфекцией статины. Среди возможных механизмов влияния гиполипидемической терапии статинами на течение новой коронавирусной инфекции обсуждается прямое противовирусное действие, связанное со снижением проникновения вирусов в клетку из-за снижения содержания холестерина в клеточных мембранах, способность некоторых статинов блокировать основную протеазу вируса, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, а также противотромботический эффект статинов. Экспериментальные исследования показали достаточно высокую силу связывания и возможность блокировать основную протеазу вируса SARS-CoV-2 при использовании питевастатина, розувастатина, ловастатина и флувастатина. Это позволяет предположить у этих препаратов потенциальное противовирусное действие [33]. Также возможная активность питевастатина в отношении вируса SARS-CoV-2 показана при тестировании 14 близких по химической структуре субстанций методом молекулярной динамической стимуляции [34]. Кроме того, для пи-



# ЛИВАЗО

## ПИТАВАСТАТИН



# ЛИВАЗО

# УНИЛ

 RECORDATI

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- первичная гиперхолестеринемия (для снижения повышенного содержания холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, включая гетерозиготную наследственную гиперхолестеринемия)
- комбинированная (смешанная) дислипидемия (при неэффективности диетотерапии и других немедикаментозных мер).

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ  
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА

Ливазо

## МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Питавастатин

## СОСТАВ

Одна таблетка содержит:

питавастатин кальция 1.045 мг эквивалентно питавастатину 1.0 мг

питавастатин кальция 2.090 мг эквивалентно питавастатину 2.0 мг

питавастатин кальция 4.180 мг эквивалентно питавастатину 4.0 мг

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для перорального приема. Таблетку не следует разжевывать. Ливазо можно принимать в любое время суток, независимо от приема пищи. Желательно, чтобы пациент принимал таблетку в одно и то же время ежедневно. Терапия статинами, как правило, является более эффективной вечером в связи с циркадным ритмом липидного обмена. Пациенты должны находиться на диете со сниженным содержанием холестерина до начала лечения. Важно, чтобы пациенты продолжали соблюдать диету во время лечения. Обычная начальная доза составляет 1 мг 1 раз в сутки. Коррекцию дозы необходимо проводить с интервалом в 4 недели или более. Дозы следует подбирать индивидуально согласно уровню ЛПНП-Х, схеме терапии и состоянию пациента. Для большинства пациентов оптимальным является доза 2 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 4 мг.

## ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Часто:

- головная боль
- запор, диарея, расстройство пищеварения, тошнота
- миалгия, боль в суставах

Нечасто:

- анемия
- анорексия
- бессонница
- головокружение, притупление вкусовых ощущений, сонливость
- звон в ушах
- боль в животе, сухость во рту, рвота
- повышение трансаминаз (аспартат-аминотрансфераза, аланиновая аминотрансфераза)
- кожный зуд, сыпь
- мышечные спазмы
- поллакиурия, астения, недомогание, слабость
- периферические отеки

Редко:

- снижение остроты зрения
- синдром жжения рта, острый панкреатит
- холестатическая желтуха, нарушение функции печени, нарушение со стороны печени
- миопатия, рабдомиолиз
- крапивница, эритема

Следующие побочные эффекты были выявлены при применении некоторых статинов:

- нарушение сна, включая кошмары
- потеря памяти
- сексуальная дисфункция
- депрессия
- единичные случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата и другим статинам
- активные заболевания печени, устойчивое повышение трансаминазы сыворотки неизвестной этиологии (в 3 раза превышающие верхнюю границу нормы)
- миопатия
- одновременный прием циклоспорина
- беременность и период лактации
- женщины детородного возраста, не принимающие соответствующие контрацептивные средства
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- наследственный синдром непереносимости галактозы, синдром мальабсорбции

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

**Циклоспорин:** Ливазо противопоказан пациентам, получающим лечение циклоспорином.

**Эритромицин:** Рекомендуется приостановить применение Ливазо на время лечения эритромицином или другими макролидными антибиотиками.

**Гемфиброзил и другие фибраты:** Ливазо следует принимать с осторожностью одновременно с фибратами.

**Ниацин:** монотерапия ниацином ассоциировалась с развитием миопатии и рабдомиолизом. Следует с осторожностью назначать Ливазо одновременно с ниацином.

**Фузидовая кислота:** Рекомендуется приостановить применение Ливазо на время лечения фузидовой кислотой.

**Рифампицин:** одновременное применение Ливазо приводило к увеличению AUC питавастатина в 1.3 раза вследствие снижения всасывания в печени. (концентрация AUC уменьшается на 20 %).

**Ингибиторы протеаз:** одновременное применение Ливазо может привести к незначительным изменениям в AUC питавастатина.

**Атазанавир** является ингибитором OATP1B1 и глюкуроилтрансфераз печени UGT1A3 и UGT2B7 (ответают за метаболизм питавастатина). Одновременный прием атазанавира и Ливазо приводило к увеличению AUC питавастатина в 1.3 раза, но не влияло на концентрацию атазанавира (увеличение AUC в 1.1 раза).

**Эзетимиб** Одновременное применение с питавастатином не влияет на уровень концентрации эзетимиба или его метаболита глюкуроида в плазме крови, а эзетимиб не влияет на концентрацию питавастатина в плазме крови.

**Ингибиторы CYP3A4:** исследования лекарственного взаимодействия с итраконазолом и соком грейпфрута, известными ингибиторами CYP3A4, не оказали клинически значимого эффекта на концентрацию питавастатина в плазме крови.

Дигоксин, не взаимодействует с питавастатином.

**Варфарин:** равновесные фармакокинетические и фармакодинамические свойства (INR и PT) варфарина у здоровых добровольцев не зависели от одновременного применения Ливазо в дозе 4 мг/сут. Однако, как и в случае применения других статинов, у пациентов, принимающих варфарин, необходимо контролировать протромбиновое время или международное нормализованное соотношение при включении препарата Ливазо в схему терапии.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

### Влияние на мышцы

Наряду с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами) вызывает развитие миалгии, миопатии, реже рабдомиолиза. Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении каких-либо симптомов в мышцах. При появлении у пациентов мышечных болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой, требуется определение уровня креатинкиназы.

Креатинкиназу не следует измерять после физических нагрузок или при наличии каких-либо других возможных причин увеличения креатинкиназы, которые могут ввести в замешательство при интерпретации результатов. После выявления повышенной концентрации креатинкиназы (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) в течение 5-7 дней требуется провести контрольный анализ и при необходимости прекратить прием препарата.

### До лечения

Ливазо назначают с осторожностью пациентам с предрасполагающими факторами риска развития рабдомиолиза. В следующих случаях требуется измерение уровня креатинкиназы для установления стандартных исходных данных:

- почечная недостаточность
- пониженная функция щитовидной железы
- личный или семейный анамнез наследственных мышечных нарушений
- предыдущий случай мышечной токсичности от фибратов или других статинов
- заболевание печени в анамнезе или злоупотребление алкоголем
- пожилые пациенты (старше 70 лет) с другими предрасполагающими факторами риска рабдомиолиза.

### В процессе лечения

При возникновении тяжелых мышечных симптомов следует прекратить терапию, даже если уровень креатинкиназы меньше чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы. Если симптомы прекращаются, а уровень креатинкиназы возвращается в норму, то можно возобновить прием Ливазо в дозе 1 мг/сут и при тщательном контроле.

### Влияние на печень

Ливазо следует применять с осторожностью у пациентов с заболеванием печени в анамнезе или у пациентов, злоупотребляющих алкоголем. До начала лечения препаратом Ливазо и периодически во время всего курса терапии необходимо контролировать показатели функции печени. Лечение необходимо прекратить пациентам со стойким повышением плазменных трансаминаз (АЛТ и АСТ) более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы.

### Влияние на почки

Ливазо необходимо с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени. Повышение дозы нужно проводить только при тщательном мониторинге функции почек после постепенного титрования дозы. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется применять дозу 4 мг.

### Интерстициальное заболевание легких

Сообщалось об интерстициальных заболеваниях легких во время применения некоторых статинов, особенно при длительной терапии. Выраженные признаки могут включать одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (усталость, потеря массы тела и лихорадка). В случае подозрения на развитие интерстициального заболевания легких у пациента терапию статинами необходимо прекратить.

*Особенности влияния на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами*

Нет данных относительно влияния на способность к вождению транспортного средства и управлению движущимися механизмами

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

РК-ЛС-5 №019699 от 19.11.2018 до 19.11.2023

РК-ЛС-5 №019700 от 16.11.2018 до 19.11.2023

РК-ЛС-5 №019701 от 19.11.2018 до 19.11.2023

Разрешение №2922 от 27.02.2020

*Наименование, адрес и контактные данные организации, принимающей претензии от потребителей по качеству лекарственных средств, на территории РК:*

Представительство ТОО «FIC MEDICAL» (ФИК МЕДИКАЛЬ)  
в Республике Казахстан, ул. Толе би 69, офис 33, 050000, Алматы, Казахстан  
тел.: +7 (727) 272 93 08  
факс: +7 (727) 272 90 25  
e-mail: fic\_kz@ficmedical.kz

**САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ**

тавастатина показаны и противовоспалительное действие, а также способность стабилизировать состояние эндотелия, в том числе у пациентов с вирусными инфекциями [35]. Учитывая все эти факторы, а также низкую вероятность лекарственных взаимодействий, в том числе и с противовирусными препаратами, питавастатин оказывается одним из препаратов, которые могут использоваться у пациентов высокого кардиологического риска, в том числе в условиях инфекции COVID-19.

### Заключение

Таким образом, питавастатин является препаратом, который имеет низкий риск лекарственных взаимодействий. В настоящее время он единственный препарат группы статинов, в метаболизме которого не принимают участие ферменты системы цитохрома P450.

Благодаря хорошему гиполипидемическому действию, дока-

занному влиянию на атерому и прогноз при вторичной профилактике, низкому риску развития нежелательных явлений, а также минимальному риску лекарственных взаимодействий питавастатин может применяться у коморбидных пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, что особенно актуально для пациентов, вынужденных применять несколько лекарственных препаратов одновременно.

**Конфликт интересов.** Д.А. Затеищиков. Научные гранты/клинические исследования: GlaxoSmithKline, Servier, Novartis, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Takeda, Johnson & Johnson, Boehringer Ingelheim, Amgen, Bayer, Pfizer. Лектор/участие в экспертных советах: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, KRKA, GlaxoSmithKline, Novartis, Takeda, Sanofi-Aventis, Bayer, Акрихин, Аспен, Pfizer, BMS, Siemens, Recordati. Л.О. Минушкина. Лектор/участие в экспертных советах: Pfiz-

er, Ново-Нордиск, Servier, ProMed, Boehringer-Ingelheim, Sandoz.

**Conflict of interests.** D.A. Zateyshnikov. Scientific grants/clinical studies: GlaxoSmithKline, Servier, Novartis, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Takeda, Johnson & Johnson, Boehringer Ingelheim Amgen, Bayer, Pfizer. Lecturer/participation in expert councils: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, KRKA, GlaxoSmithKline, Novartis, Takeda, Sanofi-Aventis, Bayer, Akrikhin, Aspen, Pfizer, BMS, Siemens, Recordati. L.O. Minushkina. Lecturer/participation in expert councils: Pfizer, Novo-Nordisk, Servier, ProMed, Boehringer-Ingelheim, Sandoz.

### Список сокращений

ДИ – доверительный интервал  
ЛНП – липопротеины низкой плотности  
МНО – международное нормализованное отношение  
ОАТР – органический полипептидный анионный транспортер  
ОШ – отношение шансов

### Список литературы:

1. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290: 140–205.
2. Ming EE, Davidson MH, Gandhi SK, et al. Concomitant use of statins and CYP3A4 inhibitors in administrative claims and electronic medical records databases. *J Clin Lipidol* 2008; 2 (6): 453–63.
3. Masana L. Pitavastatin in cardiometabolic disease: therapeutic profile. *Cardiovasc Diabetol* 2013, 12 (Suppl. 1): S2.
4. Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract* 2005; 59 (2): 239–52.
5. Fujino H, Yamada I, Shimada S, et al. Metabolic fate of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase: human UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in lactonization. *Xenobiotica* 2003; 33 (1): 27–41.
6. Kajinami K, Takekoshi N, Saito Y. Pitavastatin: efficacy and safety profiles of a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2003; 21 (3): 199–215.
7. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl* 2011; 12 (3): 285–8.
8. Chamberlin KW, Baker WL. Benefit-risk assessment of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia in older patients. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 733–40.
9. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (4): 293–302.
10. 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; 137 (19): 1997–2009.
11. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017; 38 (29): 2264–76.
12. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Exp Opin Pharmacother* 2010; 11 (5): 817–28.
13. Gosho M, Tanahashi M, Hounslow N, Teramoto T. Pitavastatin therapy in polymedicated patients is associated with a low risk of drug-drug interactions: analysis of real-world and phase 3 clinical trial data. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; 53 (8): 635–46.
14. Fujino H, Yamada I, Shimada S, et al. Interaction between fibrates and statins – metabolic interactions with gemfibrozil. *Drug Metabol Drug Interact* 2003; 19 (3): 161–76.
15. Fujino H, Shimada S, Yamada I, et al. Studies on the interaction between fibrates and statins using human hepatic microsomes. *Arzneimittelforschung* 2003; 53 (10): 701–7.
16. Lee HW, Kang WY, Jung W, et al. Evaluation of the Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction between Micronized Fenofibrate and Pitavastatin in Healthy Volunteers. *Pharmaceutics* 2020; 12 (9).

17. Alam K, Pahwa S, Wang X, et al. Downregulation of Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1B1 Transport Function by Lysosomotropic Drug Chloroquine: Implication in OATP-Mediated Drug-Drug Interactions. *Mol Pharmaceut* 2016; 13 (3): 839–51.
18. Fujino H, Nakai D, Nakagomi R, et al. Metabolic stability and uptake by human hepatocytes of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase. *Arzneimittelforschung* 2004; 54 (7): 382–8.
19. Hu M, Mak VW, Yin OQ, et al. Effects of grapefruit juice and SLCO1B1 388A>G polymorphism on the pharmacokinetics of pitavastatin. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013; 28 (2): 104–8.
20. Nakagawa S, Goshio M, Inazu Y, Hounslow N. Pitavastatin Concentrations Are Not Increased by CYP3A4 Inhibitor Itraconazole in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013; 2 (2): 195–200.
21. Sakaeda T, Fujino H, Komoto C, et al. Effects of acid and lactone forms of eight HMG-CoA reductase inhibitors on CYP-mediated metabolism and MDR1-mediated transport. *Pharm Res* 2006; 23 (3): 506–12.
22. Wang YC, Hsieh TC, Chou CL, et al. Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (2): 2487.
23. Patel M, Kothari C. Quantitative bio-analysis of pitavastatin and candesartan in rat plasma by HPLC-UV: Assessment of pharmacokinetic drug-drug interaction. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2020; 1138: 121962.
24. Xu C, Fang D, Chen X, et al. Effect of telmisartan on the therapeutic efficacy of pitavastatin in high-fat diet induced dyslipidemic guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 2015; 762: 364–71.
25. Inagaki Y, Hunt T, Arana B, et al. Drug-drug interaction study to assess the effects of multiple-dose pitavastatin on steady-state warfarin in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol* 2011; 51 (9): 1302–9.
26. Yu CY, Campbell SE, Zhu B, et al. Effect of pitavastatin vs. rosuvastatin on international normalized ratio in healthy volunteers on steady-state warfarin. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (2): 187–94.
27. Kim SJ, Yoshikado T, Ieiri I, et al. Clarification of the Mechanism of Clopidogrel-Mediated Drug-Drug Interaction in a Clinical Cassette Small-dose Study and Its Prediction Based on In Vitro Information. *Drug Metab Dispos* 2016; 44 (10): 1622–32.
28. Yu CY, Campbell SE, Sponseller CA, et al. Steady-state pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and pitavastatin when co-administered to healthy adult volunteers. *Clin Drug Investig* 2014; 34 (7): 475–82.
29. Morgan RE, Campbell SE, Suehira K, et al. Effects of steady-state lopinavir/ritonavir on the pharmacokinetics of pitavastatin in healthy adult volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 60 (2): 158–64.
30. Trueck C, Hsin CH, Scherf-Clavel O, et al. A Clinical Drug-Drug Interaction Study Assessing a Novel Drug Transporter Phenotyping Cocktail With Adefovir, Sitagliptin, Metformin, Pitavastatin, and Digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 106 (6): 1398–07.
31. Ahlström B, Frithiof R, Hultström M, et al. The swedish covid-19 intensive care cohort: risk factors of icu admission and icu mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021.
32. Scheen AJ. Statins and clinical outcomes with COVID-19: Meta-analyses of observational studies. *Diabetes Metab* 2020; 47 (6): 101220.
33. Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci* 2020; 16 (3): 490–6.
34. Baby K, Maity S, Mehta CH, et al. Targeting SARS-CoV-2 RNA- dependent RNA polymerase: An in silico drug repurposing for COVID-19. *F1000Res* 2020; 9: 1166.
35. DeFilippi C, Toribio M, Wong LP, et al. Differential Plasma Protein Regulation and Statin Effects in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected and Non-HIV-Infected Patients Utilizing a Proteomics Approach. *J Infect Dis* 2020; 222 (6): 929–39.

#### Информация об авторах

Минушкина Лариса Олеговна – д.м.н., проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО ЦГМА.  
E-mail: minushkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4203-3586  
Затейщиков Дмитрий Александрович – д.м.н., проф., зав. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО ЦГМА, зав. первичным сосудистым отд-нием ФБУЗ ГКБ №51. ORCID: 0000-0001-7065-2045

#### Information about the authors

Larisa O. Minushkina – D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation. E-mail: minushkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4203-3586  
Dmitry A. Zateyshchikov – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, City Clinical Hospital №51. ORCID: 0000-0001-7065-2045

*Впервые опубликовано в журнале «CardioСоматика», 2021; 12 (1): 48–53.*

<https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200634>

OMNIDOCTOR.RU

*Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2021;(14):118–123*

ИЦО: 10.2478/prolas-2021-0006

# Поддержание синусового ритма после электрокардиоверсии при фибрилляции предсердий у пациентов высокого риска – сравнительная эффективность противоаритмических препаратов

Байба Кокина<sup>1, #</sup>, Алдис Стрелниекс<sup>2, 5</sup>, Ирина Пупкевич<sup>2, 4</sup>, Кристин Юбеле<sup>2, 4</sup>, Майя Викмане<sup>2, 4</sup>, Сандис Сакне<sup>4</sup>, Эмма Соколова<sup>2, 4</sup>, Инга Уртане<sup>3</sup>, Айварс Лейниекс<sup>2, 5</sup> и Оскарс Калейс<sup>2, 4</sup>

<sup>1</sup>Медицинский факультет, Рижский университет им. Страдыня, Рига, Латвия

<sup>2</sup>Кафедра внутренних болезней, Рижский университет им. Страдыня, ул. Дзирциема, Рига, Латвия

<sup>3</sup>Кафедра фармацевтической химии, Рижский университет им. Страдыня, Рига, Латвия

<sup>4</sup>Латвийский центр кардиологии, Университетская клиническая больница им. Паула Страдыня, Рига, Латвия

<sup>5</sup>Рижская Восточная университетская больница, ул. Гиппократ, Рига, Латвия

Для преобразования фибрилляции предсердий (ФП) в синусовый ритм с помощью электрической кардиоверсии (ЭКВ) характерна такая проблема, как предотвращение рецидива аритмии, в особенности у пациентов высокого риска. Свойства противоаритмических препаратов классов IC, III и II установлены, однако не все их действия изучены. Цель исследования заключается в сопоставлении эффективности противоаритмических препаратов класса IC и класса III, а также препаратов с механизмом действия класса II или препаратов, принимаемых одновременно с бета-адреноблокатором для поддержания синусового ритма после кардиоверсии у пациентов с ФП высокого риска. Всего в исследование было включено 112 пациентов, успешно перенесших ЭКВ в Латвийском центре кардиологии. Данные были получены путем проведения личных интервью и последующих интервью спустя 1, 3 и 6 месяцев. При сравнении препаратов класса IC (которые принимались 34,8 %) и класса III (которые принимались 65,2 %) статистически значимой разницы между показателями поддержания синусового ритма в течение шести месяцев (53,8 % в сравнении с 63,0 %,  $p = 0,346$ ) и выживаемости без аритмии ( $p = 0,313$ ) выявлено не было. При сопоставлении амиодарона (который принимался 57,1 %) и этацизина вместе с бета-адреноблокатором (которые принимались 25,9 %) также не было обнаружено статистически значимой разницы между показателями поддержания синусового ритма в течение шести месяцев (64,1 % в сравнении с 58,6 %,  $p = 0,616$ ) и выживаемости без аритмии ( $p = 0,706$ ). Результаты показали, что выбор конкретного противоаритмического препарата не делался по критерию наиболее высокой эффективности, при этом было признано, что в отсутствие противопоказаний этацизин в сочетании с бета-блокатором может использоваться в качестве столь же эффективной альтернативы амиодарону, оказывающему неблагоприятное воздействие на здоровье.

**Ключевые слова:** контроль ритма, рецидив фибрилляции предсердий, противоаритмические препараты, амиодарон, этацизин.

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП), как наиболее частый вид аритмии, представляет собой нарушение состояния здоровья, которое становится все более серьезным бременем (Чутх и соавт., 2014). Хотя предпочтительная стратегия лечения продолжает применяться и в некоторой степени все еще находится в процессе обсуждения (Циметбаум, 2017), контроль ритма (восстановление и поддержание синусового ритма) является важным этапом лечения ФП,

потенциально обеспечивая клинически значимые преимущества, в особенности для лиц с клинической симптоматикой (Пиччини и Фошье, 2016). Электрическая кардиоверсия (ЭКВ) считается быстрым и эффективным способом перевода ФП в синусовый ритм (Кирчхоф и соавт., 2016). За успешным восстановлением синусового ритма более чем в 85% случаев (Кляйн и Траппе, 2015) следует менее оптимистичный результат поддержания синусового ритма (Эккер и соавт.,

2018). Профилактика рецидива ФП обычно поддерживается с помощью противоаритмической лекарственной терапии (Лип и соавт., 2016), что способствует более благоприятным исходам в период после кардиоверсии (Лафуенте-Лафуенте и соавт., 2015; Покорни и соавт., 2017). В данном контексте обычно упор делают на противоаритмические препараты со свойствами класса IC и III, принимая во внимание их доказанную эффективность, клиническую применимость и более дли-

<sup>#</sup>Автор, ответственный за ведение переписки: bkokina@inbox.lv  
Предоставлено: Айварсом Лейниексом

тельный безаритмический период (Бейрктейн и соавт., 2012; Сингла и соавт., 2012). Противоаритмические свойства класса II, соответствующие бета-блокирующей активности, также играют определенную роль в поддержании синусового ритма (Дориан и Ангаран, 2014; Лафуенте-Лафуенте и соавт., 2015; Гранди и Рипплингер, 2019). Имеется довольно широкий выбор противоаритмических препаратов, обладающих как потенциальными рисками, так и преимуществами (Сардар и соавт., 2016; Вокс и Циметбаум, 2017), при этом относительная эффективность противоаритмических препаратов все еще нуждается в более глубоком изучении (Гванг и соавт., 2018). Важно подчеркнуть, что данных о сравнительной эффективности классов противоаритмических препаратов и конкретных препаратов относительно мало, и не все ответы по данной теме получены. Кроме того, на поддержание синусового ритма влияет не только применение противоаритмических препаратов. Так, например, было установлено, что баллы по шкале CHA2DS2-VASc не менее 2 являются прогностическими факторами раннего рецидива ФП после ЭКВ (Фальсетти и соавт., 2014; Витали и соавт., 2019), а это дает основание предполагать, что профилактика рецидивов ФП у пациентов высокого риска является более сложной задачей.

Цель настоящего исследования заключалась в сравнении эффективности противоаритмических препаратов класса IC и класса III, а также препаратов с механизмом действия класса II или препаратов, принимаемых в сочетании с бета-адреноблокатором, для поддержания синусового ритма после ЭКВ у пациентов с ФП высокого риска.

### Материалы и методы

В описываемое проспективное исследование были включены пациенты, перенесшие ЭКВ в связи с ФП в Латвийском центре кардиологии Университетской клинической больницы им. Паула Страдыня с октября 2018 года по июнь 2019 года. Конкретными критериями

для включения в число участников исследования были:

- возраст не менее 18 лет;
- неклапанная ФП согласно Рекомендациям ESC 2016 (Кирчхоф и соавт., 2016);
- ФП высокого риска с баллом 2 и выше для мужчин и 3 и выше для женщин по шкале CHA2DS2-VASc согласно Рекомендациям ESC 2016 (Кирчхоф и соавт., 2016), для приведения включенных в исследование пациентов в более эквивалентное положение путем адаптации коэффициента, предсказывающего большую предрасположенность к рецидиву ФП (Фальсетти и соавт., 2014; Витали и соавт., 2019), согласно рекомендациям;
- успешное восстановление синусового ритма методом ЭКВ;
- назначение противоаритмического препарата со свойствами класса IC или класса III;
- назначение противоаритмических препаратов, дополнительно обладающих механизмом действия класса II, или сопутствующее назначение бета-адреноблокаторов.

Все включенные пациенты согласились на участие в исследовании, что было подтверждено подписанием письменного информированного согласия. Были проведены личные интервью, и в соответствии с протоколом сбора данных были получены данные, касающиеся демографии, истории болезни, включая данные, собранные в результате предыдущих исследований, и приема лекарственных препаратов. Позднее, спустя 1, 3 и 6 месяцев, были проведены контрольные опросы пациентов, в которых основное внимание уделялось приему противоаритмических препаратов, при этом основной акцент делался на комплаентности пациента и персистенции препарата, а также на поддержании синусового ритма, выраженном как количество полных недель без эпизодов ФП, максимум 26 недель в описы-

ваемом исследовании. Рецидив ФП определялся как первый пережитый эпизод аритмии после процедуры кардиоверсии, без анализа последующих изменений в статусе сердечного ритма. Оценка контроля ритма в течение периода наблюдения основывалась на оценке симптомов, результатах регулярных посещений врача и медицинских осмотров, имеющихся отчетах об исследованиях, в том числе данных электрокардиографии и холтеровского мониторирования ЭКГ, если таковое проводилось. Последующий анализ проводился на основе данных, касающихся приверженности пациентов противоаритмической лекарственной терапии в течение шести месяцев после процедуры ЭКВ на момент включения в исследование или, по крайней мере, до рецидива ФП. Оценка данных и статистический анализ выполнялись с помощью программного обеспечения Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics, при этом выбирались методы, подходящие для обработки конкретных данных с учетом уровня значимости  $\alpha = 0,05$  (доверительный предел – 95 %).

### Результаты

Общее количество пациентов, включенных в анализ данных, составило 112 человек. Исходные характеристики участников исследования представлены в таблице 1.

В целом частота поддержания синусового ритма в течение 1 месяца составила 75,9 % ( $n = 85$ ) с последующим незначительным снижением, при этом сохранение синусового ритма наблюдалось у 66,1 % ( $n = 74$ ) и 59,8 % ( $n = 67$ ) пациентов при осмотре спустя 3 и 6 месяцев соответственно (рис. 1).

Данные о поддержании синусового ритма среди всех пациентов не имели нормального распределения (критерий Колмогорова-Смирнова,  $Z = 0,368$ ,  $p < 0,001$ ) с медианой 26 (МКР 4-26) недель.

Сводные данные об использовании противоаритмических препаратов представлены в таблице 2.

Исходные характеристики пациентов среди принимавших

противоаритмические препараты класса IC и класса III с соответствующим сравнением включенных параметров представлены в таблице 3. При оценке подгрупп пациентов не было установлено статистической значимости в отношении демографических данных, сопутствующих заболеваний пациентов и характеристик ФП.

В группе получавших препараты класса IC частота поддержания синусового ритма составила 74,3 % (n = 29) при осмотре спустя 1 месяц, а также 61,5 % (n = 24) и 53,8 % (n = 21) через 3 и 6 месяцев соответственно. У пациентов, получавших противоаритмические препараты класса III, сохранение синусового ритма составило 76,7 % (n = 56) при осмотре спустя 1 месяц, 68,5 % (n = 50) через 3 месяца и 63,0 % (n = 46) через 6 месяцев. При сравнении показателей поддержания синусового ритма в группах противоаритмических препаратов класса IC и III статистически значимых различий при осмотрах спустя 1 месяц (критерий хи-квадрат Пирсона,  $2 = 0,077$ ,  $p = 0,781$ ), спустя 3 месяца (критерий хи-квадрат Пирсона,  $2 = 0,548$ ,  $p = 0,459$ ) и спустя 6 месяцев (критерий хи-квадрат Пирсона,  $2 = 0,889$ ,  $p = 0,346$ ) установлено не было. Сравнение показателей поддержания синусового ритма в обеих группах пациентов показано на рис. 2.

Данные о длительности синусового ритма были непараметрическими для препаратов как класса IC (критерий Шапиро-Уилка,  $Z = 0,678$ ,  $p < 0,001$ ), так и класса III (критерий Колмогорова-Смирнова,  $Z = 0,388$ ,  $p < 0,001$ ), с медианой 26 (МКР 2-26) недель в группе класса IC и 26 (МКР 7-26) недель в группе класса III.

Выживаемость без аритмии в группах пациентов, принимавших противоаритмические препараты класса IC и класса III, определенная по показателю поддержания синусового ритма, выраженному в количестве недель до рецидива ФП (см. кривую Каплана-Мейера на рис. 3), статистически значимо не отличалась (критерий Бреслоу,  $2 = 1,017$ ,  $p = 0,313$ ).

Таблица 1. Исходные характеристики участников исследования

Пол	Мужчины, % (n)	58,0 (n = 65)
	Женщины, % (n)	42,0 (n = 47)
Средний возраст, годы (СО)		65,5 (СО 9,4)
Средний индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (СО)		31,5 (СО 6,4)
Балл по шкале CHA2DS2-VASc	Средний среди мужчин (МКР Кв1-Кв3)	3,0 (МКР 2,0-4,0)
	Средний среди женщин (МКР Кв1-Кв3)	4,0 (МКР 3,0-5,0)
Ишемическая болезнь сердца, % (n)		39,3 (n = 44)
Инфаркт миокарда, % (n)		10,7 (n = 12)
Чрескожное коронарное вмешательство, % (n)		13,4 (n = 15)
Артериальная гипертензия, % (n)		92,9 (n = 104)
Хроническая сердечная недостаточность, % (n)		68,8 (n = 77)
Диабет, % (n)		18,8 (n = 21)
Средний уровень клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (СО)		90,9 (СО 31,0)
Средний индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup> (СО)		39,0 (СО 7,7)
Индекс массы левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	Средний среди мужчин (СО)	106,7 (СО 21,5)
	Средний среди женщин (СО)	81,6 (СО 34,3)
Средняя фракция изгнания, % (СО)		56,0 (СО 9,4)
Тип ФП	Пароксизмальная, % (n)	8,9 (n = 10)
	Хроническая, % (n)	84,8 (n = 95)
	Длительная хроническая, % (n)	6,3 (n = 7)
Средняя длительность эпизода ФП до ЭКВ, недели (МКР Кв1 - Кв3)		8,0 (4,0-17,0)
Средняя история ФП, месяцы (МКР Кв1-Кв3)		16,5 (2,3-48,0)

Количественные данные с нормальным распределением (критерий Колмогорова-Смирнова) представлены в виде среднего (СО, стандартное отклонение), данные с ненормальным распределением и категориальные порядковые значения представлены в виде медианы (МКР, межквартильный размах Кв1, первый квартиль – Кв3, третий квартиль), категориальные номинальные значения представлены в %, как частота (n, количество больных).

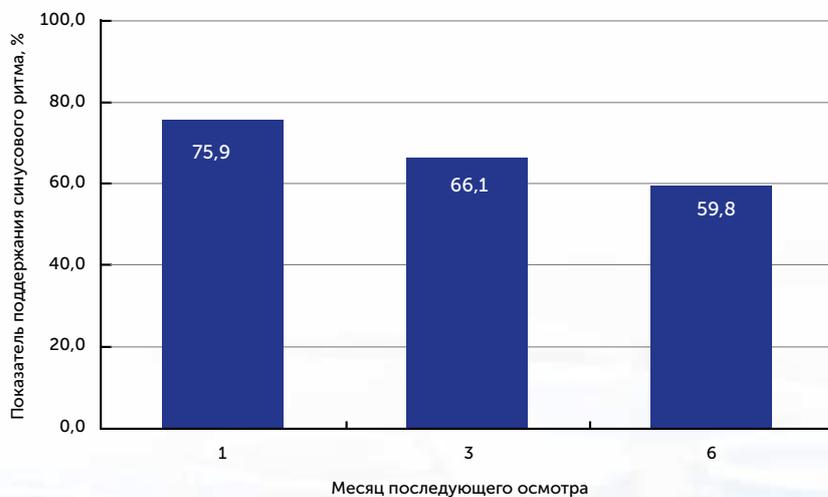


Рисунок 1. Показатели поддержания синусового ритма по месяцам наблюдения

Принимая во внимание количество пациентов в группах противоаритмических препаратов, специфическими сравниваемыми противоаритмическими препаратами были амиодарон и этацизин. Характеристики пациентов в группах амиодарона и этацизина представлены в таблице 4. Статистической значимости между факторами,

ассоциированными с пациентом, у участников обеих групп не было.

В группе амиодарона сохранение синусового ритма в течение первого месяца отмечено в 75,0 % (n = 48) случаев, а на 3-м и 6-м месяцах наблюдения – в 68,8 % (n = 44) и 64,1 % (n = 41) случаев соответственно. У принимавших этацизин зарегистрированная частота поддержания

синусового ритма составила 79,3 % (n = 23) при осмотре спустя 1 месяц, 65,5% (n = 19) при осмотре спустя 3 месяца и 58,6 % (n = 17) при осмотре спустя 6 месяцев.

При сравнении показателей поддержания синусового ритма статистически значимых различий между группами спустя 1 месяц (критерий хи-квадрат Пирсона 2 = 0,205,

Таблица 2. Прием противоаритмических препаратов участниками исследования

Класс противоаритмических препаратов	Принимающие пациенты, % (n)	Противоаритмические препараты	Принимающие пациенты, % (n)	Дополнительные противоаритмические свойства (класс)	Сочетание с бета-адреноблокаторами, % (n)
IC	34,8 (n = 39)	Этацизин	25,9 (n = 29)	-	100,0 * (n = 29)
		Пропафенон	8,9 (n = 10)	II **	90,0 (n = 9)
III	65,2 (n = 73)	Амиодарон	57,1 (n = 64)	IA, II, IV ***	81,3 (n = 52)
		Соталол	8,0 (n = 9)	II ***	33,3 (n = 3)

\*Требуется в соответствии с критериями включения для наличия механизма действия класса II.

\*\*Для включения сочетание с бета-блокатором не требовалось, поскольку пропафенон также продемонстрировал механизм действия класса II (Бейркейтн и Разави, 2012; Стощицкий и соавт., 2016), и хотя клиническая значимость такой бета-блокирующей активности является спорной (Фабер и Камм, 1996; Стощицкий и соавт., 2017), 90 % пациентов сочетали прием препарата с приемом бета-блокатора.

\*\*\*Описаны дополнительные механизмы действия (Роден, 2000).

Таблица 3. Исходные характеристики участников исследования

		Класс IC	Класс III	p*
Пол	Мужчины, % (n)	46,2 (n = 18)	64,4 (n = 47)	0,063
	Женщины, % (n)	53,8 (n = 21)	35,6 (n = 26)	
Средний возраст, годы (CO)		65,7 (CO 8,5)	65,4 (CO 9,9)	0,887
Средний индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (CO)		31,5 (CO 5,4)	30,5 (CO 4,1)	0,843
Балл по шкале CHA2DS2-VASc	Средний среди мужчин (МКР Кв1-Кв3)	3,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0 - 4,0)	0,975
	Средний среди женщин (МКР Кв1-Кв3)	4,0 (3,3-4,8)	3,0 (3,0 - 4,0)	0,354
Ишемическая болезнь сердца, % (n)		43,6 (n = 17)	37,0 (n = 27)	0,495
Инфаркт миокарда, % (n)		10,3 (n = 4)	11,0 (n = 8)	0,909
Чрескожное коронарное вмешательство, % (n)		10,3 (n = 4)	15,1 (n = 11)	0,476
Артериальная гипертензия, % (n)		94,9 (n = 37)	91,8 (n = 67)	0,545
Хроническая сердечная недостаточность, % (n)		66,7 (n = 26)	69,9 (n = 51)	0,728
Диабет, % (n)		10,3 (n = 4)	23,3 (n = 17)	0,092
Средний уровень клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (CO)		83,6 (CO 25,0)	99,5 (CO 33,5)	0,208
Средний индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup> (CO)		39,0 (CO 6,6)	40,1 (CO 8,4)	0,268
Индекс массы левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	Средний среди мужчин (CO)	99,7 (CO 18,8)	111,6 (CO 22,6)	0,208
	Средний среди женщин (CO)	89,0 (CO 21,2)	78,7 (CO 38,9)	0,631
Средняя фракция изгнания, % (CO)		59,1 (CO 2,9)	56,6 (CO 11,7)	0,832
Тип ФП	Пароксизмальная, % (n)	15,4 (n = 6)	5,5 (n = 4)	0,080
	Хроническая, % (n)	76,9 (n = 30)	89,0 (n = 65)	0,089
	Длительная хроническая, % (n)	7,7 (n = 3)	5,5 (n = 4)	0,645
Средняя длительность эпизода ФП до ЭКВ, недели (МКР Кв1-Кв3)		8,0 (4,0-17,0)	9,0 (4,0-17,0)	0,337
Средняя история ФП, месяцы (МКР Кв1-Кв3)		24,0 (2,0-60,0)	16,0 (2,5-48,0)	0,542

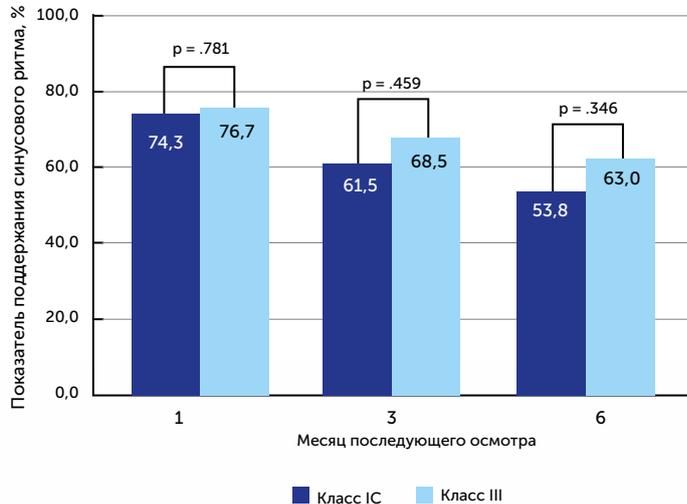
Количественные данные с нормальным распределением (критерий Колмогорова-Смирнова) представлены в виде среднего (CO, стандартное отклонение), данные с ненормальным распределением и категориальные порядковые значения представлены в виде медианы (МКР, межквартильный размах Кв1, первый квартиль – Кв3, третий квартиль), категориальные номинальные значения представлены в %, как частота (n, количество больных).

\*Статистическая значимость сравнения характеристик пациентов между группами определялась с помощью Т-критерия независимых выборок для количественных данных с нормальным распределением (критерий Колмогорова-Смирнова) и критерия Манна-Уитни для ненормально распределенных и категориальных порядковых значений. Критерий хи-квадрат Пирсона использовался для категориальных номинальных данных.

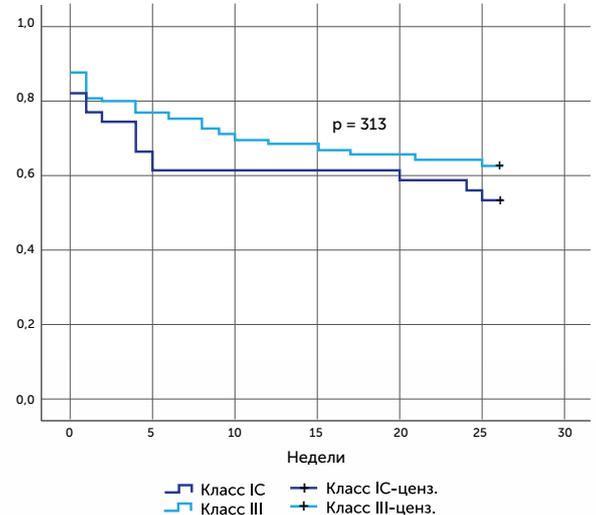
p = 0,650), спустя 3 месяца (критерий хи-квадрат Пирсона 2 = 0,095, p = 0,757) и спустя 6 месяцев (критерий хи-квадрат Пирсона 2 = 0,252,

p = 0,616) выявлено не было (рис. 4). Данные по поддержанию синусового ритма не были нормально распределены как в группе амио-

дарона (критерий Колмогорова-Смирнова, Z = 0,395, p < 0,001), так и в группе этацизина (критерий Шапиро-Уилка, Z = 0,665, p < 0,001).



**Рисунок 2.** Показатели поддержания синусового ритма среди пациентов, принимавших противоаритмические препараты класса IC и класса III, при осмотре спустя 1, 3 и 6 месяцев соответственно



**Рисунок 3.** Безаритмическая выживаемость в группах пациентов, принимавших противоаритмические препараты класса IC и класса III

Таблица 4. Исходные характеристики участников исследования

		Амиодарон	Этацизин	p *
Пол	Мужчины, % (n)	62,5 (n = 40)	41,4 (n = 12)	0,057
	Женщины, % (n)	37,5 (n = 24)	58,6 (n = 17)	
Средний возраст, годы (СО)		65,6 (СО 9,8)	66,8 (СО 6,7)	0,541
Средний индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (СО)		31,1 (СО 6,7)	31,7 (СО 6,3)	0,692
Балл по шкале CHA2DS2-VASc	Средний среди мужчин (МКР Кв1-Кв3)	3,0 (2,0 - 4,0)	3,0 (2,0 - 4,0)	0,762
	Средний среди женщин (МКР Кв1-Кв3)	4,0 (3,0 - 5,0)	4,0 (4,0 - 5,0)	0,464
Ишемическая болезнь сердца, % (n)		37,5 (n = 24)	44,8 (n = 13)	0,504
Инфаркт миокарда, % (n)		10,9 (n = 7)	10,3 (n = 3)	0,932
Чрескожное коронарное вмешательство, % (n)		15,6 (n = 10)	10,3 (n = 3)	0,496
Артериальная гипертензия, % (n)		92,2 (n = 59)	93,1 (n = 27)	0,877
Хроническая сердечная недостаточность, % (n)		70,3 (n = 45)	69,0 (n = 20)	0,896
Диабет, % (n)		23,4 (n = 15)	6,9 (n = 2)	0,056
Средний уровень клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (СО)		97,0 (СО 37,8)	82,5 (СО 23,4)	0,222
Средний индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup> (СО)		40,1 (СО 8,7)	38,2 (СО 6,6)	0,446
Индекс массы левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	Средний среди мужчин (СО)	112,6 (СО 23,3)	107,5 (СО 17,5)	0,645
	Средний среди женщин (СО)	78,7 (СО 38,9)	89,0 (СО 21,2)	0,631
Средняя фракция изгнания, % (СО)		56,0 (СО 10,6)	57,1 (СО 4,6)	0,695
Тип ФП	Пароксизмальная, % (n)	4,7 (n = 3)	13,8 (n = 4)	0,052
	Хроническая, % (n)	89,1 (n = 57)	75,9 (n = 22)	0,099
	Длительная хроническая, % (n)	6,3 (n = 4)	10,3 (n = 3)	0,488
Средняя длительность эпизода ФП до ЭКВ, недели (МКР Кв1-Кв3)		9,5 (9,0 - 17,0)	8,0 (2,5 - 22,0)	0,477
Средняя история ФП, месяцы (МКР Кв1-Кв3)		15,5 (2,0 - 48,0)	36,0 (2,0 - 54,0)	0,456

Количественные данные с нормальным распределением (критерий Колмогорова-Смирнова) представлены в виде среднего (СО, стандартное отклонение), данные с ненормальным распределением и категориальные порядковые значения представлены в виде медианы (МКР, межквартильный размах Кв1, первый квартиль – Кв3, третий квартиль), категориальные номинальные значения представлены в %, как частота (n, количество больных).

\*Статистическая значимость сравнения характеристик пациентов между группами определялась с помощью Т-критерия независимых выборок для количественных данных с нормальным распределением (критерий Колмогорова-Смирнова) и критерия Манна-Уитни для ненормально распределенных и категориальных порядковых значений. Критерий хи-квадрат Пирсона использовался для категориальных номинальных данных.

Медиана продолжительности синусового ритма составила 26 (МКИ 4,5-26) недель в группе пациентов, принимавших амиодарон, и 26 (МКИ 4-26) недель среди пациентов, принимавших этацизин. При сравнении выживаемости без аритмий в группах амиодарона и этацизина статистически значимой разницы обнаружено не было (критерий Бреслоу,  $2 = 0,143$ ,  $p = 0,706$ ). Выживаемость в данных группах графически представлена в виде кривых Каплана-Мейера на рисунке 5.

### Обсуждение

В рамках описываемого исследования проведена оценка и сравнение эффективности противоаритмических препаратов со

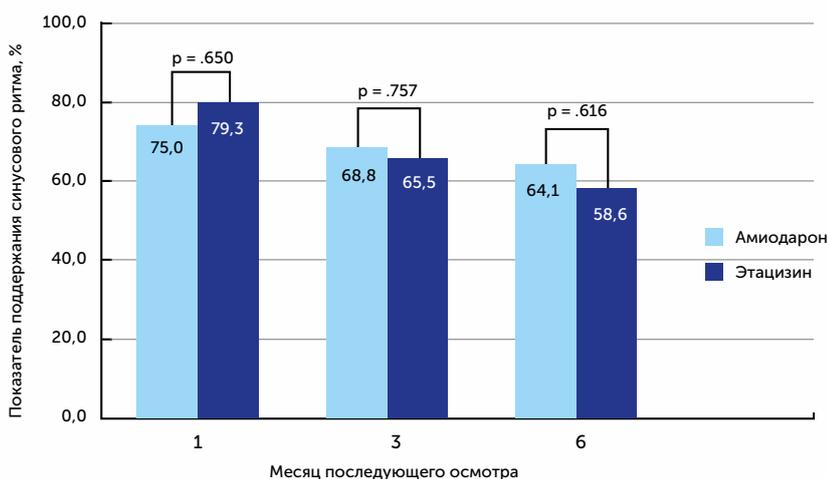
свойствами класса IC и класса III для поддержания синусового ритма в течение 6-месячного периода после конверсии ФП с помощью ЭКВ у пациентов высокого риска. Кроме того, учитывался потенциально усиливающий эффект противоаритмического механизма класса II, соответствующий бета-блокирующей активности (Лип и Камат, 2000; Шиллинг, 2010; Лафунте-Лафунте и соавт., 2015).

Из противоаритмических препаратов, принимаемых участниками исследования, широко известны и популярны для использования в клинической практике во всем мире три препарата – амиодарон, пропafenон и соталол (Раджагопалан, Кёртис, 2012). По этацизину и его эффективности имеются край-

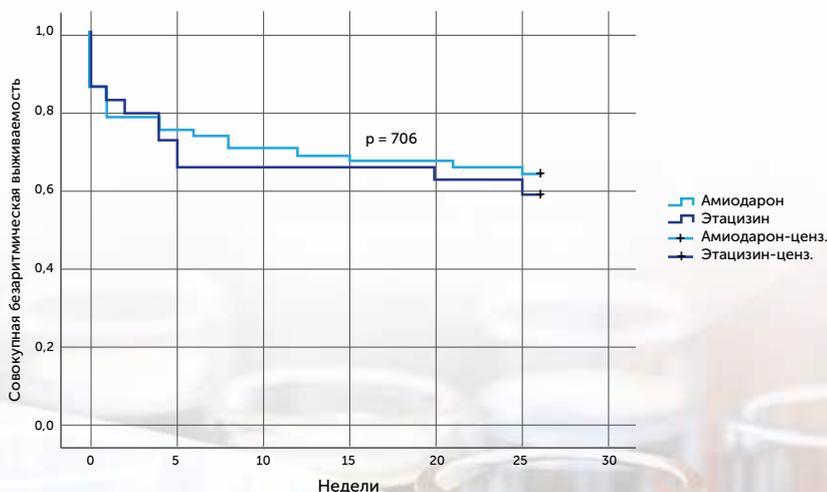
не ограниченные данные. В описываемом исследовании амиодарон был наиболее часто используемым противоаритмическим препаратом, за ним следовали этацизин, пропafenон и соталол. Таким образом, препараты с механизмом действия класса III применялись чаще, чем противоаритмические препараты класса IC. Такая модель использования противоаритмических препаратов при лечении вовлеченных участников исследования с амиодароном на переднем крае может быть объяснена его одобренным применением для пациентов с такими состояниями, как серьезные заболевания сердца (Абу-Эль-Хайджа и Гуидичи, 2014; Кирчхоф и соавт., 2016), а также пациентов исследуемой группы с ФП высокого риска.

В целом результаты поддержания синусового ритма, при том что большинство случаев рецидива ФП происходит в течение первого месяца, согласуются с имеющейся в литературе информацией (Мартинез-Протонс и соавт., 2006; Кирчхоф и соавт., 2012; Витали и соавт., 2019).

В ходе проведения описываемого исследования не было обнаружено статистически значимых различий между группами пациентов, принимавших противоаритмические препараты класса IC и класса III, в отношении показателей поддержания синусового ритма по месяцам наблюдения, а также выживаемости без аритмии, а это подчеркивает тот факт, что при выборе класса противоаритмического препарата не стоит руководствоваться ожидаемым превосходством. Следует добавить, что для принятия решения о выборе протокола лечения важное значение имеет профиль риска пациента. Например, при выборе класса противоаритмических препаратов важно учитывать наличие серьезных структурных заболеваний (Дан и соавт., 2018). Тем не менее, следует учитывать, что в описываемом исследовании критерии включения определялись исходя из активности класса II, а большинство



**Рисунок 4.** Показатели поддержания синусового ритма среди пациентов, принимавших амиодарон и этацизин, при осмотре спустя 1, 3 и 6 месяцев соответственно



**Рисунок 5.** Выживаемость без аритмий в группах пациентов, принимавших амиодарон и этацизин

противоаритмических препаратов, применяемых в группах класса IC и класса III, составляли, соответственно, амиодарон и этацизин.

Амиодарон и этацизин сравнивались с точки зрения поддержания синусового ритма, в описываемом исследовании чаще всего пациентами использовались эти два препарата. Следует подчеркнуть, что все пациенты, получавшие этацизин, сочетали его с приемом бета-блокаторов, что обеспечивало большую точность сравнения эффективности, поскольку амиодарон дополнительно обладает механизмом действия класса II (Роден, 2000). Что касается оценки частоты поддержания синусового ритма, между двумя приведенными препаратами статистически значимой разницы не было. Статистически значимой разницы в выживаемости без аритмии также не было обнаружено. Таким образом, амиодарон не показал превосходства над этацизином, которое могло бы иметь существенное клиническое значение. Ранее амиодарон в сравнении с другими противоаритмическими препаратами демонстрировал большую эффективность (Шиллинг, 2010; Салиба и Вазни, 2011), что дало основание считать его наиболее эффективным противоаритмическим средством для поддержания синусового ритма (Гонна и Галлагер, 2014). Этим объяснялось его широкое применение,

еще одним фактором в поддержку которого было меньшее количество противопоказаний в сопоставлении с другими противоаритмическими препаратами (Кирчхоф и соавт., 2016; Дан и соавт., 2018). Тем не менее назначение амиодарона не всегда оправдано, в частности при отсутствии сердечных заболеваний достаточной тяжести, в таких случаях амиодарон может назначаться в качестве препарата выбора (Квин и соавт., 2015). Следует обратить внимание на токсичность амиодарона и растущий риск развития побочных эффектов при приеме лекарственного препарата (Гальперин и соавт., 2014). Известны различные неблагоприятные последствия приема амиодарона для здоровья, включая дисфункцию щитовидной железы (Эльнаггар и соавт., 2018), легочную токсичность (Папирис и соавт., 2010), а также побочные эффекты для глаз и кожи (Парк и Ким, 2014). Данные, полученные в описываемом исследовании, показывают, что применение этацизина в сочетании с бета-блокатором и без противопоказаний может использоваться для поддержания синусового ритма с эффективностью, сравнимой с амиодароном. Таким образом, можно избежать неблагоприятных последствий для здоровья, связанных с терапией амиодароном, сведя к минимуму потенциальные опасности и улучшив соотношение риска и

пользы терапии выбора.

Результаты описываемого исследования были получены для группы пациентов, отвечающих требованиям включения, в частности пациентов с ФП высокого риска. Клинический интерес представляло бы сравнение результатов применения указанных препаратов в различных условиях исследования, что особенно важно для этацизина, противоаритмического препарата, обладающего потенциалом высокой эффективности, однако не имеющего достаточного количества доказательств.

### Выводы

У пациентов с ФП высокого риска после ЭКВ статистически значимой разницы между эффективностью противоаритмических препаратов класса IC и класса III (в частности, амиодарона и этацизина) для поддержания синусового ритма с учетом воздействия класса II обнаружено не было. Это свидетельствует о том, что выбор конкретного противоаритмического препарата не следует связывать с большей эффективностью. В отсутствие противопоказаний этацизин, принимаемый в сочетании с бета-блокатором, может использоваться в качестве эффективной альтернативы амиодарону, который ассоциируется с неблагоприятными последствиями для здоровья.

### Список литературы:

1. Абу-Эль-Хайджа Б., Гуидичи М.К. (2014). Предикторы длительного сохранения нормального синусового ритма после успешной электрической кардиоверсии. *Clinical Cardiology*, 37 (6), 381 - 385.
2. Бейркатейн А., Разави М. (2012). Противоаритмическая терапия при мерцательной аритмии. Показания, рекомендации и безопасность. *Texas Heart Institute Journal*, 39 (4), 532-534.
3. Чу С.С., Хавмеллер Р., Нараянан К., Сингх Д., Риенстра М., Бенджамин Э.Дж., Гиллум Р.Ф., Ким Ю.Х., Маканулти мл., Дж.Х., Чжэн З.Дж., Форузанфар М.Х., Нагави М., Менса Г.А., Эззати М., Мюррей К.Дж.Л. (2014). Эпидемиология мерцательной аритмии в мире: исследование глобального бремени болезней, 2010. *Circulation*, 129 (8), 837-847.
4. Дан Г.А., Маргинес-Рубио А., Агеволл С., Бориани Г., Боргрефе М., Гайта Ф., ван Гелдер И., Горенек Б., Каски Дж.К., Кьелдсен К. и соавт. (2018). Противоаритмические препараты – клиническое применение и принятие клинических решений: согласованный документ Рабочей группы по сердечно-сосудистой фармакологии Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) и Европейского общества кардиологов (ESC), одобренный Обществом сердечного ритма (HRS), Азиатско-Тихоокеанским Обществом ритма сердца (APHRS) и Международным обществом сердечно-сосудистой фармакотерапии (ISCP). *Europace*, 20 (5), 731-732.
5. Дориан П., Ангаран П. (2014). β-адреноблокаторы и мерцательная аритмия: гипертензия и другие заболевания, влияющие на их применение. *Canadian Journal of Cardiology*, 30 (Доп. 5), S38-41.
6. Экер В., Кнори К., Рашворт Г., Радд И., Ортнер А., Бегли Д., Лесли С.Дж. (2018). Обзор факторов, связанных с поддержанием синусового ритма после плановой электрической кардиоверсии при мерцательной аритмии. *Clinical Cardiology*, 41 (6), 862-870.
7. Эльнаггар М.Н., Джбейли К., Ник-Хуссин Н., Кожипаллы М., Паппачан Дж.М. (2018). Дисфункция щитовидной железы, спровоцированная амиодароном: клиническое обновление. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 126 (6), 333-341.
8. Фабер Т.С., Кэм А.Дж. (1996). Дифференциация пропafenона от других препаратов класса IC с упором на влияние на скорость желудочкового ответа, связанное с его бета-блокирующим действием. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 51 (3-4), 199-208.

9. Фальсетти Л., Витиччи Дж., Тарквинио Н., Сильвестрини М., Капечи В., Баллони А., Катощо В., Джентиле А., Пеллегрини Ф. (2014). CHA2DS2-VASc в прогнозировании ранних рецидивов фибрилляции предсердий после электрической или фармакологической кардиоверсии. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown)*, 15 (8), 636-641.
10. Гальперин Г., Элизари М.В., Бонато Р., Ледесма Р., Васкес Бланко М., Лаго М., Спада П., Санчес Дж., Пиасентин Дж., Чиале П.А. (2014). Кратковременная терапия амиодароном после купирования персистирующей фибрилляции предсердий снижает частоту рецидивов в течение 18 месяцев. *Cardiology Journal*, 21 (4), 397-404.
11. Гонна Х., Галлахер М.М. (2014). Эффективность и переносимость широко используемых средств для предотвращения рецидива фибрилляции предсердий после успешной кардиоверсии. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 14 (4), 241-251.
12. Гранди Э., Рипплингер К.М. (2019). Противоаритмические механизмы терапии бета-блокаторами. *Pharmacological Research*, 146, 104274.
13. Гваг Х.Б., Чун К.Дж., Хван Дж.К., Пак С.Дж., Ким Дж.С., Пак К.М., Он Ю.К. (2018). Какой противоаритмический препарат выбрать после электрической кардиоверсии: исследование пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *PLoS One*, 13 (5), e0197352.
14. Кирчхоф П., Андресен Д., Бош Р., Боргрефе М., Майнерц Т., Параде У., Равенс У., Самол А., Стейнбек Г., Тресль А., Вегшайдер, К., Брейтхардт Г. (2012). Краткосрочное и долгосрочное лечение противоаритмическими препаратами после кардиоверсии мерцательной аритмии (Flec-SL): проспективное рандомизированное открытое слепое исследование по оценке конечных точек. *Lancet*, 380 (9838), 238-246.
15. Кирчхоф П., Бенусси С., Котеча Д., Альссон А., Атар Д., Касадей Б., Кастелла М., Динер Х.К., Хайдбухель Х., Хендрикс Дж. и соавт. (2016). Рекомендации ESC 2016 по лечению мерцательной аритмии, разработанные в сотрудничестве с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). *European Heart Journal*, 37 (38), 2893-2962.
16. Кляйн Х.Х., Траппе Х.Дж. (2015). Кардиоверсия при неклапанной фибрилляции предсердий. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112 (50), 856-862.
17. Лафуэнте-Лафуэнте К., Валембуа Л., Бергманн Дж.Ф., Белмин Дж. (2015). Противоаритмические средства для поддержания синусового ритма после кардиоверсии мерцательной аритмии. *Cochrane database of systematic reviews*, 3, CD005049.
18. Лип Г.Ю., Фошье Л., Фридман С.Б., Ван Гелдер И., Натале А., Джанни К., Наттел С., Потпара Т., Риенстра М., Це Х.Ф., Лейн Д.А. (2016). Мерцательная аритмия. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16016.
19. Лип Г.Ю.Х., Камат С. (2000). Мерцательная аритмия (2) Противоаритмические средства. *Pharmaceutical Journal*, 264 (7094), 659-663.
20. Мартинес-Бротонс А.М., Руис-Гранелл Р., Морелл С., Планча Э., Ферреро А., Роселло А., Льясер А., Гарсия-Чивера Р. (2006). Терапевтический успех предполагаемого протокола кардиоверсии для персистирующей фибрилляции предсердий. *Revista Española de Cardiología*, 59 (10), 1038-1046.
21. Папирис С.А., Триантафиллиду К., Колилекас Л., Маркулаки Д., Манали Э.Д. (2010). Амиодарон: обзор легочных эффектов и токсичности. *Drug Safety*, 33 (7), 539-558.
22. Парк Х.С., Ким Ю.Н. (2014). Побочные эффекты длительной терапии амиодароном. *Korean Journal of Internal Medicine*, 29 (5), 571-573.
23. Пиччини Дж.П., Фошье Л. (2016). Регуляция ритма при мерцательной аритмии. *Lancet*, 388 (10046), 829-840.
24. Покорни С.Д., Ким С., Томас Л., Фонароу Г.К., Ковей П.Р., Герш Б.Дж., Махаффи К.В., Петерсон Э.Д., Пиччини Дж.П. (2017). Кардиоверсия и последующее качество жизни и естественное течение мерцательной аритмии. *American Heart Journal*, 185, 59-66.
25. Цинь Д., Лиф Г., Алам М.Б., Рагган Р., Мунир М.Б., Патель Д., Хаттак Ф., Вагасия Н., Адельштейн Э., Джайн С.К., Саба С. (2015). Исходы пациентов в соответствии с рекомендациями по лечению мерцательной аритмии при контроле ритма. *Journal of the American Heart Association*, 4 (4), e001793.
26. Раджагопалан Б., Кертис А.Б. (2012). Современный подход к электрической и фармакологической кардиоверсии мерцательной аритмии. *Postgraduate Medicine*, 124 (6), 26-35.
27. Роден Д.М. (2000). Противоаритмические препараты: от механизмов до клинической практики. *Heart*, 84 (3), 339-346.
28. Салиба В., Вазни О.М. (2011). Восстановление синусового ритма и успех лечения: результаты недавних клинических испытаний. *Clinical Cardiology*, 34 (1), 12-22.
29. Сардар М.Р., Саид В., Ковей П.Р. (2016). Противоаритмическая медикаментозная терапия мерцательной аритмии. *Heart Failure Clinics*, 12 (2), 205-221.
30. Шиллинг Р.Дж. (2010). Кардиоверсия мерцательной аритмии: Применение противоаритмических препаратов. *Heart*, 96 (5), 333-338.
31. Сингла С., Карам П., Дешмукх А.Дж., Мехта Дж., Пайдак Х. (2012). Обзор современной противоаритмической лекарственной терапии для поддержания синусового ритма при мерцательной аритмии. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 17 (1), 12-20.
32. Стощицкий К., Стощицкий Г., Лерхер П., Брюсси Х. (2017). Пероральная загрузка пропafenона: восстановление его роли до восстановления ритма – ответы авторов. *Europace*, 19 (11), 1903-1904.
33. Стощицкий К., Стощицкий Г., Лерхер П., Брюсси Х., Лампрехт Г., Линднер В. (2016). Проявление пропafenона противоаритмических эффектов класса Ic и класса II. *Europace*, 18 (4), 568-571.
34. Витали Ф., Серенелли М., Айраксинен Дж., Павасини Р., Томашук-Казберук А., Млодавска Э., Яаккола С., Балла К., Фальсетти Л., Тарквинио Н., Феррари Р., Сквери А., Кампо Г., Бертини М. (2019). Шкала CHA2DS2-VASc предсказывает рецидив фибрилляции предсердий после кардиоверсии: систематический обзор и объединенный мета-анализ отдельных пациентов. *Clinical Cardiology*, 42 (3), 358-364.
35. Вакс Дж.В., Зиметбаум П. (2017). Лекарственная терапия для контроля ритма при мерцательной аритмии. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 22 (1), 3-19.
36. Зиметбаум П. (2017). Клинические исследования: Мерцательная аритмия. *Annals of Internal Medicine*, 166 (5), ITC33-ITC48.

*Впервые опубликовано в журнале «Proceedings of the Latvian Academy of Sciences», раздел В, выпуск 75 (2021), № 1*

# Прогнозирование постгоспитальной летальности у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста



Е.А. Шишкина<sup>1</sup>, О.В. Хлынова<sup>1</sup>, А.Б. Черемных<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Пермь

<sup>2</sup>ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер»; Россия, г. Пермь

**Цель исследования:** определить вклад анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных параметров в возникновение риска летального исхода у больных инфарктом миокарда (ИМ) молодого и среднего возраста и предложить модель стратификации этого риска для данной когорты пациентов.

**Дизайн:** сплошное проспективное регистровое исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 424 пациента с установленным диагнозом ИМ в возрасте до 60 лет. Проводили клиническое обследование всех больных, при поступлении регистрировали стандартную электрокардиограмму в 12 отведениях, делали общеклинический и биохимический анализы крови и анализы на маркеры некроза миокарда; выполняли эхокардиографию с определением зон локальной гипокинезии и оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ); измеряли нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ). Годовая летальность от любых причин составила 6,6 % (n = 28).

**Результаты.** По данным однофакторного анализа, наиболее значимыми предикторами годовой летальности у больных ИМ молодого и среднего возраста являлись ФВ ЛЖ  $\leq 40$  % при выписке, наличие острой сердечной недостаточности II класса и выше по классификации Killip, частота сердечных сокращений  $> 100$  в минуту при поступлении, кардиогенный шок, постинфарктный кардиосклероз, НЛИ  $\geq 4,52$ , митральная регургитация, уровень гемоглобина  $< 130$  г/л, высокая коморбидность (индекс Чарлсона  $> 4$ ). Многофакторный анализ, позволяющий определить совокупный вклад указанных параметров, показал, что с риском наступления летального исхода в течение 12-месячного периода наблюдения статистически значимо ассоциируются НЛИ  $\geq 4,52$  ( $p = 0,04$ ), уровень гемоглобина  $< 130$  г/л ( $p = 0,013$ ), ФВ ЛЖ при выписке  $\leq 40\%$  ( $p = 0,0001$ ). Площадь под ROC-кривой полученной модели риска составила 0,88, чувствительность и специфичность – 85,7 % и 90,9 % соответственно.

**Заключение.** Предложенная прогностическая модель позволяет без увеличения экономических затрат стратифицировать пациентов с высоким риском летального исхода в течение первого года наблюдения. Расчет индивидуального риска летальности, в свою очередь, позволит оптимизировать стратегию лечения и вторичной профилактики у данной категории больных.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, отдаленные исходы, оценка риска, многофакторное прогнозирование.

**Вклад авторов:** Шишкина Е.А. – разработка дизайна исследования, обработка, статистический анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Черемных А.Б. – обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи; Хлынова О.В. – проверка критически важного содержания, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Черемных А.Б. Прогнозирование постгоспитальной летальности у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 24–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-24-29

**Post-hospital Mortality Forecast in Young and Middle-Aged Patients with Myocardial Infarction**

E.A. Shishkina<sup>1</sup>, O.V. Khlynova<sup>1</sup>, A.B. Cheremnykh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Perm State Medical University named after Academician E.A. Vagner of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>2</sup>Clinical Cardiology Dispensary

**Study Objective:** to find out the role of anamnestic, clinical-laboratory and instrumental characteristics in the risk of mortality in young and middle-aged patients with myocardial infarction (MI), and to propose a risk classification model for this patient cohort.

**Study Design:** full prospective registry study.

**Materials and Methods.** The study included 424 patients with confirmed MI in patients of < 60 years old. All patients underwent clinical examination; upon admission, a 12-lead ECG, general blood analysis and biochemical blood assay as well as myocardial necrosis markers tests were performed; echocardiography was conducted to identify local hypokinesia areas and to assess LVEF; neutrophilic lymphocytic index (NLI) was measured. The one-year mortality rate caused by any factor was 6.6 % (n = 28).

**Study Results.** According to the single-factor analysis, the most important predictors of one-year mortality in young and middle-aged patients with MI were LVEF of  $\leq 40$  % upon discharge, acute heart failure of second-class or higher (Killip classification), heart rate of  $> 100$  upon admission, cardiogenic shock, postinfarction cardiosclerosis, NLI of  $\geq 4.52$ , mitral regurgitation, Hb of  $< 130$  g/L, high comorbidity (Charlson index of  $> 4$ ). Multi-factor analysis allowing to determine the cumulative role of the above parameters demonstrated that the risk of mortality within 12-month follow-up has statistically significant correlation with NLI of  $\geq 4.52$  ( $p = 0.04$ ), Hb of  $< 130$  g/L ( $p = 0.013$ ), discharge LVEF of  $\leq 40$  % ( $p = 0.0001$ ). Area under ROC curve of the resulting risk model was 0.88, with sensitivity and specificity of 85.7 % and 90.9 %, respectively. **Conclusion.** This prognostic model is cost effective and allows classifying patients with high mortality risk within first follow-up year. Calculation of an individual mortality risk will make it possible to optimise the strategy of therapy and secondary prevention in this group of patients.

**Keywords:** myocardial infarction, long-term outcome, risk assessment, multi-factor forecasting.

Contributions: Shishkina, E.A. – study design, data processing, statistical analysis and interpretation, manuscript preparation; Cheremnykh, A.B. – patient examination and management, thematic publications reviewing; Khlynova, O.V. – review of critically important material, manuscript editing, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Shishkina E.A., Khlynova O.V., Cheremnykh A.B. Post-hospital Mortality Forecast in Young and Middle-Aged Patients with Myocardial Infarction. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 24–29. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-24-29

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают удерживать печальное лидерство в структуре причин смертности населения большинства развитых стран [1, 2]. Неизменно высоким является и уровень экономического ущерба от инфаркта миокарда (ИМ). Важно подчеркнуть, что основные финансовые потери от ССЗ в Российской Федерации обусловлены преждевременной заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью трудоспособного населения [3].

Достоверно известно, что риск развития отдаленных неблагоприятных событий у больных, перенесших ИМ, остается высоким в течение первого года после индексного события. В связи с этим создание эффективного инструмента стратификации риска у пациентов, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте, представляет собой актуальную научно-практическую задачу.

К настоящему времени в арсенале врача уже имеется ряд моделей, позволяющих прогнозировать развитие отдаленных неблагоприятных исходов и стратифицировать риск у больных после ИМ [4–7]. К наиболее информативным показателям, входящим в состав

многих прогностических шкал, относятся пол, возраст, систолическое АД, ЧСС, локализация и степень девиации сегмента ST на ЭКГ, систолическая дисфункция миокарда, некоторые лабораторные параметры. Тем не менее прогностическая значимость параметров, определяющих развитие отдаленных неблагоприятных исходов, может различаться в зависимости от клинико-демографических, популяционных и возрастных характеристик пациента [8].

Одной из наиболее известных практическому врачу шкал оценки риска госпитальной и отдаленной летальности является Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) [9]. Данная шкала была разработана в результате анализа данных 43 810 больных и валидизирована в исследованиях GRACE и GUSTO. Шкала GRACE демонстрирует высокую чувствительность и специфичность в прогнозировании неблагоприятных исходов, имеет широкую доказательную базу и рекомендована к использованию в клинической практике Европейским обществом кардиологов.

Однако имеются сведения о недостаточной эффективности

данной шкалы в стратификации риска у отдельных категорий больных [10]. Кроме того, в настоящее время непрерывно продолжается поиск факторов, способных повысить прогностическую эффективность шкалы [11, 12].

Поэтому разработка моделей прогнозирования исходов ИМ с использованием «новых» параметров рискметрии на примере пациентов, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте, становится важным направлением современных научных исследований.

Цель данного исследования: определить вклад анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных параметров в возникновение риска летального исхода у больных ИМ молодого и среднего возраста и предложить модель стратификации этого риска для данной когорты пациентов.

## Материалы и методы

Проведено сплошное проспективное регистровое исследование с годовым периодом наблюдения, направленное на изучение предикторов летального исхода у больных ИМ молодого и среднего возраста. Разрешение на его проведение получено от этического комитета

ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. В период с 01.10.2017 г. по 30.09.2018 г. в регистр больных ИМ вошли 424 пациента, госпитализированных в отделение кардиологии № 1 ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» г. Перми (главный врач – Прохоров К.В.) в срок до 24 часов с момента развития клинической симптоматики. Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с принятыми рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов и Европейского общества кардиологов. Основанием для верификации диагноза ИМ являлся болевой ангинозный синдром длительностью более 20 минут, сопровождавшийся изменениями на ЭКГ в виде элевации сегмента ST  $\geq 0,2$  мВ в двух или более соседних отведениях с V1 по V3,  $\geq 0,1$  мВ в стандартных и усиленных отведениях от конечностей (для ИМ с подъемом сегмента ST, ИМспST) или депрессии сегмента ST более 1 мм/инверсии зубца Т на ЭКГ (для ИМ без подъема сегмента ST, ИМбпST), а также повышением уровня тропонина Т или тропонина I более 99-й перцентили эталонной контрольной группы при поступлении или при оценке в динамике.

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст пациента менее 60 лет;
- 2) установленный диагноз ИМ как с подъемом сегмента, так и без подъема сегмента ST на ЭКГ;
- 3) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

К критериям не включения относили возраст пациента менее 18 лет или 60 лет и старше; ИМ, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство. Основные клинико-anamnestические данные участников представлены в таблице 1.

В соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи больным с ИМспST, ИМбпST (Приложение к Приказу МЗ РФ № 404ан, Приложение к Приказу МЗ РФ № 405ан от 01.07.2015 г.), проводилось клиническое обследование всех участников, включавшее сбор жалоб и анамнеза, в т.ч. анамнеза перенесенных заболеваний; сбор информации о наличии традиционных факторов риска ССЗ, наследственности, принимаемых лекарственных препаратах; объективный осмотр.

У всех пациентов при поступлении регистрировалась стандартная ЭКГ в 12 отведениях, производился забор крови на общеклинические и биохимические исследования, маркеры некроза миокарда; выполнялась ЭхоКГ с определением зон локальной гипокинезии и оценкой фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ). Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) измеряли путем расчета соотношения абсолютного количества нейтрофилов и абсолютного количества лимфоцитов на основании данных общего анализа крови, взятого при поступлении. После получения согласия пациента на медицинское вмешательство осуществлялась селективная коронароангиография.

На госпитальном этапе оценивали в динамике клиническое состояние, а также ряд лабораторных и инструментальных параметров, регистрировали исходы госпитализации, развитие осложнений ИМ.

Анализ летальности пациентов через 12 месяцев после индексного события проводился с использованием данных Единой информационной системы здравоохранения Пермского края. Годовая летальность от любых причин после выписки из стационара составила 6,6 % (n = 28).

Статистический анализ цифровых данных, полученных в результате исследования, осуществлялся с помощью пакета компьютерных программ IBM SPSS Statistics v.20, v.23. Для представления непрерывных данных использовались медиана (Me) и интерквартильный размах с указанием нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3), для описания качественных показателей – частоты и проценты.

Для определения статистической значимости различий количественных признаков в двух независимых выборках применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществлялся при помощи построения таблиц

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 424)

Параметры	Значения
Возраст, годы/Age, years, Me (Q1; Q3)	50 (43,5; 55,0)
Мужской пол/Males, n (%)	373 (88,0)
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST/Myocardial infarction with ST-segment elevation, n (%)	269 (63,4)
Артериальная гипертензия в анамнезе/History of arterial hypertension, n (%)	375 (88,4)
Постинфарктный кардиосклероз/Postinfarction cardiosclerosis, n (%)	77 (18,2)
Коронарное шунтирование в анамнезе/History of heart bypass, n (%)	16 (3,8)
Сахарный диабет 2 типа в анамнезе/History of type 2 diabetes mellituse, n (%)	52 (12,3)
Курение в анамнезе/History of smoking, n (%)	181 (42,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе/History of acute cerebrovascular accident, n (%)	20 (4,7)
Анемия при поступлении/Anaemia upon admission, n (%)	104 (24,5)
Фракция выброса/Ejection fraction, %, Me (Q1; Q3)	49,0 (44,0; 55,0)

сопряженности с последующим расчетом критерия  $\chi^2$  Пирсона, ОШ и 95 %-ного ДИ.

Предсказательную ценность каждого параметра оценивали по шкале значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC). Модель считали статистически значимой при  $AUC > 0,7$ ;  $p < 0,05$ .

Построение математических моделей прогнозирования летального исхода и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий осуществлялось с помощью однофакторного и многофакторного регрессионного анализа. Отбор независимых переменных проводился методом пошагового исключения признаков, не оказывающих влияние на качество модели. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия  $\chi^2$ .

Для прогнозирования выживаемости использовалась дополнительно регрессия Кокса с пошаговым включением. Для оценки вероятности наступления события применялся анализ Каплана – Мейера, сравнительная оценка полученных графиков проводилась с помощью Log-rank критерия Мантеля–Кокса.

## Результаты

Результаты однофакторного и многофакторного анализа предикторов постгоспитальной летальности у больных ИМ молодого и среднего возраста представлены в таблице 2. Согласно полученным данным, прогностической значимостью в отношении риска развития летального исхода на годовом этапе наблюдения у данной категории больных обладали следующие факторы (в порядке убывания прогностической мощности): ФВ ЛЖ  $\leq 40$  % при выписке, наличие острой сердечной недостаточности II класса и выше по классификации Killip, ЧСС  $> 100$  в минуту при поступлении, кардиогенный шок, ИМ в анамнезе, НЛИ  $\geq 4,52$ , митральная регургитация, уровень гемоглобина  $< 130$  г/л, высокая коморбидность (индекс Чарлсона  $> 4$ ).

Таблица 2. Анализ предикторов летальности в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда у пациентов, включенных в исследование

Факторы	Отношение шансов	95 %-ный доверительный интервал	P
<i>Однофакторный анализ/One-factor analysis</i>			
Возраст старше 45 лет/Age $> 45$ years	1,052	0,36–3,05	0,926
Элевация сегмента ST на электрокардиограмме/ST segment elevation on ECG	0,63	0,24–1,68	0,359
Постинфарктный кардиосклероз/Postinfarction atherosclerosis	5,51	2,05–14,78	0,0001
Высокая коморбидность/High comorbidity	3,82	1,34–10,91	0,013
Кардиогенный шок/Cardiogenic shock	9,66	1,99–46,97	0,006
Острая сердечная недостаточность II–IV класса по Killip*/Acute heart failure, class II–IV (Killip)*	14,09	4,82–41,21	0,0001
Частота сердечных сокращений $> 100$ в мин*/Heart rate of $> 100$ /min*	10,9	3,3–35,94	0,0001
Фракция выброса левого желудочка $\leq 40$ % при выписке/Left ventricular ejection fraction $\leq 40$ % upon discharge	25,44	8,07–80,19	0,0001
Митральная регургитация*/Mitral regurgitation*	5,0	1,36–18,34	0,013
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс $\geq 4,52$ /Neutrophilic lymphocytic index $\geq 4.52$	5,28	1,66–16,83	0,005
Уровень гемоглобина $< 130$ г/л/Hb $< 130$ g/L	4,43	1,53–12,82	0,003
<i>Многофакторный анализ/Multi-factor analysis</i>			
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс $\geq 4,52$ /Neutrophilic lymphocytic index $\geq 4.52$	5,0	1,10–25,07	0,048
Уровень гемоглобина $\leq 130$ г/л/Hb $\leq 130$ g/L	7,9	1,54–40,47	0,013
Фракция выброса левого желудочка $\leq 40$ % при выписке/Left ventricular ejection fraction $\leq 40$ % upon discharge	25,66	4,78–37,67	0,0001

\* При поступлении в стационар.  
\* Upon hospitalisation.

Многофакторный анализ, позволяющий определить совокупный вклад указанных параметров, показал, что с риском наступления летального исхода в течение 12-месячного периода наблюдения статистически значимо ассоциируются НЛИ  $\geq 4,52$  ( $p = 0,048$ ), содержание гемоглобина  $\leq 130$  г/л ( $p = 0,013$ ), ФВ ЛЖ при выписке  $\leq 40$  % ( $p = 0,0001$ ).

Разработанная в настоящем исследовании модель прогнозирования вероятности наступления летального исхода является статистически значимой ( $p < 0,0001$ ),

обладает хорошими классификационными характеристиками: чувствительность – 85,7 %, специфичность – 90,9 %, показатель воспроизводимости – 90,3 %,  $AUC = 0,88$ ,  $p = 0,0001$  (рис. 1). Порог отсечения прогностической модели  $p > 0,226$ .

Анализ Каплана – Мейера показал, что зависимость риска летального исхода от предсказанной вероятности, полученной с помощью регрессионной модели, была статистически значимой (Log-rank критерий:  $p = 0,040$ ). Медиана срока наступления летального исхода

при вычисленной вероятности менее 0,2 составила 9 месяцев, а при вычисленной вероятности более 0,2 – всего 2 месяца. Средний срок наступления летального исхода при вычисленной вероятности более 0,2 – 4 месяца (рис. 2).

### Обсуждение

В эпоху современной персонализированной медицины изучение возможностей прогнозирования неблагоприятных исходов ИМ невозможно без учета индивидуальных особенностей пациента. Известно, что больные с ИМ различных возрастных групп отличаются по набору факторов сердечно-сосудистого риска, уровню коморбидности, гендерному составу, частоте встречаемости ИМбпST, характеру реваскуляризации миокарда. Справедливо предположить, что влияние некоторых параметров рискметрии на вероятность развития постгоспитальной летальности у пациентов молодого и пожилого возраста будет существенно различаться.

Подобные результаты получены в работе Y. Plakht и соавт. (2015) [8]. Анализ данных историй болезни 2763 пациентов с ИМ позволил установить наиболее значимые предикторы постгоспитальной летальности в течение 10-летнего периода наблюдения у лиц различных возрастных групп. Для пожилых пациентов таковыми являлись возраст, поражение ствола левой коронарной артерии и неврологические нарушения. Наступление постгоспитальной летальности в когорте больных младше 65 лет значимо ассоциировалось с анемией, злоупотреблением алкоголем, почечной дисфункцией и перенесенным ранее ИМ.

Хотя поиск маркеров неблагоприятного прогноза у больных ИМ молодого и среднего возраста является важной научно-практической задачей, исследования клинико-лабораторных и инструментальных параметров рискметрии у данной категории больных достаточно скромно представлены в отечественных источниках.

Настоящее исследование посвящено поиску предикторов смерти от любых причин у пациентов, перенесших ИМ, после выписки из стационара в течение годового периода наблюдения. Многофакторное прогнозирование риска развития летального исхода определило совокупное влияние на прогноз ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  (ОШ = 25,66; 95 %-ный ДИ: 4,78–37,67,  $p < 0,0001$ ), уровня гемоглобина  $\leq 130$  г/л (ОШ = 7,9; 95 %-ный ДИ: 1,54–40,47,  $p = 0,013$ ), НЛИ  $\geq 4,52$  (ОШ = 5,0; 95 %-ный ДИ: 1,1–25,07,  $p = 0,048$ ).

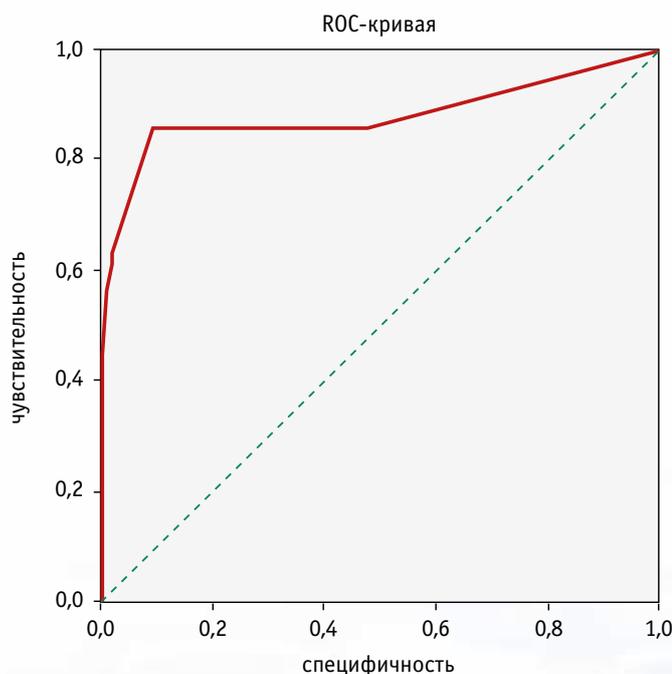
В проведенных ранее исследованиях установлено непосредственное прогностическое значение традиционных эхокардиографических параметров у больных ИМ [13]. Поэтому включение ФВ ЛЖ в модель прогнозирования постгоспитальной летальности у больных молодого и среднего возраста, на наш взгляд, вполне оправдано и закономерно.

Имеются сведения о прогностическом влиянии уровня гемоглобина на прогноз у больных, перенесших ОКС. Так, в работе С.W. Liu и соавт. (2016) [14] выявлено, что анемия является фактором риска

ближайшей и отдаленной летальности, сердечной недостаточности, кардиогенного шока у пациентов после ИМсрST. В более позднем проспективном когортном исследовании Ch. Tang и соавт. (2019) [15] показано, что низкий уровень гемоглобина также обладает независимой предикторной значимостью в отношении развития неблагоприятных исходов у больных ИМ. Следует отметить, что средний возраст пациентов, включенных в эти исследования, составил 68 (57; 79) лет и  $63,3 \pm 12,6$  года соответственно. К тому же не вызывает сомнений, что наличие анемии у пациентов значительно ассоциировано с пожилым возрастом и отягощенным коморбидным фоном. Представляется, что влияние анемии на прогноз у лиц, перенесших ИМ в трудоспособном возрасте, требует уточнения.

В нашей работе установлено, что даже минимальное снижение уровня гемоглобина, зафиксированное при выписке пациента из стационара ( $\leq 130$  г/л), является фактором неблагоприятного прогноза у данной категории больных.

В настоящее время исследователями предпринимаются по-



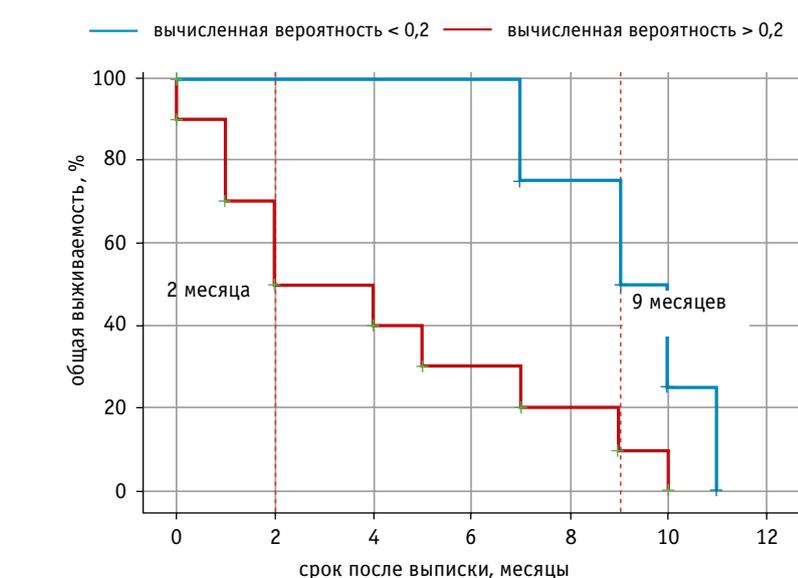
**Рисунок 1.** ROC-кривая для модели прогнозирования летальности у пациентов с инфарктом миокарда молодого и среднего возраста с использованием клинико-инструментальных данных ( $AUC = 0,88 \pm 0,07$ ,  $p = 0,0001$ )

пытки повысить прогностическую ценность существующих моделей оценки риска с помощью включения в них тех или иных дополнительных «новых» параметров прогноза. [11, 12]. На протяжении последнего десятилетия в литературе активно обсуждается возможность оценки тяжести коронарного атеросклероза и стратификации риска сердечно-сосудистых событий с помощью различных гематологических показателей.

В ряде исследований показана прогностическая значимость НЛИ в качестве предиктора неблагоприятных исходов у больных ОКС [12, 16]. Так, в работе D. Zhou и соавт. (2015) [12] определено, что включение НЛИ в шкалу GRACE статистически значимо улучшало возможность прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ОКС.

Известно, что расчет НЛИ производится делением абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов, т.е. для определения указанного параметра необходимо знать только результаты общего анализа крови. Методика расчета проста, он легко выполним в условиях повседневной клинической практики. Однако возможности стратификации риска на основании НЛИ в когорте больных ИМ молодого и среднего возраста требуют дальнейшего уточнения. Информация о прогностической значимости данного гематологического индекса в доступных отечественных источниках практически отсутствует.

Настоящее исследование показало, что наступление летального исхода у больных ИМ трудоспособ-



**Рисунок 2.** Сравнение выживаемости пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от рассчитанного методом логистической регрессии 12-месячного риска наступления летального исхода с помощью кривых Каплана–Мейера (Log-rank критерий:  $p = 0,040$ )

ного возраста в течение 12 месяцев после выписки из стационара значимо ассоциировано с НЛИ: значение НЛИ  $\geq 4,5$  значимо повышает годовую летальность после ИМ у данной группы пациентов.

Представляет интерес и тот факт, что ни возраст пациента, ни элевация сегмента ST на ЭКГ в нашем исследовании не имели самостоятельного прогностического значения (см. табл. 2).

### Заключение

Прогнозирование долгосрочных исходов у больных инфарктом миокарда (ИМ) молодого и среднего возраста – актуальная проблема. Необходимо учитывать, что оценка прогностической значимости клинических и лабораторно-инструментальных

параметров у больных ИМ молодого и среднего возраста требует дифференцированного подхода. В настоящем исследовании определены предикторы развития летальных исходов за 12 месяцев после выписки из стационара: нейтрофильно-лимфоцитарный индекс  $\geq 4,52$ , содержание гемоглобина  $\leq 130$  г/л и фракция выброса ЛЖ  $\leq 40$  %. Предложенная прогностическая модель позволяет без увеличения экономических затрат стратифицировать пациентов с высоким риском летального исхода в течение первого года наблюдения. Расчет индивидуального риска летальности, в свою очередь, позволит оптимизировать стратегию лечения и вторичной профилактики у данной категории больных.

### Список литературы:

1. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur. Heart J.* 2016; 37(42): 3232–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334
2. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006–2016 гг. *Профилактическая медицина.* 2018; 21(4): 4–12. [Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Boytsov S.A. Comparison of Russian regions by standardized mortality rates from all causes and circulatory system diseases in 2006–2016. *Preventive Medicine.* 2018; 21 (4): 4–12. (in Russian)]. DOI: 10.17116/profmed20182144
3. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.Б. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018; 14(2): 156–66. [Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Suvorova E.I., Khudyakov M.B. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018; 14 (2): 156–66. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166

4. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G., Moretti C., Bollati M., Omedè P., Sciuto F. et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp. Clin. Trials.* 2012; 33(3): 507–14. DOI: 10.1016/j.cct.2012.01.001
5. Tisminetzky M., Gurwitz J., Chen H.Y., Erskine N., Yarzebski J., Gore J. et al. Identification and characteristics of low-risk survivors of an acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2016; 117(10): 1552–57. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.027
6. Kim K.H., Kim W., Hwang S.H., Kang W.Y., Cho S.C., Kim W. et al. The CHA2DS2-VASc score can be used to stratify the prognosis of acute myocardial infarction patients irrespective of presence of atrial fibrillation. *J. Cardiol.* 2015; 65(2): 121–7. DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.04.011
7. Немик Д.Б., Матюшин Г.В., Устюгов С.А. Роль шкалы SYNTAX Score в стратификации внутрибольничного риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14(3): 324–29. [Nemik D.B., Matyushin G.V., Ustyugov S.A. Role of SYNTAX score scale in the stratification of the nosocomial risk of cardiovascular complications and lethality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018; 14(3): 324–29. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-324-329
8. Plakht Y., Shiyovich A., Gilutz H. Predictors of long-term (10-year) mortality postmyocardial infarction: age-related differences. *Soroka Acute Myocardial Infarction (SAMI) Project. J. Cardiol.* 2015; 65(3): 216–23. DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.06.001
9. Fox K.A.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J., Pieper K.S., Eagle K.A., Van de Werf F. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six month after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006; 333(7578): 1091. DOI: 10.1136/bmj.38985.646481.55
10. Fox K.A.A., Carruthers K.F., Dunbar D.R., Graham C., Manning J.R., De Raedt H. et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur. Heart J.* 2010; 31(22): 2755–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq326
11. Schellings D.A., Adiyaman A., Dambrink J.E., Gosselink A.M., Kedhi E., Roolvink V. et al. Predictive value of NT-proBNP for 30-day mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a comparison with the GRACE and TIMI risk scores. *Vasc. Health Risk Manag.* 2016; 12: 471–76. DOI: 10.2147/VHRM.S117204
12. Zhou D., Wan Z., Fan Y., Zhou J., Yuan Z. A combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the GRACE risk score better predicts PCI outcomes in Chinese Han patients with acute coronary syndrome. *Anatol. J. Cardiol.* 2015; 15(12): 995–1001. DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6174
13. Prastaro M., Pirozzi E., Gaibazzi N., Paolilo S., Santoro S., Savarese G. et al. Expert review on the prognostic role of echocardiography after acute myocardial infarction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2017; 30(5): 431–43. DOI: 10.1016/j.echo.2017.01.020
14. Liu C.W., Liao P.C., Chen K.C., Hsu J.C., Li A.H., Tu C.M. et al. Baseline hemoglobin levels associated with one-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Acta Cardiol. Sin.* 2016; 32(6): 656–66. DOI: 10.6515/ACS20160106A
15. Tang Ch., Luo E., Wang D., Yan G., Qiao Y., Zhu B. et al. Usefulness of haemoglobin level combined with CAMI-STEMI Score for predicting MACCE in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after PCI. *BioMed Res. Int.* 2019; 2019: 8534752. DOI: 10.1155/2019/8534752
16. Zuin M., Rigatelli G., Picariello C., dell'Avvocata F., Marcantoni L., Pastore G. et al. Correlation and prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio and SYNTAX score in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2017; 18(8): 565–71. DOI: 10.1016/j.carrev.2017.05.007

# Показатели безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий

М.И. Чашкина<sup>1</sup>, Д.А. Андреев<sup>1</sup>, Н.Л. Козловская<sup>2,3</sup>, З.К. Салпагарова<sup>1</sup>,

А.Ю. Суворов<sup>1</sup>, С.А. Сучкова<sup>1</sup>, А.А. Быкова<sup>1</sup>, А.Л. Сыркин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

**Цель.** Оценка параметров безопасности применения ривароксабана у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 4-й стадии или транзиторным устойчивым снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при наличии фибрилляции предсердий (ФП).

**Материал и методы.** Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование, включившее пациентов кардиологических отделений с 2017 по 2019 гг. Из 10 224 госпитализированных больных 109 (3 %) пациентов с ФП и ХБП 4-й стадии или устойчивым снижением СКФ до 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> были рандомизированы в отношении 2:1 в группу приема ривароксабана 15 мг/сут. (n = 73) или варфарина (n = 36). Первичная конечная точка: развитие больших, малых и малых клинически значимых кровотечений по шкалам BARC и ISTH. Средний период наблюдения – 18 месяцев.

**Результаты.** У пациентов, принимавших варфарин, достоверно чаще развивались малые кровотечения по шкалам BARC (n = 26 (72,2 %) против n = 31 (42,4 %), p < 0,01) и ISTH (n = 22 (61,1 %) против n = 27 (36,9 %), p < 0,01) и все клинически значимые (малые клинические значимые и большие) кровотечения по шкале ISTH (n = 10 (27,7 %) против n = 8 (10,9 %), p = 0,03). Число повторных госпитализаций составило 65 (43 % пациентов) в группе ривароксабана, 27 (48 % пациентов) в группе варфарина (p = 0,57), из них 24 (36,9 %) и 11 (40,7 %) (в группах ривароксабана и варфарина соответственно) – по экстренным причинам (p = 0,96). Выявлено значимое улучшение динамики уровня креатинина, СКФ (по СКD-EPI и Кокрофту–Голту) в группе ривароксабана.

**Заключение.** Исследование предоставляет фактические данные, свидетельствующие о благоприятном профиле безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и ХБП поздних стадий.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, антикоагулянтная терапия, ривароксабан, варфарин

Для цитирования. Chashkina M.I., Andreev D.A., Kozlovskaya N.L., Salpagarova Z.K., Suvorov A.Yu., Suchkova S.A. et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologiya*. 2020;60(11):94–100. [Russian: Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л., Салпагарова З.К., Суворов А.Ю., Сучкова С.А. и др. Показатели безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. *Кардиология*. 2020;60(11):94–100].

Автор для переписки. Чашкина Мария Игоревна. E-mail: vebmar@mail.ru

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая болезнь почек (ХБП) – широко распространенные осложнения ведущих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца. По мере ухудшения функции почек повышается риск развития ФП [1]. В то же время у пациентов с ФП значительно повышен риск развития терминальной стадии ХБП [2]. Сочетание ФП и ХБП, с одной сторо-

ны, приводит к повышенному риску тромбозомболических осложнений, а с другой – является фактором риска кровотечений [3]. Пероральная антикоагулянтная терапия (АКТ) является стандартом профилактики тромбозомболических осложнений (ТЭО), и, в первую очередь, остро нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) при ФП. При ФП и ХБП 1–3-й стадий прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) не уступают антагонистам витамина К по показателям эффектив-

ности и превосходят в параметрах безопасности (некоторые представители этой группы) [4]. Пациенты с ХБП 4–5-й стадий не включались в исследования ППОАК при ФП, тем не менее на основании фармакокинетических исследований прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан одобрены для использования (с осторожностью) при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 15–30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [5]. Клинические данные по использованию ППОАК в данной группе

пациентов с ФП ограничены, что определяет актуальность проведения исследований в сопоставлении с антагонистами витамина К. Практически не исследован вопрос осложнений АКТ и алгоритма мониторинга функции почек у больных с впервые выявленным снижением СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и «плавающей» СКФ, что часто встречается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Другая недостаточно исследованная область – динамика функции почек на фоне терапии антикоагулянтами у пациентов с ФП и ХБП поздних стадий.

### Цель исследования

Оценка параметров безопасности применения ривароксабана у пациентов с ХБП 4-й стадии или устойчивым снижением СКФ до 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при ФП.

### Материал и методы

#### Пациенты

В исследование включались больные, госпитализированные в кардиологические отделения пяти стационаров г. Москвы, ориентированных на оказание преимущественно экстренной медицинской помощи, в период с 2017 по 2019 г. в соответствии со следующими критериями: возраст старше 18 лет; любая форма ФП неклапанного происхождения, зарегистрированная документально; наличие показаний к АКТ; установленный ранее диагноз ХБП 4-й стадии или выявленное впервые при госпитализации транзиторное снижение СКФ до 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющееся в течение всего стационарного периода (не менее 3-х последовательных измерений в течение госпитализации). Критериями невключения являлись инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия в течение предшествующих 12 месяцев; ОНМК по ишемическому типу в течение месяца и ОНМК по геморрагическому типу вне зависимости от срока давности; кровотечение в анамнезе, потребовавшее госпитализации; снижение уровня гемоглобина ниже 80 г/л, числа тромбоцитов ниже 100×10<sup>9</sup>/л; по-

казания к приему антиагрегантной терапии; постоянный прием препаратов, повышающих риск кровотечений (напр., нестероидные противовоспалительные препараты), а также ингибиторов СYP3A4; цирроз печени.

Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Диагноз ХБП устанавливали в соответствии с критериями KDIGO. Помимо расчета СКФ по рекомендованной в настоящее время формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) мы также использовали формулу Кокрофта–Голта [6]. Расчет СКФ по двум формулам применен для того, чтобы корректно сравнить собственные результаты с результатами проводимых ранее исследований, поскольку для оценки функции почек во всех крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), посвященных ППОАК, использовалась формула Кокрофта–Голта [7–10]. Показания к АКТ определяли согласно российским и европейским рекомендациям по ФП с использованием шкал оценки риска развития тромбоемболических осложнений (ТЭО) – CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и риска кровотечений – HAS-BLED [11, 12]. Классификацию анемии проводили согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [13]. Время нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в пределах терапевтического диапазона – TTR (англ. «Time in therapeutic range») оценивалось по методу Розендаля, для каждого пациента составлялась индивидуальная таблица учета МНО с автоматическим расчетом TTR. Целевым считалось TTR >70 % [14]. Все пациенты, включенные в исследование, ранее либо не принимали оптимальную терапию ППОАК, либо в случае приема варфарина TTR был ниже 60 %.

### Дизайн исследования

Проспективное открытое рандомизированное исследование. Рандомизация осуществлялась с

использованием программы MS Excel в отношении 2:1 в группу ривароксабана 15 мг или варфарина. Терапия варфарином была инициирована по алгоритму, основанному на более низкой стартовой дозе (2,5 мг/сут.) и более частому (каждые 2–3-е сут.) контролю МНО на этапе подбора оптимальной дозы. Визиты назначались каждые 3 месяца или чаще при необходимости. Проводились контроль режима приема лекарственных препаратов и оценка нежелательных явлений; согласно рекомендациям, анализировался уровень гемоглобина и креатинина с расчетом СКФ. Для контроля МНО и экстренных консультаций допускались телефонные звонки и сообщения по электронной почте. Оценка МНО осуществлялась в сертифицированных лабораториях. Допускалось использование портативного коагулометра CoaguChek XS Plus и CoaguChek XS.

### Конечная точка

Первичная комбинированная конечная точка включала частоту развития больших, малых и малых клинически значимых кровотечений по шкалам BARC и ISTH [15, 16].

### Статистический анализ

Обработка данных проводилась с помощью языка программирования R. Использованы стандартные методы описательной статистики: оценена нормальность распределения непрерывных переменных (тест Шапиро–Уилка), нормально распределенные данные представлены в виде среднего значения и модуля стандартного отклонения, ненормально распределенные – в виде медианы и 25/75 процентилей, для категориальных и порядковых переменных определены доли. Сравнительный анализ непрерывных числовых переменных проведен с помощью U-критерия Манна–Уитни, порядковых и категориальных – с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, если он не мог быть применен в силу небольших значений – с помощью точного теста Фишера.

Для оценки динамики изменений уровня креатинина и СКФ во времени по каждой группе были построены линейные смешанные модели. В качестве фиксированных эффектов выбрано время в месяцах и принимаемый антикоагулянт (ривароксабан или варфарин). Оценка различий динамики в каждой группе представлена в виде коэффициента взаимодействия между переменными времени и группы. Значимость коэффициента предполагала наличие различной динамики изменения уровня креатинина и СКФ в каждой из групп.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

### Результаты

Проанализированы данные 10 224 пациентов (истории болезни, анамнестическая медицинская документация), в 3517 случаях диагностирована неклапанная ФП. У 502 (15 %) пациентов выявлена ХБП 4-й стадии или устойчивое снижение СКФ до 15–29 л/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение госпитализации. Из них 109 (3 %) больных

соответствовали критериям включения и были рандомизированы в отношении 2:1 в группу ривароксабана 15 мг (n = 73) или варфарина (n = 36).

Пациенты достоверно не различались по клинико-демографическим характеристикам, за исключением ишемического ОНМК в анамнезе – в группе варфарина его частота выше, однако риски ТЭО (шкала CHA2DS2-VASc) и кровотечений (шкала HAS-BLED) оказались сопоставимы (табл. 1).

Перечень групп препаратов, применяемых для лечения, и часто-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристики пациентов		Группа ривароксабана (n = 73)	Группа варфарина (n = 36)	p
Возраст (лет)		77,0 [72,0;81,0]	78,0 [74,0;83,2]	0,38
Мужчины, n (%)		32 (44)	14 (39)	–
Вес (кг)		76,0 [70,0;84,0]	76,5 [68,8;82,5]	0,49
Гипертоническая болезнь, n (%)		72 (98)	34 (96)	0,28
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	Перенесенный инфаркт миокарда	29 (40)	16 (44)	0,23
	ЧКВ или АКШ	4 (5,5)	0	
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)		41 (56)	16 (44)	0,62
Ишемическое ОНМК, n (%)		7 (10)	13 (36)	<0,01
Венозная тромбоземболия, n (%)		6 (8,2)	1 (2,8)	0,69
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		27 (37)	16 (44)	0,51
Анемия, n (%)	Легкой степени	19 (26)	11 (31)	0,88
	Средней степени тяжести	15 (20)	7 (19)	
CHA2DS2-VASc (баллы)		4,6 (среднее)	4,7 (среднее)	0,58
HAS-BLED (баллы)		3,0 (среднее)	3,1 (среднее)	0,6

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Таблица 2. Перечень групп принимаемых препаратов

Фармакологическая группа	Группа ривароксабана, абс. (%)	Группа варфарина, абс. (%)	p
иАПФ/БРА II	30 (41)	15 (42)	0,67
Блокатор кальциевых каналов	51 (70)	25 (69)	1,00
Петлевой диуретик	30 (41)	19 (53)	0,34
Тиазидный диуретик	16 (22)	11 (31)	0,45
β-адреноблокатор	57 (78)	33 (92)	0,13
Гипогликемический препарат	17 (23)	8 (22)	1,00
Инсулин	7 (9,6)	5 (13,9)	0,52
Статин	63 (86)	35 (97)	0,09
Эритропоэтин	8 (11)	3 (8)	1,00
Препараты железа	45 (61)	24 (67)	0,69
Ингибитор протонной помпы	34 (47)	15 (42)	0,78
Препарат, влияющий на обмен мочевой кислоты	40 (55)	26 (72)	0,12

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА II – блокатор рецепторов к ангиотензину II

та их использования представлены в таблице 2.

Средний период наблюдения составил 18 месяцев. Из 109 включенных пациентов 2 отказались от участия в исследовании, связь с 9 была потеряна, 8 больных начали прием другого ППОАК, у 4 пациентов отмечено прогрессирование ХБП до 5 ст., в 6 случаях были добавлены антиагреганты.

В группе варфарина TTR >70 % достигнут у 34 (94 %) пациентов. После получения не менее трех последовательных результатов МНО в диапазоне 2–3 в государственной или коммерческой лаборатории ряд пациентов (n = 17) перешли на контроль МНО с помощью портативного коагулометра. В среднем для поддержания целевого TTR у одного больного за 18 месяцев потребовалось 57 измерений МНО.

У пациентов, принимающих варфарин, достоверно чаще развивались малые кровотечения по шкалам BARC и ISTH и все клинически значимые (большие и малые клинические значимые) кровотечения по шкале ISTH (табл. 3). Достоверных различий в отношении частоты развития любого ОНМК, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и смертности от всех причин не получено (табл. 4). Число повторных госпитализаций по всем причинам составило 65 (43 % пациентов) в группе ривароксабана

Таблица 3. Кровотечения в группе приема ривароксабана (n = 73) и варфарина (n = 36)

Шкала кровотечения	Группа ривароксабана, абс. (%)	Группа варфарина, абс. (%)	р
<b>BARC</b>			
Малые	31 (42,4)	26 (72,2)	<0,01
Малые клинически значимые	2 (2,74)	3 (8,33)	0,32
Большие	2 (2,74)	3 (8,33)	0,32
Все клинически значимые	4 (5,4)	6 (16,6)	0,06
<b>ISTH</b>			
Малые	27 (36,9)	22 (61,1)	0,01
Малые клинически значимые	6 (8,2)	7 (19,4)	0,06
Большие	2 (2,74)	3 (8,33)	0,32
Все клинически значимые	8 (10,9)	10 (27,7)	0,03

Таблица 4. Частота развития ОНМК, инфаркта миокарда и смертность от всех причин

Событие	Группа ривароксабана, абс. (%)	Группа варфарина, абс. (%)	р
ОНМК	1 (1,4)	2 (5,6)	0,25
Инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия	5 (6,9)	1 (2,8)	0,66
Смертность от всех причин	5 (6,8)	3 (8,3)	0,78

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

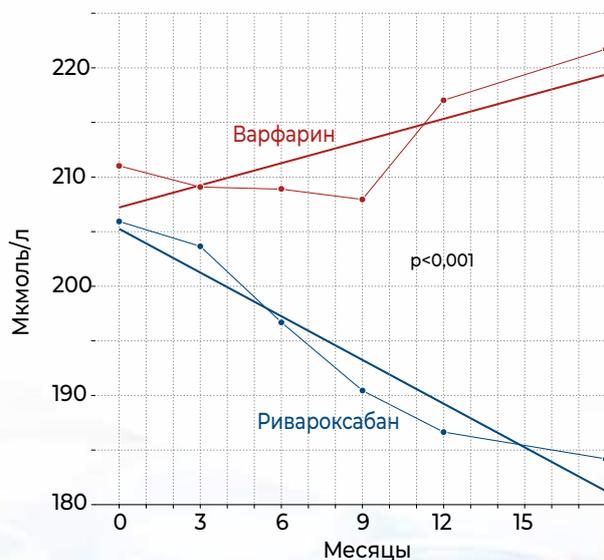


Рисунок 1. Динамика уровня креатинина

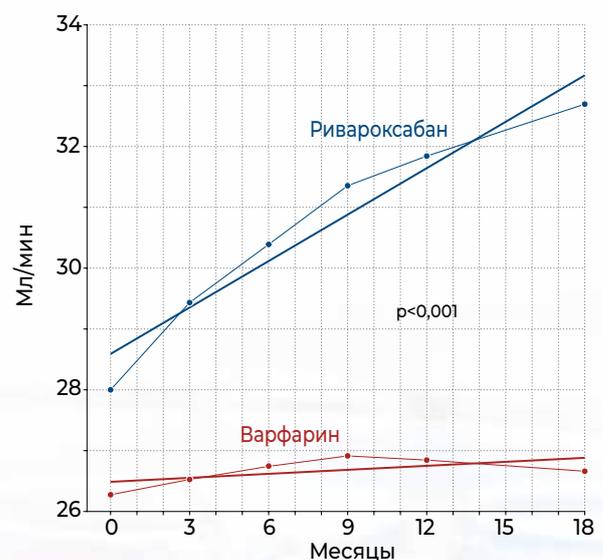


Рисунок 2. Динамика клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта

и 27 (48 % пациентов) в группе варфарина ( $p = 0,57$ ). Среди этих пациентов 24 (36,9 %) и 11 (40,7 %) (в группах ривароксабана и варфарина, соответственно) госпитализированы по экстренным причинам ( $p = 0,96$ ).

Для оценки динамики изменений уровня креатинина и СКФ построены смешанные линейные модели, где в качестве случайных эффектов выбраны индивидуальная динамика показателей каждого пациента, в качестве фиксированных эффектов – время и прием варфарина или ривароксабана. Графическая интерпретация динамики и различий представлена на рисунках 1–3. Отмечается значимое улучшение динамики креатинина и СКФ (по формулам СКД-ЕРІ и Кокрофта–Голта) в группе ривароксабана при сравнении с группой варфарина (табл. 5, рис. 1–3): если у пациентов, получавших ривароксабан, наблюдалось увеличение СКФ и снижение уровня креатинина, то больные, принимавшие варфарин, напротив, демонстрировали обратную динамику показателей функции почек. При этом подобная динамика отчетливо проявилась только при применении формулы СКД-ЕРІ (рис. 3), тогда как при расчете клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта ее значения практически не изменились (рис. 2). Следует отметить, что в ходе исследования зарегистрирован переход из 4-й ст. ХБП в 3-ю ст. у 32 (43 %) пациентов в группе ривароксабана и у 11 (34 %) – в группе варфарина ( $p = 0,26$ ).

Медианы креатинина, СКФ по СКД-ЕРІ и КК по Кокрофту–Голту представлены в таблицах 6–8.

Анализ уровня гемоглобина не выявил существенной динамики и достоверных различий между группами: медиана уровня гемоглобина при включении составила 129 г/л [110; 136] в группе ривароксабана и 123 г/л [112; 131] в группе варфарина ( $p = 0,3$ ), через 18 месяцев – 130 г/л [112; 138] и 121 г/л [114; 138] соответственно ( $p = 0,7$ ).

Таблица 5. Линейная модель динамики уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации

Показатели	Коэффициент взаимодействия, время × препарат	Значимость, р
Уровень креатинина	-1,3	менее 0,001
СКФ по СКД-ЕРІ	0,21	менее 0,001
СКФ по формуле Кокрофта–Голта	0,20	менее 0,001

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Таблица 6. Динамика уровня креатинина в зависимости от принимаемого антикоагулянта

Уровень креатинина, мкмоль/л	Ривароксабан (n = 73)	Варфарин (n = 36)	р
При включении	195 [180;220]	203 [183;229]	0,39
Через 3 мес.	190 [176;216]	202 [178;222]	0,2
Через 6 мес.	186 [170;210]	206 [194;223]	0,01
Через 9 мес.	189 [165;212]	204 [192;230]	0,02
Через 12 мес.	184 [160;202]	221 [186;250]	0,003
Через 18 мес.	180 [158;205]	221 [192;248]	<0,001

Таблица 7. Динамика скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ в зависимости от принимаемого антикоагулянта

СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Ривароксабан (n = 73)	Варфарин (n = 36)	р
При включении	23,0 [20,0;26,0]	22,0 [19,0;24,2]	0,16
Через 3 мес.	24,0 [21,0;28,0]	22,0 [19,0;25,0]	0,03
Через 6 мес.	24,0 [21,0;28,0]	21,0 [20,0;24,2]	0,02
Через 9 мес.	24,0 [21,0;29,0]	22,0 [19,0;24,0]	0,03
Через 12 мес.	25,0 [21,0;29,0]	20,0 [18,5;24,0]	0,007
Через 18 мес.	25,5 [21,8;30,0]	20,0 [19,0;23,5]	0,002

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

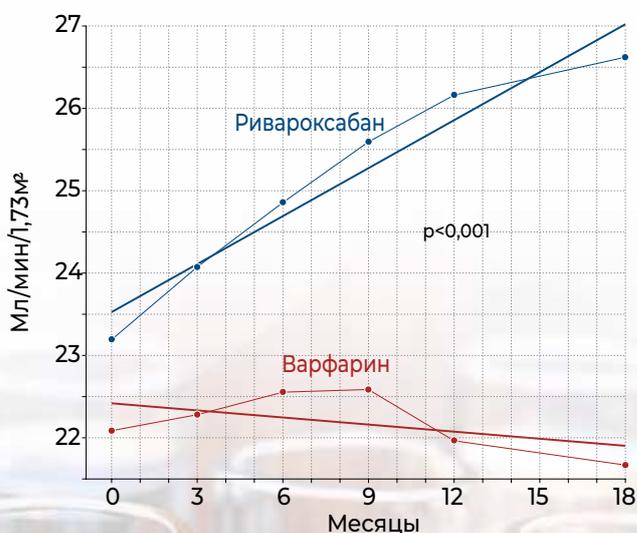


Рисунок 3. Динамика скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ

### Обсуждение

Благоприятные показатели безопасности и эффективности ППО-АК при ФП, в частности ривароксабана, продемонстрированы в крупных клинических испытаниях [7–9]. ППОАК рекомендованы к использованию при ФП и ХБП по результатам ряда суб- и метаанализов. Так, изучение клинических исходов 12 545 пациентов с ХБП (12 155 с ХБП 3-й ст., 390 – с 4-й ст.), которые участвовали в РКИ, показало сопоставимую с варфарином частоту ТЭО (ОР 0,81, 95 % ДИ: 0,65–1,00) и больших кровотечений (ОР 0,79, 95 % ДИ: 0,59–1,04) на фоне приема ППОАК [4]. ХБП поздних стадий со снижением СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ниже 25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> для аписабана) являлась критерием исключения во всех исследованиях. Прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан и аписабан одобрены для использования при СКФ 15–30 мл/мин (с осторожностью) как препараты с низким почечным клиренсом. Прямой ингибитор тромбина дабигатран, который выводится почками до 80 %, может быть назначен только при СКФ более 30 мл/мин.

Настоящая работа – одно из немногих рандомизированных проспективных исследований по сравнению ривароксабана и антагонистов витамина К у пациентов с ФП и СКФ 15–29 мл/мин/1,72 м<sup>2</sup>. Показано, что на фоне приема варфарина достоверно чаще развивались малые клинически незначимые кровотечения, в основном носовые и подкожные кровоизлияния, а также кровоточивость десен. Следует отметить, что по шкале ISTH суммарно малые клинически значимые и большие кровотечения также развивались достоверно чаще в группе варфарина. Та же тенденция отмечалась при анализе кровотечений по шкале BARC.

Полученные нами данные наиболее близки к результатам ретроспективного исследования Weir с соавт. [17], в котором сравнивались пациенты с ФП и ХБП 4-й (81,3 %) и 5-й (18,7 %) стадий. Из них 781 получали ривароксабан (469 (60,1 %)

15 мг/сут., 115 (14,7 %) 20 мг/сут. и 165 (21,1 %) <15 мг/сут.) и 1536 – варфарин (среднее TTR составило 38 %), средний срок наблюдения 12 мес. ОР в группе ривароксабана по сравнению с варфарином составило 0,91 (95 % ДИ: 0,65–1,28,  $p = 0,60$ ) для больших кровотечений и 0,93 (95 % ДИ: 0,46–1,90,  $p = 0,85$ ) для риска ишемического инсульта и системных эмболий. По результатам нашего исследования, частота развития ишемических событий в обеих группах также достоверно не различалась. Высокая коморбидность в обеих группах объясняет частые повторные госпитализации. Около трети всех госпитализаций связаны с экстренными причинами, среди которых преобладали декомпенсация ХСН и пароксизмальная форма ФП.

Известно, что при ХБП поздних стадий достижение целевого TTR >70 % затруднено [18]. С целью повышения безопасности терапия варфарином была инициирована по новому алгоритму, основанному на низкой стартовой дозе (2,5 мг/сут.) и более частому (каждые 2–3 суток) контролю МНО на этапе подбора дозы. В некоторых случаях подбор дозы занимал до шести месяцев и каждый эпизод значимого изменения уровня креатинина требовал еще более тщательного мониторинга МНО (до 14 измерений в месяц), СКФ и коррекции терапии. Для уменьшения количества визитов в лабораторию 17 больных использовали индивидуальные портативные коагулометры, для пациентов и их родственников проводился инструктаж о пользовании прибором. О каждом измерении МНО сообщалось врачу-исследователю, проводилась коррекция дозы антикоагулянта при необходимости. Видимое удобство измерения МНО в домашних условиях нивелировалось необходимостью более частого контроля МНО и дистанционной консультацией врача. Только подобная тактика позволила достичь TTR >70 % у 94 % больных. Описанный алгоритм разработан в исследовании, посвященном антикоагулянтной

терапии в амбулаторной практике у больных с ФП, где удалось достичь TTR >70 % у всех пациентов, принимающих варфарин ( $n = 234$ ) [19]. Следует отметить, что фатальное геморрагическое ОНМК развилось в группе варфарина у пациента с TTR 83 %.

Другим важным аспектом работы являлся анализ динамики уровня креатинина и СКФ в ходе АКТ. Для оценки динамики изменений СКФ (клиренса креатинина) и уровня креатинина за время наблюдения использовались смешанные линейные модели. Преимущество этих моделей перед традиционными статистическими тестами состоит в возможности оценить временную динамику и минимизировать индивидуальные различия между пациентами. Динамика уровня креатинина и СКФ в группах ривароксабана и варфарина достоверно различалась: в группе ППОАК зафиксировано улучшение функции почек, прием варфарина не сопровождался значимыми изменениями, при этом расхождение кривых отмечалось уже через 6 месяцев (табл. 5, рис. 1–3). Сравнение показателей СКФ, рассчитанных по обеим формулам, дает основание рекомендовать для оценки состояния функции почек у пациентов с ФП формулу СКД-ЕРІ как более точно характеризующую клубочковую фильтрацию. Это наглядно демонстрируют рисунки 1–3. Не может не вызывать удивления тот факт, что при постепенном нарастании уровня креатинина (рис. 1) у пациентов, получающих варфарин, расчет по формуле Кокрофта–Голта демонстрирует стабильные показатели клиренса креатинина с тенденцией к увеличению (рис. 2), что противоречит реальной ситуации. Расчет по формуле СКД-ЕРІ устраняет это противоречие (рис. 3), демонстрируя тренд к уменьшению СКФ.

Обращает на себя внимание явление «плавающей» СКФ у ряда пациентов, что, естественно, отражает закономерное транзиторное ухудшение функции почек при декомпенсации ХСН, о чем

свидетельствуют колебания уровня креатинина в зависимости от выраженности ее симптомов в период госпитализации. И если для таких пациентов доза ривароксабана оставалась прежней, то больным, получавшим варфарин, практически в каждом случае приходилось корректировать дозы. Анализ этой подгруппы пациентов представляется важным, поскольку истинное состояние функции почек с обозначением стадии ХБП определить бывает трудно. Это обусловлено довольно частым отсутствием анамнестических сведений об уровне креатинина у больных, поступающих в кардиологические отделения, и четкого представления о дальнейшей его динамике. В нашем исследовании у подгруппы пациентов с транзиторным снижением СКФ после выписки из стационара анализ уровня креатинина проводился не реже 1 раза в 3 недели. В ряде случаев СКФ варьировала в довольно широких пределах, меняясь, ее значения могли соответствовать разным стадиям ХБП несколько раз в течение месяца, пока по мере наблюдения не достигали стабилизации, позволяющей четко определить стадию.

Переход из ст. 4 ХБП в ст. 3 по формуле СКД-ЕРІ недостоверно чаще наблюдался у пациентов, получающих ривароксабан – 43 % против 34 % ( $p = 0,26$ ), что в целом может свидетельствовать о положительном влиянии АКТ на функцию почек у пациентов с ФП.

Среди включенных больных распространенность анемии составила 50 %, дальнейшего снижения уровня гемоглобина не отмечалось. В исследование не включались пациенты с анемией тяжелой степени; развитие кровотечений не приводило к нарастанию анемии.

Основным ограничением нашего исследования является, прежде всего, малая выборка пациентов ( $n = 109$ ). Это связано с довольно жесткими критериями включения, а также относительно невысокой распространенностью пациентов с подобной сочетанной патологией в кардиологических отделениях. Проведенный post-hoc анализ продемонстрировал низкую достигнутую статистическую мощность 62,3 % и 35,5 % для оценки первичной конечной точки по шкалам BARC и ISTH соответственно. Следующим ограничением является меньший срок наблюдения за

рядом пациентов в связи с критериями исключения. Важно также отметить, что нередко установить длительность ХБП не представлялось возможным из-за отсутствия анамнестических данных об уровне креатинина, что могло повлиять на динамику этого показателя и СКФ.

### Заключение

В проведенном исследовании получены данные, свидетельствующие о благоприятном профиле безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и ХБП поздних стадий. Прием ривароксабана сопровождался улучшением функции почек, что, возможно, свидетельствует о нефропротективном эффекте препарата. Для оценки функции почек у пациентов с ФП предпочтительным представляется использование формулы СКД-ЕРІ. Не выявлено достоверной динамики уровня гемоглобина в обеих группах. Тем не менее с учетом малой выборки пациентов для подтверждения полученных нами данных необходимы широкомасштабные исследования. Подтверждение этих данных может стать ключевым в выборе антикоагулянта у пациентов с ФП и ХБП поздних стадий.

### Список литературы:

1. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nature Reviews Nephrology*. 2018;14(5):337–51. DOI: 10.1038/nrneph.2018.19
2. Leung KC-W, MacRae JM. Anticoagulation in CKD and ESRD. *Journal of Nephrology*. 2019;32(5):719–31. DOI: 10.1007/s40620-019-00592-4
3. Hwang HS, Park M-W, Yoon HE, Chang YK, Yang CW, Kim SY et al. Clinical Significance of Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation on Morbidity and Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *American Journal of Nephrology*. 2014;40(4):345–52. DOI: 10.1159/000368422
4. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;11(11):CD011373. DOI: 10.1002/14651858. CD011373.pub2
5. Weir MR, Kreutz R. Influence of Renal Function on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy, and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(10):1503–19. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.06.018
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements*. 2013;3(1):1–150. [Available at: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)]
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
10. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Clinical Perspective: Insights From ROCKET AF. *Circulation*. 2016;134(1):37–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890
11. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210

12. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations: Atrial fibrillation and flutter in adults. (CP382). 2016. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. (МКБ-10: I148. КР382). Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedaf.pdf>]
13. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). Available at: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>. 2011.
14. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis and Haemostasis*. 1993;69(3):236–9. PMID: 8470047
15. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Cai Xeta A, Eikelboom J et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–47. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.110.009449
16. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients: Definitions of major bleeding in clinical studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(4):692–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.X
17. Weir MR, Ashton V, Moore KT, Shrivastava S, Peterson ED, Ammann EM. RivaroXaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV-V chronic kidney disease. *American Heart Journal*. 2020;223:3–11. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.01.010
18. Yang F, Hellyer JA, Than C, Ullal AJ, Kaiser DW, Heidenreich PA et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103(11):818–26. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309266
19. Salpagarova Z.K., Andreev D.A., Sychev D.A., Bykova A.A., Syrkin S.A., Suchkova S.A. Anticoagulant therapy control in primary healthcare setting. *Sechenov Medical Journal*. 2016;2(24):8–12. [Russian: Салпагарова З.К., Андреев Д.А., Сычев Д.А., Быкова А.А., Сыркин А.Л., Сучкова С.А. Опыт работы кабинета по контролю антикоагулянтной терапии в клинической практике. *Сеченовский вестник*. 2016;2(24):8–12]

# Краткая инструкция по медицинскому применению препарата КСАРЕЛТО®

**Международное непатентованное наименование:** ривароксабан

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5/10/15/20 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 комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг);
- 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 комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава (для таблеток 10 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых (для таблеток 10 мг);
- профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как застойная сердечная недостаточность, гипертонзия, возраст  $\geq 75$  лет, сахарный диабет, ранее перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака (для таблеток 15/20 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых (для таблеток 15/20 мг).

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата; активное клинически значимое кровотечение; нарушение или состояние, считающееся значимым фактором риска большого кровотечения (например, язва желудочно-кишечного тракта, злокачественные новообразования с высоким риском кровотечения, недавняя травма головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные аномалии развития, сосудистые анев-

ризмы или патология крупных сосудов спинного или головного мозга); сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, такими как нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т.п.), за исключением особых случаев перехода на другой антикоагулянт или когда НФГ вводится в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; лица с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lарр-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы. Дополнительно для таблеток 2,5 мг: сопутствующая антитромбоцитарная терапия ОКС у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия ИБС/ЗПА ацетилсалициловой кислотой у пациентов, перенесших геморрагический или лакунарный инсульт, а также любой инсульт в течение месяца; Дополнительно для таблеток 15/20 мг: – детский и подростковый период до 18 лет (безопасность и эффективность в данной возрастной группе не установлены).

## С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

- При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения.
- При лечении больных с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин.
- Применение Ксарелто® не рекомендуется у больных с клиренсом креатинина  $< 15$  мл/мин.
- При лечении больных с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин), получающих сопутствующее лечение другими препаратами, повышающими концентрацию ривароксабана в плазме крови
- Ксарелто® 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).
- При назначении Ксарелто® пациентам, получающим лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Пациентам, имеющим риск развития язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, следует рассмотреть вопрос о проведении соответствующего профилактического лечения.

- Пациенты, получающие лечение Ксарелто® в сочетании с АСК или Ксарелто® и АСК плюс клопидогрел/ тиклопидин, должны получать длительную терапию НПВС только в случаях, когда польза превышает имеющийся риск кровотечения.
- Ксарелто® не следует использовать для тромбопрофилактики у пациентов, недавно перенесших транскатетерную замену аортального клапана (TAVR).
- При проведении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной) анестезии или спинальной/эпидуральной пункции.
- Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства.

Дополнительно для таблеток 2.5/10 мг: Ксарелто®, так же, как и другие антитромботические препараты, не рекомендуется использовать при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения, а именно с такими состояниями как: врожденные или приобретенные нарушения, связанные с кровотечениями; неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия; другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые могут осложняться кровотечениями (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс); сосудистая ретинопатия; бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

Пациентам, с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром, не рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты прямого действия, включая ривароксабан.

Дополнительно для таблеток 10 мг: Ксарелто® не рекомендуется применять в качестве альтернативы нефракционированного гепарина у пациентов с ТЭЛА и нестабильностью гемодинамики или у которых возможно проведение тромболитика или легочной эмболэктомии.

Дополнительно для таблеток 2.5 мг: Необходимо соблюдать осторожность при назначении Ксарелто® у пациентов с ОКС и ИБС/ЗПА в возрасте 75 лет и старше, получающих Ксарелто® в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем/тиклопидином; с низкой массой тела, получающих Ксарелто® в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем/тиклопидином; ИБС с тяжелой симптоматической сердечной недостаточностью.

#### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Учитывая фармакологический механизм действия Ксарелто®, применение его может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и тяжесть (включая летальный исход) варьируют в зависимости от локализации и степени тяжести или массивности кровотечения и/или анемии. В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (например, носовое, десневое, желудочно-кишечное, из мочеполового тракта включая патологическое вагинальное и усиленное менструальное кровотечение) и анемия часто отмечались при длительном лечении Ксарелто® в сравнении с лечением антагонистами витамина К (АВК).

Риск развития кровотечения может быть повышен у некоторых групп пациентов, например, с неконтролируе-

мой тяжелой артериальной гипертензией и/или получающих сопутствующее лечение препаратами, влияющими на гемостаз. Менструальные кровотечения могут быть более длительными и интенсивными. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, необъяснимой припухлостью, одышкой или необъяснимым шоковым состоянием. В некоторых случаях, вследствие анемии наблюдались симптомы ишемии миокарда такие как боли в груди или стенокардия.

При применении Ксарелто® вследствие тяжелого кровотечения регистрировались и такие известные осложнения как компартмент-синдром и почечная недостаточность в результате гипоперфузии. Поэтому при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты, следует рассматривать возможность кровоизлияния.

*Часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ):* – анемия (включая соответствующие лабораторные параметры); – головокружение, головная боль; – кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву); – артериальная гипотензия, гематома; – носовое кровотечение, кровохарканье; – десневое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и животе, диспепсия, тошнота, запор<sup>А</sup>, диарея, рвота<sup>А</sup>; – зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимозы, кожные и подкожные кровоизлияния; – боли в конечностях<sup>А</sup>; – кровотечение из урогенитального тракта (в том числе гематурия и меноррагия<sup>В</sup>), почечная недостаточность (в том числе повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови)<sup>А</sup>; – лихорадка<sup>А</sup>, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая утомляемость и астению); – повышение уровня трансаминаз; – кровоизлияния после проведенных процедур (в том числе послеоперационная анемия и кровотечение из раны), кровоподтек, выделения из раны<sup>А</sup>.

<sup>А</sup>наблюдались у взрослых пациентов при проведении профилактики ВТЭ после эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов. <sup>В</sup>наблюдались как «очень частые» при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактике их рецидива у женщин в возрасте <55 лет.

**Регистрационный номер:** для таблеток 2,5 мг: РК-ЛС-5№ 020533. Актуальная версия инструкции от 22.12.2020 г.; для таблеток 10 мг: РК-ЛС-№ 014326. Актуальная версия инструкции от 13.05.2020 г.; для таблеток 15/20 мг: РК-ЛС-5№ 019005, РК-ЛС-5№ 019006. Актуальная версия инструкции от 19.06.2020.

**Производитель:** Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению

**Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:**

ТОО «Байер КАЗ», ул. Тимирязева, 42, павильон 15, офис 301, 050057, Алматы, Республика Казахстан; тел: +7 701 715 78 46 (круглосуточно), тел: +7 727 258 80 40, вн. 106 (в рабочие часы), факс: +7 727 258 80 39, e-mail: pv.centralasia@bayer.com.

# Уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от распространенности поражения коронарных артерий



Л.П. Воронина, Э.В. Кесплери, А.Х. Ахминеева,  
О.С. Полунина, Б.Ю. Кузьмичев, Е.А. Полунина  
Астраханский государственный медицинский университет, Россия, Астрахань

**Введение.** Клиническое течение и исход у пациентов с коморбидной патологией имеют ряд особенностей, требующих изучения. Актуальным в данном направлении является изучение биомаркеров, изменение уровней которых отражает выраженность патогенетических изменений и имеет прогностическое значение.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из наиболее часто регистрируемых коморбидных патологий. Это обусловлено общими взаимоотношениями звеньями патогенеза и факторами риска.

**Цель.** Изучить и проанализировать в сравнительном аспекте уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от распространенности поражения коронарных артерий (КА) по данным коронарографии.

**Материалы и методы.** Обследовано 110 пациентов, разделенных на две группы: основная группа – пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ ( $n = 60$ ) и группа сравнения – пациенты с ИМ ( $n = 50$ ). В качестве группы контроля были обследованы соматически здоровые лица ( $n = 30$ ). Определение содержания уровня белка Клото в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Установлено, что у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото статистически значимо ниже, чем в группе контроля и у пациентов с ИМ. Выявлена взаимосвязь уровня белка Клото с показателями липидного профиля как у пациентов с ИМ, так и у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с большей силой взаимосвязей у пациентов с коморбидной патологией. Установлено, что в группе пациентов с коморбидной патологией у лиц с однососудистым, двухсосудистым, трехсосудистым и более поражением КА уровень Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ИМ с соответствующим количеством пораженных КА.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о перспективности и необходимости дальнейшего изучения патогенетической роли уровня белка Клото у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, белок Клото, коморбидная патология, коронарография.

Для цитирования: Воронина Л.П., Кесплери Э.В., Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Кузьмичев Б.Ю., Полунина Е.А. Уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от распространенности поражения коронарных артерий. Медицинский совет. 2021;(14):54–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-54-60>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Klotho protein level in patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease in relation to the number of stenosis**

Lyudmila P. Voronina, Elina V. Kespleri, kespleri.elina@mail.ru, Aziza Kh. Akhmineeva, Olga S. Polunina, Bogdan Yu. Kuzmichev, Ekaterina A. Polunina

Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

**Introduction.** The clinical course and outcome in patients with comorbid pathology has a number of features that require further investigation. The investigation of biomarkers is important in this area as any change in their levels reflects the severity of pathogenetic changes and has prognostic value. Cardiovascular disease (CVD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are one of the most frequently reported comorbid pathologies. This is due to a large number

of common interrelated links of pathogenesis and risk factors. The aim of the study. To study and analyze, in a comparative aspect, the level of Klotho protein in patients with MI and patients with MI and COPD, in relation to the number of stenosis of coronary arteries (CA) according to coronary angiography. **Materials and methods.** 110 patients were examined, divided into two groups: the main group – patients with MI on the background of COPD ( $n = 60$ ) and the comparison group – patients with MI ( $n = 50$ ). Somatically healthy individuals ( $n = 30$ ) were examined as a control group. Determination of Klotho protein level in plasma samples was carried out by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** It was found that in patients with MI and COPD, the level of Klotho protein was statistically significantly lower than in the control group and in patients with MI. The relationship between the Klotho protein level and lipid profile parameters was revealed in both patients with MI and patients with MI and COPD, with a greater strength of relationships in patients with comorbid pathology. It was also found that in the group of patients with comorbid pathology in individuals with lesions of one, two, three or more CA, the Klotho level was statistically significantly lower than in patients with MI with the corresponding number of affected CA. **Conclusions.** The results obtained prove the promise and the need for further study of the pathogenetic role of the Klotho protein level in patients with comorbid pathology.

**Keywords:** myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, Klotho protein, comorbid pathology, coronary angiography.

For citation: Voronina L.P., Kespler E.V., Akhmineeva A.Kh., Polunina O.S., Kuzmichev B.Yu., Polunina E.A. Klotho protein level in patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease in relation to the number of stenosis.

Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2021;(14):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-54-60>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

### Введение

В последние годы внимание ученых и клиницистов привлекает изучение уровня белка Клото у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в частности с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1–4]. Такой интерес в первую очередь обусловлен наличием взаимосвязей между уровнем данного белка и ведущими звеньями патогенеза, а также факторами риска ИБС [5–7]. Так, установлено, что низкий уровень белка Клото может служить ранним предиктором развития атеросклероза, он взаимосвязан с более высоким сердечно-сосудистым риском и развитием эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС. С другой стороны, существует предположение, что «истощение» уровня белка Клото может способствовать прооксидантному, провоспалительному эффекту и проапоптотической активности в кардиомиоцитах [8–10].

Ввиду наличия широкого ряда общих взаимоотягощающих звеньев патогенеза и факторов риска наиболее часто регистрируемой коморбидной патологией у пациентов с ИБС является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [11–14]. Высокая распространенность данной коморбидной патологии также обусловлена множественными внелегочными проявлениями и системным воспалением, сопровождающими ХОБЛ, которые, в свою очередь, могут служить плацдармом для развития ИБС [15–17].

По результатам анализа литературы, изучение роли белка Клото в

патогенезе ХОБЛ является перспективным [18–20]. Так, к настоящему времени уже доказано, что белок Клото экспрессируется в эпителиальных клетках бронхов человека, а уменьшение его экспрессии, по мнению Wei Gao et al., снижает защиту легких человека от окислительного стресса и хронического повреждения воспалением, таким образом, ускоряя развитие и прогрессирование ХОБЛ [21]. По данным других исследований, уровень белка Клото коррелирует с показателями функции внешнего дыхания при ХОБЛ [22, 23]. При этом в современной литературе не представлено исследований, посвященных изучению уровня белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Цель исследования: изучить и проанализировать в сравнительном аспекте уровень белка Клото у пациентов с ИМ и с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от распространенности поражения коронарных артерий (КА) по данным коронарографии.

### Материалы и методы

Всего в рамках исследования было обследовано 110 пациентов, разделенных на две группы: основная группа – пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ ( $n = 60$ ) и группа сравнения – пациенты с ИМ ( $n = 50$ ). Все пациенты с ИМ проходили лечение в региональном сосудистом центре ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница». Верификация диагноза и лечение пациентов проводились согласно современным клиническим рекомендациям.

Критериями включения в исследование служили: наличие у пациентов документированного ИМ, подтвержденного результатами электрокардиографии и сывороточными маркерами некроза; верифицированная на догоспитальном этапе ХОБЛ, возраст обследуемых до 60 лет. Критериями исключения были: наличие острого ИМ, который явился осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования; ХОБЛ крайне тяжелой степени тяжести; терминальная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин); неконтролируемая артериальная гипертензия; гипокалиемия; наличие любого хронического заболевания в стадии обострения; онкопатология.

Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Проведение клинического исследования было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (от 15.11.2018, протокол № 9). От всех обследуемых лиц было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В качестве группы контроля были обследованы соматически здоровые лица ( $n = 30$ ). Группа контроля была сопоставима по возрасту и полу с обследуемыми пациентами.

Селективная коронарография проводилась в условиях рентгено-операционной, оборудованной рентгеноангиографической установкой «IntegrisAllura FD 20» (фирма Philips). Определение содержания уровня белка Клото (нг/мл) в образцах плаз-

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых пациентов

Показатель	Группа пациентов с ИМ, n = 50	Группа пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, n = 60
Возраст, лет	54 [46; 59]	57 [48; 59] P = 0,209
Индекс курения, пачка/лет	8,1 [6,4; 9,8]	34,7 [19,9; 41,1] p < 0,001
Длительность ХОБЛ, лет	-	25 [8; 28]
Степень бронхообструкции по GOLD, n	-	
II степень (ОФВ1 50–79 %)		22 (37 %)
III степень (ОФВ1 30–49 %)		38 (63 %)
Длительность ИБС, лет	11 [4; 14]	10 [3; 12] p = 0,106

Примечание: p – по сравнению с пациентами с ИМ.

мы осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы «Klotho (KL)» (Uscn Life Science Inc. Wuhan. Каталожный номер № E97757Hu) согласно прилагаемой инструкции.

Обработка данных проводилась в программе STATISTICA версия 12.0. Для осуществления статистического анализа применялись непараметрические критерии в связи с распределением данных, отличных от нормальных. Данные представлены в виде медианы и интерпроцентильных размахов, Me [5; 95]. При проведении межгрупповых сравнений в 3 и более группах использовался критерий Краскела–Уоллиса, при выявлении статистической значимости для проведения апостериорных сравнений использовался критерий U Манна–Уитни. С целью установления корреляционных связей применялся коэффициент корреляции Спирмена (r). Для расчета уровня статистической значимости (p) в 3 и более исследуемых группах применяли формулу  $p = 1 - 0,95^{1/n}$ , где n – количество проводимых сравнений.

### Результаты и обсуждение

В начале исследования мы предприняли попытку изучить и проанализировать уровень белка Клото в обследуемых группах. Было установлено, что у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото составил 0,3 [0,17; 0,45] нг/мл, что было статистически значимо ниже показателей как в группе контроля (p < 0,001), так и у пациентов с ИМ (p < 0,001), где уровень изучаемого биомаркера составил 0,86 [0,79; 0,98] нг/мл и 0,53 [0,41; 0,67] соответственно. Уровень белка Клото в группе пациентов с ИМ

был статистически значимо меньше, чем в группе контроля (p < 0,001). При межгрупповом сравнении данных с использованием критерия Краскела–Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемого показателя в группах исследования –  $\chi^2 = 41,75$ ; df = 2; p < 0,0001, уровень статистической значимости p = 0,017. Причем самый низкий уровень белка Клото регистрировался у пациентов с коморбидной патологией в форме ИМ на фоне ХОБЛ.

Так как в основе атеросклеротического повреждения артерий лежит дислипидемия, далее в нашем исследовании мы изучили и проанализировали показатели липидного профиля (уровень общего холестерина (ХС), уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), уровень липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), индекс атерогенности) в обследуемых группах. Полученные данные представлены в табл. 2.

По результатам корреляционного анализа нами было выявлено наличие статистически значимых взаимосвязей разной силы между уровнем белка Клото и показателями липидного профиля у обследуемых пациентов (табл. 3).

Стоит отметить, что сила выявленных взаимосвязей была больше в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с пациентами с ИМ. В ранее проведенных исследованиях других авторов также были получены результаты, свидетельствующие о возможности рассматривать уровень белка Клото как предиктор атеросклероза, а также о наличии взаимосвязей между показателями

липидного профиля и уровнем белка Клото у пациентов с ССЗ [24, 25].

При этом по результатам нашего исследования более выраженные патологические изменения в значениях показателей липидного профиля наблюдались в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. По данным ряда исследований, изменение липидного профиля у пациентов с ХОБЛ может быть обусловлено патологическим воздействием на сосудистый эндотелий табакокурения – главного фактора риска развития ХОБЛ. Доказано, что компоненты табачного дыма запускают нарушение липидного спектра крови с формированием атеросклеротической бляшки. Также причинами развития дислипидемии у пациентов с ХОБЛ могут служить системное воспаление и оксидативный стресс [26–29].

И на последнем этапе исследования мы изучили и проанализировали уровень белка в зависимости от распространенности поражения КА. Как видно из данных, представленных в табл. 4, как у пациентов с ИМ, так и у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото с трехсосудистым и более поражением КА был статистически значимо ниже, чем у пациентов с двухсосудистым и однососудистым поражением КА, а у пациентов с двухсосудистым поражением КА – статистически значимо меньше, чем у пациентов с однососудистым поражением КА.

При этом в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ у лиц с однососудистым, двухсосудистым, трехсосудистым и более поражением КА уровень Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ИМ с соответствующим количеством пораженных КА.

Таблица 2. Показатели липидного профиля в исследуемых группах госпитального периода

Показатель липидного профиля	Соматически здоровые лица n = 30	Пациенты с ИМ, n = 50	Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ, n = 60	Критерий Краскела- Уоллиса
Общий ХС, ммоль/л	4,43 [3,7; 4,9]	6,7 [6,0; 7,6] p1 < 0,001	7,8 [7,0; 8,2] p1 < 0,001 p2 < 0,001	$\chi^2 = 128,61$ ; df = 2; p < 0,0001
ЛПНП, ммоль/л	2,27 [1,89; 2,5]	2,85 [2,31; 3,1] p1 < 0,001	3 [2,81; 3,3] p1 < 0,001 p2 < 0,001	$\chi^2 = 24,54$ ; df = 2; p < 0,0001
ЛПВП, ммоль/л	2,69 [2,62; 2,72]	1,48 [1,32; 1,9] p1 < 0,001	1,28 [1,12; 1,4] p1 < 0,001 p2 < 0,001	$\chi^2 = 97,78$ ; df = 2; p < 0,0001
ЛПОНП, ммоль/л	0,58 [0,48; 0,78]	1,59 [1,1; 1,99] p1 < 0,001	1,98 [1,28; 2,3] p1 < 0,001 p2 < 0,001	$\chi^2 = 61,83$ ; df = 2; p < 0,0001
Индекс атерогенности	2,48 [1,9; 2,8]	4,78 [3,5; 5,8] p1 < 0,001	5,21 [3,9; 6,5] p1 < 0,001 p2 < 0,001	$\chi^2 = 67,37$ ; df = 2; p < 0,0001

Примечания: p1 – по сравнению с группой контроля с соответствующим показателем липидного профиля в соответствующей группе; p2 – по сравнению с пациентами с ИМ с соответствующим показателем липидного профиля в соответствующей группе. Рассчитанный уровень статистической значимости p = 0,01.

Таблица 3. Взаимосвязи между уровнем белка Клото и показателями липидного профиля у обследуемых пациентов

Показатель липидного профиля	Пациенты с ИМ, n = 50	Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ, n = 60
Общий ХС	r = -0,85, p*	r = -0,90, p*
ЛПНП	r = -0,89, p*	r = -0,93, p*
ЛПВП	r = 0,78, p*	r = 0,83, p*
ЛПОНП	r = -0,81, p*	r = -0,87, p*
Индекс атерогенности	r = -0,91, p*	r = -0,95, p*

Примечание: r – коэффициент корреляции, p – уровень статистической значимости коэффициентов корреляции, \* p < 0,001.

Таблица 4. Уровень белка Клото (нг/мл) в зависимости от распространенности поражения КА у обследуемых пациентов

Пораженные КА	Пациенты с ИМ, n = 50	Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ, n = 60
Однососудистое	0,54 [0,48; 0,67]	0,39 [0,28; 0,45] p3 < 0,001
Двухсосудистое	0,50 [0,45; 0,55] p1 < 0,001	0,30 [0,21; 0,40] p1 = 0,002 p3 < 0,001
Трехсосудистое и более	0,45 [0,41; 0,51] p1 < 0,001 p2 = 0,006	0,24 [0,17; 0,31] p1 < 0,001 p2 = 0,002 p3 < 0,001

Примечания: p1 – по сравнению с пациентами с однососудистым поражением в соответствующих группах; p2 – по сравнению с пациентами с двухсосудистым поражением в соответствующих группах; p3 – по сравнению с пациентами с ИМ с соответствующим количеством пораженных коронарных артерий. При проведении межгрупповых сравнений с использованием критерия Краскела-Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемого показателя в группах исследования ( $\chi^2 = 97,20$ ; df = 5; p < 0,0001). Рассчитанный уровень статистической значимости p = 0,006.

### Заключение

В результате проведенного нами исследования установлено следующее:

- уровень белка Клото имеет взаимосвязи с показателями липидного профиля (уровень ХС, уровень ЛПНП, уровень ЛПВП, уровень ЛПОНП, индекс атерогенности) у пациентов как с ИМ, так и с ИМ на фоне ХОБЛ. Большая сила взаимосвязей выявлена у пациентов с коморбидной патологией;
- уровень белка Клото имеет статистически значимые различия как у пациентов с ИМ, так и с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от количества пораженных коронарных артерий. В группе пациентов с коморбидной патологией у лиц с однососудистым, двухсосудистым, трехсосудистым и более поражением КА уровень Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ИМ с соответствующим количеством пораженных КА.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности и необходимости дальнейшего изучения патогенетической роли уровня белка Клото у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью, а именно у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2021;(14):54-60

# Опыт применения Зобон в лечении постменопаузного остеопороза



Г.Х. Габдулина,<sup>1</sup> А.Г. Токарев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

<sup>2</sup>Городской ревматологический центр, г. Алматы

**Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышению хрупкости костей и высокому риску их переломов [1]. Наиболее частые локализации остеопорозных переломов – это позвонки (компрессионные переломы), проксимальные отделы плечевой и бедренной костей, дистальный отдел предплечья. Показано, что при постменопаузном ОП для женщины в возрасте 50 лет и старше риск перелома позвоночника, шейки бедра, костей запястья, а также любого из трех участков скелета составляет соответственно 15,5, 17,5, 16,0 и 39,7 % [2].**

Механизм развития постменопаузного ОП напрямую связан с дефицитом эстрогенов и участием иммунных механизмов в регуляции остеокластогенеза. В многочисленных исследованиях продемонстрирована лидирующая роль в регуляции функции остеокластов макрофагального колониестимулирующего фактора и лиганда – активатора рецептора ядерного фактора кВ (RANKL). Определена прямая взаимосвязь между дефицитом эстрогенов, стимуляцией активности RANKL и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α) [3].

В последние годы установлена патогенетическая роль IL-7 в инициации остеокластогенеза, пусковым фактором в увеличении продукции которого также выступает дефицит эстрогенов. Являясь фактором роста гемопоэтических клеток, этот цитокин стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов в тимусе и костном мозге. Повышению активности Т-лимфоцитов способствует также снижение синтеза трансформирующего фактора роста фибробластов β, который формируется на фоне дефицита эстрогенов. Следстви-

ем цитокинового дисбаланса, активации Т-лимфоцитов является дефицит остеопротегина. Известно, что последний обеспечивает баланс костеобразования и ее резорбции, а его функциональная недостаточность приводит к пролиферации остеокластов, и, следовательно, к нарушению микроархитектоники кости и снижению ее прочности [1].

Лекарственными препаратами первого ряда в лечении ОП являются бисфосфонаты (БФ), обладающие антирезорбтивными свойствами. Основной клеткой-мишенью для БФ выступает остеокласт. Попадая в клетку путем эндоцитоза, БФ сначала находятся во внутриклеточных везикулах, затем поступают в цитозоль и пероксисомы, где реализуют свое биохимическое действие, связываясь с фарнезилпирофосфатсинтазой, которая блокирует синтез фарнезилдифосфата, необходимого для образования геранилгеранилпирофосфата, что приводит к гибели остеокласта [4].

В лечении постменопаузного ОП используются следующие азотсодержащие БФ: алендроновая кислота, ризедронат в виде табле-

ток (кратность приема 1 р/нед.), ибандроновая кислота, доступная в виде таблеток (кратность приема 1 р/мес.) и раствора для внутривенного введения (кратность 1 раз в 3 мес.) и золедроновая кислота для внутривенного введения (кратность 1 р/год).

При неэффективности пероральных БФ, при противопоказаниях к их приему, например, при патологии желудочно-кишечного тракта, при невозможности находиться в вертикальном положении 30-60 минут, при низкой комплаентности, а также при желании самого пациента назначается парентеральная форма БФ: ибандроновая кислота или золедроновая кислота.

Парентеральная форма БФ назначается сразу же у пациента с высоким риском остеопорозных переломов: наличие перелома (-ов) позвонка, проксимального отдела бедренной кости, два и более перелома костей периферического скелета при любой МПК и любой величине FRAX или любой перелом при Т-критерии  $\leq -2,5$  SD или 10-летнем риске основных остеопорозных переломов по FRAX не менее 30 % [5].

Результатами лечения пациентов с ОП должны быть профилактика первичных и повторных переломов кости, стабилизация или увеличение костной массы, улучшение качества жизни. Увеличение комплаентности в лечении таких пациентов можно обеспечить использованием безопасного способа приема препарата, максимальным снижением нежелательных эффектов и стоимости, а также удобством приема препарата.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность лекарственного препарата – внутривенного БФ – Зобон для лечения постменопаузного ОП.

### Материал и методы

В исследование эффективности дженерика золедроновой кислоты – Зобон (5 мг/100 мл) – были включены 20 пациентов (женщины) в возрасте от 46 до 76 лет (в среднем  $62 \pm 4,1$  года) с диагнозом тяжелый постменопаузный остеопороз. Результаты лечения были прослежены на протяжении 12 месяцев после внутривенной инъекции Зобона.

В качестве конечных точек мы определили уменьшение боли в спине, снижение уровня  $\beta$  – crosslaps за 90 дней на 30 %, увеличение минеральной плотности кости (МПК) – г/кв см.

В исследование не включались пациенты, у которых уже проводилась терапия каким-либо антиостеопоротическим препаратом (кроме кальция и витамина D) в течение 6 месяцев, предшествующих первому введению золедроновой кислоты, одновременное применение препарата в других дозировках или по другим показаниям кроме ОП (онкологическая патология), тяжелые сопутствующие заболевания и состояния, которые могли повлиять на результаты лечения.

Эффективность и безопасность лекарственного препарата Зобон оценивалась по следующим параметрам:

1. боль в спине до начала исследования и через 6 и 12 месяцев – по визуальной ана-

логовой шкале (ВАШ) – от 0 до 100 мм;

2. МПК до начала исследования и через 12 месяцев по данным двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии (DEXXUM T, Южная Корея) в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости;
3. маркер костной резорбции  $\beta$ -crosslaps до начала исследования и через 90 дней;
4. частота развития первичной гриппоподобной реакции на введение Зобона.

До начала терапии всем пациентам определялись уровни общего кальция и витамина D.

За неделю до введения Зобона и на протяжении всего периода исследования пациентам рекомендовали принимать комбинированный препарат кальция и витамина D3 из расчета не менее 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина D3 в сутки.

В случае недостаточности или дефицита витамина D3 (недостаточность – меньше 30 нг/мл, дефицит – меньше 20 нг/мл) в плазме крови пациенту назначался препарат Холекальциферол 50 000 МЕ по 1 таблетке один раз в неделю и Зобон вводили на 3-4 неделе приема Холекальциферола.

Всем пациентам проводилась рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в положении лежа на левом боку для выявления компрессионных переломов тел позвонков. Степень компрессионного перелома позвонка оценивалась по полуколичественной классификации Genant [6].

Для определения порога вмешательства препаратом Зобон был рассчитан абсолютный риск основных остеопорозных переломов по методике FRAX (fracture risk assessment tool). Алгоритм FRAX применяется к женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 40 лет для определения вероятности возникновения переломов костей на протяжении 10 ближайших лет жизни на основании оценки ряда показателей, выяс-

няемых при опросе и обследовании больных системным ОП. Результатами подсчета являются 10-летняя вероятность возникновения основных остеопорозных переломов (клинически значимых переломов позвоночника, переломов дистального отдела лучевой кости, а также проксимальных отделов бедренной или плечевой костей), кроме того, и отдельно – вероятность получения самого тяжелого перелома – перелома проксимального отдела бедренной кости.

На сегодняшний день модель FRAX разработана и для Республики Казахстан на основе результатов популяционных исследований и позволяет производить расчеты с использованием казахстанской базы [7].

### Результаты и обсуждение

В исследуемой группе на протяжении 12 месяцев проводилась оценка эффективности препарата Зобон.

У всех пациентов уровень общего кальция в сыворотке крови был в пределах нормы.

Витамин D был снижен у 14 человек: недостаточность имели 8 пациентов, дефицит – 6, из них – глубокий дефицит витамина D (менее 10 нг/мл) – 2. Пациентам с недостаточностью витамина D инъекцию Зобона сделали через неделю после начала Холекальциферола 50 000 МЕ, с дефицитом – через 2 недели после начала Холекальциферола 50 000 МЕ, с глубоким дефицитом – через 4 недели начала Холекальциферола 50 000 МЕ.

Мы наблюдали постепенное уменьшение боли в поясничном отделе позвоночника, наиболее значимое к 12 месяцу наблюдения (рис. 1) – более чем на 50 %.

Через год после внутривенного введения Зобона средний прирост МПК (рис. 2) в поясничном отделе позвоночника по сравнению с исходным показателем вырос в среднем на 4,12 %, в проксимальном отделе бедренной кости – на 2,54 %, в шейке бедра – на 2,19 %. При этом контрольная рентгенография выявила повторный ком-

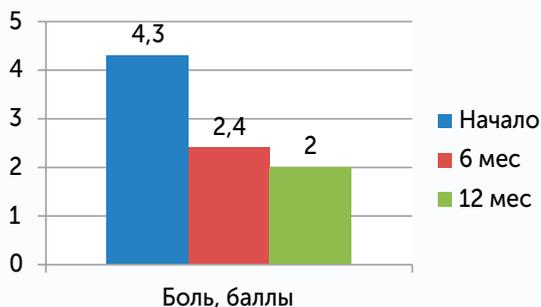


Рисунок 1. Динамика боли в спине

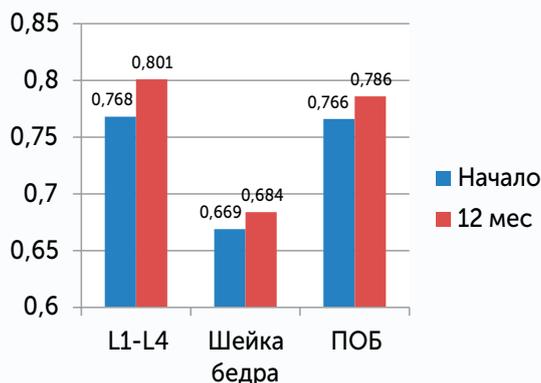


Рисунок 2. Динамика МПК в г/кв см



Рисунок 3. Динамика  $\beta$ -crosslaps

прессионный перелом тела одного грудного позвонка у 1 из 20 пациентов.

Через три месяца после введения Зобона было зафиксировано значимое снижение уровня важного маркера костной резорбции  $\beta$ -crosslaps (рис. 3) в среднем на 36,9 %. Этот маркер является продуктом деградации коллагена первого типа, составляющего более 90 % органического матрикса кости. При увеличенной костной резорбции, что нередко наблюдается при ОП, скорость деградации коллагена первого типа возрастает, что приводит к увеличению содержания его фрагментов в сыворотке крови. Он специфичен только для костной ткани, не подвергается дальнейшему катаболизму и нормализуется на фоне антирезорбтивной терапии, подтверждая ее действенность. Определение уровня  $\beta$ -crosslaps используют при диагностике и контроле эффективности терапии ОП.

Достаточно частым побочным эффектом при введении препаратов золендроновой кислоты являются т.н. гриппоподобные реакции, приводящие к подъему температуры тела, общему недомоганию, миалгиям и

артралгиям. С целью профилактики данного состояния всем пациенткам, включенным в исследование, назначали парацетамол в таблетках 1000 мг/сут за день до инфузии и два дня после введения Зобона, а также рекомендовали адекватную гидратацию. Тем не менее у 7 (35 %) пациентов было гриппоподобное состояние разной степени выраженности на протяжении от одного до трех дней после инъекции препарата. У 3 пациентов в течение года были судороги на фоне гипокальциемии.

### Заключение

Проведенное исследование показало терапевтическую эффективность и безопасность применения дженерика золендроновой кислоты – Зобон. Положительное влияние на МПК и способность предотвращать возникновение повторных малотравматичных компрессионных переломов тел позвонков через год наблюдения, значительное снижение скорости костной резорбции позволяют рекомендовать препарат Зобон в качестве эффективного средства для лечения постменопаузного ОП.

### Список литературы:

1. Мазуров В.И., ред. Клиническая ревматология. М.: Е-НОТО; 2021.
2. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. Остеопороз: современное состояние проблемы. Терапевтический архив. 2017;89(5):90–97.
3. Li L., Wang Z. Ovarian aging and osteoporosis. Adv Exp Med Biol. 2018;1086:199–215. DOI: 10.1007/978-981-13-1117-8\_13
4. Lewiecki E.M., Babbitt A.M., Piziaket V.K. et al. Adherence to and gastrointestinal tolerability of monthly oral or quarterly intravenous ibandronate therapy in women with previous intolerance to oral bisphosphonates: a 12-month, open-label, prospective evaluation. Clin Therapeutics. 2008;30(4):605–621. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.04.009.
5. Мазуров В.И., Лесняк О.М., Белова К.Ю., Ершова О.Б., Зоткин Е.Г., Марченкова Л.А., Кочиш А.Ю., Рожинская Л.Я., Скрипникова И.А. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция Экспертного совета Российской ассоциации по остеопорозу. Профилактическая медицина. 2019;22(1):57–65. <https://doi.org/10.17116/profmed20192201157>
6. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., ред. Остеопороз: Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР Медиа; 2009.
7. Lesnyak O., Zakroyeva A., Babalyan V., Cazac V., Gabdulina G. et al. FRAX-based intervention thresholds in eight Eurasian countries: Armenia, Belarus, Georgia, Kazakhstan, the Kyrgyz Republic, Moldova, the Russian Federation, and Uzbekistan/ Arch Osteoporos 16, 87 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11657-021-00962-1>.

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зобон (Листок-вкладыш)



## УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан»  
от 17.11.2020 г.  
№N03394

## Торговое наименование

Зобон

## Международное непатентованное название

Золедроновая кислота

## Лекарственная форма, дозировка

Раствор для инфузий, 5 мг/100мл

## Показания к применению

- лечение остеопороза
  - у женщин в период постменопаузы
  - у взрослых мужчин
  - при повышенном риске переломов, включая пациентов с недавними переломами проксимального отдела бедренной кости
- лечение остеопороза, связанное с длительной системной терапией глюкокортикоидными
  - у женщин в период постменопаузы
  - у взрослых мужчин
  - при повышенном риске переломов
- лечение болезни Педжета у взрослых

## ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата и другим бисфосфонатам
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <35 мл/мин)
- гипокальциемия
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст

### Необходимые меры предосторожности при применении

#### Нарушение функции почек

Препарат Зобон противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <35 мл/мин) вследствие повышенного риска развития почечной недостаточности у этой группы пациентов.

Нарушение функции почек при введении препарата Зобон наблюдалось у пациентов с нарушением функции почек в анамнезе или с другими факторами риска, включая одновременное применение нефротоксических препаратов, диуретиков, а также с дегидратацией, возникшей после введения препарата Зобон. Нарушение функции почек наблюдалось у пациентов после однократного введения препарата. При назначении препарата Зобон почечная недостаточность, требующая проведения диализа или с летальным исходом, редко возникала у пациентов с существующим нарушением функции почек или с любыми факторами риска, перечисленными выше. Для уменьшения риска развития нежелательных реакций со стороны почек необходимо учитывать следующее:

- клиренс креатинина следует рассчитывать, основываясь на фактической массе тела, перед приемом каждой дозы препарата Зобон (по формуле Кокрофта-Голта).
- переходящее увеличение уровня креатинина в сыворотке крови может быть более значительным у пациентов с имеющимся нарушением функции почек.
- рекомендуется мониторинг уровня креатинина в сыворотке крови у пациентов, находящихся в группе риска.
- препарат следует применять с осторожностью, если одновременно используются

другие препараты, влияющие на функцию почек.

- перед применением препарата Зобон должна быть обеспечена надлежащая гидратация пациентов, особенно пожилых пациентов и пациентов, получающих диуретические средства.
- разовая доза препарата не должна превышать 5 мг и продолжительность инфузии должна быть, как минимум, 15 минут.

### Гипокальциемия

При наличии гипокальциемии перед началом применения препарата Зобон необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Также следует провести терапию других имеющихся нарушений минерального обмена (например, гипопаратиреоз или снижение всасывания кальция в кишечнике) и обеспечить регулярное наблюдение пациентов с гипокальциемией.

Костная болезнь Педжета характеризуется повышенной активностью обмена костной ткани. Вследствие быстрого наступления эффекта в отношении костного обмена после применения препарата Зобон в течение первых 10 дней после инфузии может развиваться переходящая гипокальциемия. В связи с применением препарата Зобон рекомендуется адекватное потребление кальция и витамина D. Кроме того, пациентам с болезнью Педжета настоятельно рекомендуется назначить дозу кальция, соответствующую, как минимум, 500 мг элементарного кальция два раза в день в течение, по крайней мере, 10 дней после введения препарата.

Пациенты должны быть проинформированы о симптомах гипокальциемии и получать надлежащий клинический мониторинг в период риска. Перед инфузией препарата Зобон у пациентов с болезнью Педжета рекомендуется измерение уровня кальция в сыворотке.

У пациентов, применяющих бисфосфонаты, включая золедроновую кислоту, в редких случаях сообщалось о возникновении тяжелой и периодически приводящей к потере трудоспособности боли в костях, суставах и/или мышцах.

### Остеонекроз челюсти

О случаях остеонекроза челюсти сообщалось при постмаркетинговом наблюдении у пациентов, принимавших препарат Зобон для лечения остеопороза.

Начало лечения или новый курс лечения следует отложить у больных с незаживающими открытыми ранами мягких тканей полости рта.

Профилактический зубной осмотр и индивидуальная оценка соотношения польза/риска рекомендуется перед лечением препаратом Зобон у пациентов с сопутствующими факторами риска. Необходимо учитывать следующие факторы при оценке риска развития остеонекроза челюсти у пациентов:

- потенциал лекарственного средства, ингибирующего костную резорбцию (более высокий риск для сильнодействующих препаратов), путь введения (более высокий риск при парентеральном введении) и кумулятивную дозу костно-резорбиционной терапии.
- рак, сопутствующие патологические состояния (например, анемия, коагулопатии, инфекции), курение.
- отсутствующее лечение: кортикостероиды, химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза, лучевая терапия головы и шеи.
- несоблюдение гигиены полости рта, па-

родонтозы, плохо прилегающие протезы, предшествующие заболевания полости рта, инвазивные стоматологические процедуры, например удаление зубов.

Все пациенты должны соблюдать гигиену полости рта, провести осмотр стоматолога, и немедленно сообщать о любых возникших изменениях в полости рта таких как, зубная подвижность, боли или отек, незаживление язв во время лечения золедроновой кислотой. Во время лечения стоматологические процедуры должны выполняться с осторожностью и их следует избегать в период, близкий к началу лечения золедроновой кислотой.

План ведения пациентов, у которых развился остеонекроз челюсти, должен проводиться в сотрудничестве с лечащим врачом и стоматологом или челюстно-лицевым хирургом с опытом работы с остеонекрозами челюсти. Необходимо рассмотреть временное прекращение лечения золедроновой кислотой, только если состояние не разрешится и факторы риска не уменьшатся.

### Остеонекроз наружного слухового прохода

Зарегистрированы случаи развития остеонекроза наружного слухового прохода при лечении бисфосфонатами, которые наблюдались, в основном, при длительной терапии. Возможными факторами риска развития остеонекроза наружного слухового прохода являются применение глюкокортикоидных препаратов, химиотерапия и/или местные факторы риска как инфекции или травма. Необходимо помнить о возможности развития остеонекроза наружного слухового прохода у пациентов, получающих бисфосфонаты, с симптомами хронической инфекции уха.

### Атипичные переломы бедренной кости

Сообщалось об атипичных подвертельных и диафизарных переломах бедренной кости на фоне терапии бисфосфонатами, преимущественно у пациентов, получавших длительное лечение по поводу остеопороза. Эти поперечные или короткие косые переломы могут возникать в любом месте по всей длине бедренной кости, от участка ниже малого вертела до участка выше надмыщелкового возвышения. Такие переломы возникают после минимальной травмы или вообще без нее, а у некоторых пациентов боль в области бедра или паховой области, которая часто сопровождается рентгенологическими признаками стрессового перелома, появляется за недели или месяцы до выявления полного перелома бедренной кости. Нередко переломы являются двусторонними; поэтому у пациентов, получающих лечение бисфосфонатами и у которых подтвержден диафизарный перелом бедренной кости, необходимо также обследовать другое бедро. Имеются сообщения о плохом заживлении таких переломов.

У пациентов с подозрением на атипичные переломы бедра следует рассмотреть прекращение терапии препаратом Зобон на основании индивидуальной оценки соотношения риска и пользы. Во время терапии препаратом Зобон следует рекомендовать пациентам сообщать о любых болях в бедре, тазобедренном суставе или паховой области, всех пациентов с такими симптомами следует обследовать на наличие возможного перелома бедренной кости.

### Общие

Частота возникновения симптомов, появляющихся в течение первых трех дней после применения препарата Зобон, может быть снижена при применении парацетамола или ибупрофена после применения препарата Зобон.

Препарат Зобон содержит то же действующее вещество (золедроновую кислоту), что и препарат Зомета<sup>®</sup>, который применяется для лечения онкологических заболеваний, поэтому пациентам, которые лечатся препаратом Зомета<sup>®</sup>, не назначают препарат Зобон.

Настоящий лекарственный препарат содержит меньше 1 ммоль натрия (23 мг) на флакон 100 мл препарата Зобон, т.е. практически «безнатриевый».

#### Острые реакции

Наблюдались острые фазовые реакции (APR) или симптомы после введения дозы, такие как лихорадка, миалгия, гриппоподобные симптомы, артралгия и головная боль, большинство из которых возникали в течение 3-х дней после введения препарата, которые могут быть серьезными или продолжительными. Частоту появления симптомов после введения дозы можно уменьшить путем приема парацетамола или ибупрофена, сразу после применения препарата. Также рекомендуется отложить лечение, если пациент клинически нестабилен из-за острого заболевания, и APR может быть проблематичным.

#### Специальные предупреждения

##### *Во время беременности или лактации*

Препарат Зобон не рекомендуется женщинам детородного возраста.

Применение препарата Зобон противопоказано во время беременности.

Применение препарата Зобон противопоказано женщинам в период грудного вскармливания.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Нежелательные реакции, такие как головокружение, могут влиять на способность управлять транспортным средством или механизмами.

#### Рекомендации по применению

##### **Режим дозирования**

##### **Дозировка**

Перед применением препарата Зобон должна быть обеспечена надлежащая гидратация пациентов. Это особенно важно для пожилых пациентов (в возрасте  $\geq 65$  лет) и для пациентов, получающих терапию с применением диуретических средств. В связи с применением препарата Зобон рекомендуется адекватное потребление кальция и витамина D.

##### **Частота применения с указанием времени приема**

##### **Остеопороз**

Для лечения остеопороза в постменопаузном периоде, остеопороза у мужчин и лечения остеопороза, связанного с длительной системной терапией глюкокортикостероидами, рекомендуемая доза препарата Зобон составляет 5 мг в виде однократной внутривенной инфузии, применяемой один раз в год.

Оптимальная продолжительность терапии бисфосфонатами при остеопорозе не установлена. Необходимость продолжительного лечения должна периодически оцениваться отдельно для каждого пациента, исходя из соотношения польза/риск при применении препарата Зобон особенно через 5 и более лет применения.

У пациентов с недавним переломом проксимального отдела бедренной кости рекомендуется назначать инфузию препарата Зобон, как минимум, через две недели после операции. У пациентов с недавним переломом проксимального отдела бедренной кости до первой инфузии препарата Зобон рекомендуется прием витамина D в дозе от 50 000 до 125 000 МЕ перорально или внутримышечно.

##### **Болезнь Педжета**

Для лечения болезни Педжета золедроновую кислоту могут назначать только врачи, имеющие опыт в лечении болезни кости Педжета. Рекомендуемая доза составляет одна внутривенная инфузия 5 мг препарата Зобон.

Данные о повторном лечении препаратом: после начального лечения болезни Педжета препаратом Зобон наблюдается длительный период ремиссии, в среднем равный 7,7 лет. Повторное лечение пациентов с рецидивом заболевания

состоит в дополнительной внутривенной инфузии препарата Зобон с интервалом через 1 год и более от начала лечения. Существуют ограниченные данные о повторном лечении болезни Педжета.

Пациентам с болезнью Педжета необходимо обеспечить адекватное применение витамина D и кальция в суточных дозах (не менее 500 мг элементарного кальция), в течение 10 суток после введения препарата Зобон.

Время инфузии должно составлять не менее 15 минут. Инфузию проводят при условии адекватной гидратации пациента. Это особенно важно для пациентов пожилого возраста и пациентов, получающих диуретики.

Зобон (5 мг на 100 мл готового раствора для инфузии) вводится внутривенно через систему с установленной стабильной скоростью инфузии.

У пациентов с недавним переломом шейки бедра до первой инфузии золедроновой кислоты рекомендуется нагрузочная доза от 50000 до 125000 МЕ витамина D перорально или внутримышечно.

##### *Повторное лечение болезни Педжета у взрослых.*

После лечения болезни Педжета препаратом Зобон у пациентов, отвечающих на лечение, наблюдается длительный период ремиссии. Повторное лечение включает дополнительную внутривенную инфузию препарата Зобон в дозе 5 мг с интервалом в один год или больше с момента начала лечения пациентов, у которых выявлены рецидивы. Данные по повторному лечению болезни Педжета ограничены.

##### *Особые группы*

##### *Дети*

Не рекомендован к применению у детей и подростков в возрасте до 18 лет ввиду отсутствия данных по безопасности и эффективности.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Золедроновая кислота противопоказана пациентам с клиренсом креатинина  $< 35$  мл/мин. Необходимо контролировать состояние пациента до назначения золедроновой кислоты с целью выявления пациентов с острой или хронической формой нарушения функции почек, состояния дегидратации, а также учета возраста пациента. Пациенты с имеющимися нарушениями функции почек имеют наибольший риск развития почечной недостаточности. Риск развития острой почечной недостаточности возрастает при наличии у пациента вторичной дегидратации и нарушении функции почек, как следствия лихорадки, сепсиса, приема диуретиков, потери жидкости через желудочно-кишечный тракт и иных состояний. Риск развития почечной недостаточности на фоне имеющихся нарушений функции почек у пациентов повышается с возрастом. Коррекция дозы для пациентов с клиренсом креатинина  $\geq 35$  мл/мин не требуется.

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

##### *Пожилые люди ( $\geq 65$ лет)*

Коррекция дозы не требуется, так как биодоступность, распределение и выведение были похожи у пожилых пациентов и молодых субъектов.

Препарат Зобон нельзя смешивать или вводить внутривенно с любым другим лекарственным средством. Препарат нужно вводить через отдельную систему для внутривенных инфузий при постоянной скорости введения. Если раствор охлажден, необходимо нагреть его до комнатной температуры перед применением. Во время приготовления раствора для внутривенной инфузии необходимо соблюдать правила асептики, следует использовать только прозрачный раствор без частиц и изменения цвета. Препарат применяется только однократно. Неиспользованный после инфузии раствор следует утилизировать.

Симптомы, возникающие после введения дозы препарата Зобон в течение первых трех дней, могут быть уменьшены применением парацетамола или ибупрофена вскоре после применения препарата Зобон.

##### **Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата**

Перед применением обязательно проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Сообщите лечащему врачу о том, что вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
<http://www.ndda.kz>

#### **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ**

##### **Состав лекарственного препарата**

100 мл раствора содержат активное вещество - кислоты золедроновой моногидрата 5.33 мг (эквивалентно кислоте золедроновой безводной) (5.0 мг) вспомогательные вещества: маннитол, натрия цитрат дигидрат, вода для инъекций.

##### **Описание внешнего вида, запаха, вкуса**

Прозрачный бесцветный раствор

##### **Форма выпуска и упаковка**

По 100 мл препарата помещают в литой бесцветный флакон из силиконизированного стекла вместимостью 100 мл типа I, закрытый хлорбутиловой резиновой пробкой серого цвета и герметически закрытый предохранительным золотисто-красным алюминиевым колпачком.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку из картона.

##### **Срок хранения**

2 года. Не применять по истечении срока годности!

##### **Условия хранения**

Хранить в сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

##### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

##### **Сведения о производителе**

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.  
Halol-Baroda Highway, Halol-389 350, Гуджарат, Индия  
Телефон: (91-22) 8230102/8211260/8212143  
[www/sunpharma.com](http://www.sunpharma.com)

##### **Держатель регистрационного удостоверения**

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.  
Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express Highway, Goregoan (E), Мумбай - 400 063, Махараштра, Индия  
Тел. (91-79) 23253417  
[www/sunpharma.com](http://www/sunpharma.com)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

Представительство «Компании Сан Фармасьютикал Индастриез Лимитед»  
Казахстан, город Алматы, район Бостандыкский, улица Манас, дом 32А, оф. 602, почтовый индекс 050040  
тел.: 8 (727) 2378451, 2378450, 88000805202  
эл. адрес: [Pharmacovigilance.kz@sunpharma.com](mailto:Pharmacovigilance.kz@sunpharma.com)



УДК 616.084.3

# Современные фармакотерапевтические подходы в лечении артериальной гипертензии



В.В. Скворцов, д.м.н., профессор, С.С. Байманкулов,  
А.В. Тумаренко, к.м.н., доцент, Е.М. Скворцова  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

**Резюме.** В статье рассматривается новый комбинированный препарат кандесартана и амлодипина, рекомендуемый в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов с эссенциальной гипертензией, которые не могут надлежащим образом контролировать свое артериальное давление.

**Ключевые слова:** эссенциальная гипертензия, кандесартан, амлодипин.

## Modern pharmacotherapeutic approaches in the treatment of arterial hypertension

Skvortsov V.V., Baymankulov S.S., Tumarenko A.V., Skvortsova E.M.

Volgograd State Medical University

Summary. The article discusses a new combination drugs candesartan and amlodipine, recommended as replacement therapy in adult patients with essential hypertension who cannot properly control their blood pressure.

**Key words:** essential hypertension, candesartan, amlodipine.

Эссенциальная гипертензия (первичная гипертензия, гипертоническая болезнь – ГБ) – форма артериальной гипертензии, основным клиническим признаком которой является длительное и стойкое повышение артериального давления (гипертензия). Данный диагноз ставится путем исключения всех вторичных гипертензий. Это самый распространенный тип, обнаруживающийся у 85% пациентов с высоким артериальным давлением. Остальные 15% приходится на различные причины вторичной гипертонии.

Болезнь представляет собой стойкое высокое давление с показателями от 140/90 мм рт. ст. и выше. При этом патологии или поражения иных органов и систем полностью отсутствуют. Морфологические изменения влияют на работу миокарда и сосудистой системы, провоцируя развитие поражений органов-мишеней.

Поддержание нормального состояния организма и динамического равновесия уровня кровяного давления осуществляется с помощью сосудистого тонуса и нейро-

Таблица 1. Классификация клинического АД

Категория	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
Оптимальное	<120	И
Нормальное	120–129	и/или 80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или 85–89
АГ 1 степени	140–159	и/или 90–99
АГ 2 степени	160–179	и/или 100–109
АГ 3 степени	≥180	и/или ≥110
Изолированная систолическая АГ	≥140	И <90

гуморальной регуляции, объемом циркулирующей крови и уровнем натрия в крови. При эссенциальной (первичной) гипертензии в первую очередь нарушается этот регулирующий процесс.

Эксперты Европейского общества по АГ предлагают классификацию уровней АД и рекомендуют классифицировать АД как оптимальное, нормальное, высокое нормальное и выделять 1, 2 и 3 степень АГ (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) (табл.1).

Так же, по Лангу и Мясникову, первичная артериальная гипертен-

зия по характеристикам делится на следующие стадии:

I стадия. Характеризуется периодическим повышением давления в моменты психологического или физического напряжения. Осложнения отсутствуют. Негативное влияние на другие органы отсутствует.

II стадия. Стабильно увеличенное давление, которое с легкостью поддается купированию с помощью гипотензивных препаратов. Под влиянием болезни могут поражаться самые чувствительные органы, так называемые «органы-мишени». Опасности подвергаются

миокард, почки, глаза. Периодически проявляются гипертонические кризы.

III стадия. Стойкое очень высокое давление, которое понижается только комплексом нескольких гипотензивных фармацевтических препаратов. Периодичность гипертонических кризов увеличивается. Наблюдаются осложнения болезни: инсульт, инфаркт миокарда, нефропатия, сердечная недостаточность.

Распространенность эссенциальной гипертензии среди взрослого населения составляет 30–45% и одинакова в странах с низким, средним и высоким уровнями дохода [17]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет [17]. Поскольку наблюдаемое увеличение продолжительности жизни сопровождается постарением населения и, соответственно, увеличением количества малоподвижных пациентов с избыточной массой тела, прогнозируется, что распространенность АГ будет расти во всем мире. Согласно прогнозу, к 2025 году число пациентов АГ увеличится на 15–20% и достигнет почти 1,5 миллиардов [1,5,7,9].

Патогенез ГБ полностью не выяснен. Гемодинамической основой повышения АД является повышение тонуса артериол, обусловленное гиперактивацией симпатической нервной системы (СНС). В регуляции сосудистого тонуса в настоящее время придают большое значение медиаторам нервного возбуждения, как в центральной нервной системе, так и во всех звеньях передачи нервных импульсов к периферии, т.е. к сосудам. Основное значение имеют катехоламины (прежде всего норадреналин) и серотонин. Накопление их в центральной нервной системе является важным фактором, поддерживающим состояние повышенного возбуждения высших регуляторных сосудистых центров, что сопровождается повышением тонуса симпатического отдела нервной системы. Импульсы из симпатических центров передаются сложными механизмами. Указывается, по

крайней мере, три пути: 1) по симпатическим нервным волокнам; 2) путем передачи возбуждения по преганглионарным нервным волокнам к надпочечникам с последующим выделением катехоламинов; 3) путем возбуждения гипофиза и гипоталамуса с последующим выделением в кровь вазопрессина.

В последующем помимо нейрогенного механизма могут дополнительно (последовательно) включаться и другие механизмы, повышающие АД, в частности гуморальные, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [4].

### Современная терапия

Основные принципы терапии пациентов, страдающих эссенциальной гипертензией, заключаются в следующем:

- 1) снижение уровня АД и его поддержание, не ухудшая качество жизни (непосредственная цель);
- 2) влияние на органы-мишени: уменьшение массы миокарда, улучшение функции клубочков почек, улучшение мозгового кровотока и т. д., (промежуточная цель);
- 3) улучшение качества жизни пациента (предотвращение инвалидизации), предотвращение хронической почечной недостаточности, смерти (конечная цель) [2,4,6,8].

Помимо стандартной медикаментозной терапии, немаловажную роль играет немедикаментозное лечение, в частности, изменение образа жизни. Сюда входит: ограничение употребления соли до <5 г в сутки (т.к. *избыточное потребление соли может играть существенную неблагоприятную роль в развитии рефрактерной АГ*). *Стандартное потребление соли во многих странах составляет от 9 до 12 г/сутки (80% потребляемой соли приходится на так называемую «скрытую соль»); уменьшение ее потребления до 5 г/сутки у пациентов АГ ведет к снижению САД на 4–5 мм рт. ст.*

*Влияние ограничения натрия более выражено у пациентов пожилого и старческого возраста,*

*у пациентов с СД, МС и ХБП; ограничение употребления алкоголя и избегать хронического злоупотребления алкоголем, увеличение потребления растительной пищи, содержания в рационе калия, кальция (в овощах, фруктах, зерновых) и магния (в молочных продуктах), а также уменьшение потребления жиров животного происхождения; рекомендуется контролировать массу тела для предупреждения развития ожирения (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> или окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин) и достижение ИМТ в пределах 20–25 кг/м<sup>2</sup>; окружности талии <94 см у мужчин и <80 см у женщин с целью снижения АД и уменьшения СС риска.*

*Так, у лиц с ожирением уменьшение массы тела на 5–10% от исходной приводит к достоверному снижению риска развития ССО.* Всем пациентам с АГ в связи с доказанным положительным эффектом на уровень СС смертности рекомендуются регулярные аэробные физические упражнения (не менее 30 минут динамических упражнений умеренной интенсивности 5–7 дней в неделю).

Многочисленными исследованиями подтверждено, что монотерапия снижает высокие показатели артериального давления у небольшого количества пациентов, поэтому пациентам, резистентным к монотерапии, необходима комбинация как минимум двух гипотензивных препаратов. Доказано, что физиологический и фармакологический синергизм между лекарственными препаратами разных групп обуславливает лучший результат снижения высоких показателей артериального давления и хорошую переносимость.

В практике применяют одну из следующих современных фармакотерапевтических комбинаций: ангиотензина II рецепторов антагонист и **блокатор кальциевых каналов**: кандесартан и амлодипин соответственно.

Кандесартан – селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1 типа (АТ<sub>1</sub>-рецепторов). Канде-

сартан не ингибирует ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), который осуществляет превращение ангиотензина I в ангиотензин II и разрушает брадикинин; не влияет на АПФ и не приводит к накоплению брадикинина или субстанции P. При сравнении кандесартана с ингибиторами АПФ развитие кашля реже встречалось у пациентов, получавших кандесартана цилексетил. Кандесартан не связывается с рецепторами других гормонов и не блокирует ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. В результате блокирования  $AT_1$ -рецепторов ангиотензина II происходит дозозависимое повышение активности ренина ангиотензина I ангиотензина II и снижение концентрации альдостерона в плазме крови.

При артериальной гипертензии кандесартан вызывает дозозависимое длительное снижение АД. Антигипертензивный эффект препарата обусловлен снижением ОПСС, без изменения ЧСС. Не отмечалось случаев выраженной артериальной гипотензии после приема первой дозы препарата, а также синдрома отмены (синдром «рикошета») после прекращения терапии.

Начало гипотензивного действия после приема первой дозы кандесартана цилексетила обычно развивается в течение 2 ч. На фоне продолжающейся терапии препаратом в фиксированной дозе максимальное снижение АД обычно достигается в течение 4 нед и сохраняется на протяжении лечения. Кандесартана цилексетил, назначаемый 1 раз в сутки, обеспечивает эффективное и плавное снижение АД в течение 24 ч с незначительными колебаниями АД в интервалах между приемами очередной дозы препарата. Применение кандесартана цилексетила совместно с гидрохлоротиазидом приводит к усилению гипотензивного эффекта. Совместное применение кандесартана и амлодипина хорошо переносится. Эффективность препаратов не зависит от возраста и пола пациентов.

Кандесартан увеличивает почечный кровоток и не изменяет

или же повышает скорость клубочковой фильтрации, тогда как почечное сосудистое сопротивление и фильтрационная фракция снижаются. Прием кандесартана цилексетила в дозе 8–16 мг в течение 12 нед не оказывает негативного влияния на уровень глюкозы и липидный профиль у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2.

Амлодипин блокирует «медленные» кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция внутрь клеток (в большей степени – в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол. При стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда. Расширяя периферические артериолы, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, уменьшает постнагрузку на сердце, снижает потребность миокарда в кислороде. Расширяя коронарные артерии и артериолы в неизмененных и в ишемизированных зонах миокарда увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает спазм коронарных артерий (в том числе вызванный курением).

После приема терапевтических доз пациентами с артериальной гипертензией амлодипин вызывает расширение сосудов, что приводит к снижению АД в положении лежа и стоя. Такое снижение АД не сопровождается существенным изменением ЧСС или уровней катехоламинов в плазме при постоянном применении. Хотя острое в/в введение амлодипина снижает АД и увеличивает ЧСС в гемодинамических исследованиях у пациентов с хронической стабильной стенокардией, хроническое пероральное введение амлодипина в клинических исследованиях не приводило к клинически значимым изменениям ЧСС или АД у нормотензивных пациентов со стенокардией.

При постоянном пероральном приеме 1 раз в день антигипертензивная эффективность амлодипина сохраняется не менее 24 ч. Концентрации в плазме коррелируют с эффектом как у молодых, так и пожилых пациентов. Величина снижения АД при приеме амлодипина также коррелирует с величиной подъема АД до лечения; таким образом, пациенты с умеренной гипертензией (ДАД 105–114 мм рт. ст.) имели примерно на 50% больший ответ, чем пациенты с легкой гипертензией (ДАД 90–104 мм рт. ст.). У нормотензивных пациентов не наблюдалось клинически значимых изменений АД (+1/–2 мм рт. ст.).

У гипертензивных пациентов с нормальной функцией почек терапевтические дозы амлодипина приводили к снижению сопротивления сосудов почек и увеличению СКФ и эффективного почечного плазмотока без изменения фильтрационной фракции и выраженности протеинурии.

Как и в случае с другими БКК, гемодинамические измерения сердечной функции в покое и во время физической нагрузки (или кардиостимуляции) у пациентов с нормальной функцией желудочка, получавших амлодипин, обычно демонстрировали небольшое повышение сердечного индекса без значительного влияния на нарастание давления в левом желудочке (dP/dt) и конечное диастолическое давление или объем. В гемодинамических исследованиях у интактных животных и человека применение амлодипина не сопровождалось отрицательным инотропным эффектом в диапазоне терапевтических доз, даже при одновременном приеме с бета-адреноблокаторами, у человека. Сходные результаты, однако, наблюдались у нормальных или хорошо компенсированных пациентов с сердечной недостаточностью при применении средств, обладающих значительным отрицательным инотропным эффектом.

Антигипертензивная эффективность амлодипина была продемонстрирована в 15-ти двойных

слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях с участием 800 пациентов, получавших амлодипин, и 538 пациентов, получавших плацебо. Однократное ежедневное применение приводило к статистически значимому, с поправкой на плацебо, снижению АД в положении лежа и стоя через 24 ч после приема дозы, в среднем на 12/6 мм рт. ст. в положении стоя и 13/7 мм рт. ст. в положении лежа на спине у пациентов с легкой и умеренной артериальной гипертензией.

Отмечалось сохранение влияния на АД в течение 24 ч после приема дозы с небольшой разницей максимального и минимального эффекта. Толерантность не была продемонстрирована у пациентов, обследованных в течение периода до 1 года. Три параллельных исследования с фиксированной дозой и зависимости от дозы показали, что снижение АД в положении лежа и стоя было дозозависимым в пределах рекомендуемого диапазона доз. Влияние на ДАД было сходным у молодых и пожилых пациентов. Влияние на САД было больше у пожилых пациентов, возможно, из-за более высокого исходного САД. Эффекты были одинаковыми у чернокожих и белокожих пациентов.

Снижение АД уменьшает риск смертельных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, в первую очередь инсультов и инфарктов миокарда. Эти преимущества были отмечены в контролируемых испытаниях антигипертензивных ЛС из широкого спектра фармакологических классов, включая амлодипин.

Контроль высокого АД должен быть частью комплексного управления риском сердечно-сосудистых заболеваний, включая при необходимости контроль уровня липидов, контроль диабета, анти тромботическую терапию, отказ от курения, физические упражнения и ограниченное потребление натрия. Многим пациентам для достижения целевого АД может потребоваться более одного ЛС.

В рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что многочисленные антигипертензивные ЛС из различных фармакологических классов и с различными механизмами действия снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, и можно заключить, что именно снижение АД, а не какое-либо другое фармакологическое свойство ЛС в значительной степени ответственно за это преимущество. Самым большим и наиболее стойким преимуществом в отношении сердечно-сосудистых заболеваний было снижение риска инсульта, но также регулярно наблюдалось снижение инфаркта миокарда и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Повышенное САД или ДАД вызывает рост риска сердечно-сосудистых заболеваний, а абсолютное увеличение риска (в мм рт. ст.) больше при более высоком АД, так что даже умеренное снижение тяжелой гипертензии может дать существенную пользу. Снижение относительного риска при снижении АД одинаково для разных групп населения с различным абсолютным риском, поэтому абсолютная польза больше у пациентов с повышенным риском, независимо от их гипертензии (например, пациенты с диабетом или гиперлипидемией), и можно ожидать, что у таких пациентов будет эффективным более агрессивное лечение для снижения АД.

Высокая эффективность кандесартана и амлодипина, а также их комбинации сочетается с их хорошей переносимостью. Согласно данным, полученным в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований, частота побочных эффектов на фоне терапии препаратами этой группы не отличается от этого показателя в группе плацебо.

В частности, частота побочных эффектов на фоне вышеперечисленной комбинированной терапии составляет 15,3% против 15,5% в группе плацебо. Очень важно, что: антагонисты ангиотензина II ре-

цепторов в отличие от часто применяемых ингибиторов АПФ не вызывают и не усиливают кашель. Таким образом, блокаторы ангиотензиновых рецепторов достаточно безопасны; противопоказаниями к их применению являются только беременность, гиперкалиемия и двусторонний стеноз почечных артерий [3,10,11,12].

Компания АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика», зарекомендовала себя как проверенный производитель качественных кардиологических препаратов. И с целью минимализации фармакологической и фармакоэкономической нагрузки на пациента, а также для удобства применения выпустила комбинированный препарат «Тансифа®», включающий комбинацию кандесартана и амлодипина. Данный препарат выпускается в двух дозировках 16 мг/5 мг и 16 мг/10 мг, применяется у широкой группы пациентов, оказывая достоверный клинический эффект при минимальном числе побочных эффектов.

### Заключение

Необходимость проведения комплексной терапии с использованием антагонистов ангиотензина II рецепторов и блокаторов медленных кальциевых каналов (БМК) 2-го поколения показана пациентам с эссенциальной гипертензией, которые не могут надлежащим образом контролировать свое кровяное давление, используя только монотерапию гипотензивными препаратами.

Комбинация кандесартана и амлодипина в препарате «Тансифа®» от компании АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» позволяет повысить эффективность лечения без увеличения частоты побочных реакций и способствует достижению оптимальных показателей артериального давления, помогает предотвратить инвалидизацию работоспособных пациентов и способствует снижению риска преждевременной смерти от эссенциальной гипертензии.

## Список литературы

1. Малая медицинская энциклопедия. М.: Медицинская энциклопедия, 1991–96 гг. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc\\_medicine/28878/Синдром](http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/28878/Синдром)
2. Андреева Н. С., Реброва О. Ю., Зорин Н. А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012. №. 4. С. 10–24.
3. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». Клинические рекомендации «Старческая астения», 2018.
4. Rapsomaniki E et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1, 25 million people. The Lancet 383.9932 (2014):1899–1911.
5. Ehret GB, Caulfield MJ. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. Eur Heart J 2013;34:951–961.
6. Elliott P, Stamler J, Nichols R, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. BMJ 1996;312:1249–1253.
7. Кушаковский М. С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение. СПб., 2002.
8. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1950. 459 с.
9. Постнов Ю. В., Орлов С. Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М.: Медицина, 1987. 192 с.
10. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1954.
11. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6):4–11.
12. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;4:4-14.[doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14](http://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14).

# Фибрилляция предсердий в старческом возрасте: управление рисками и особенности применения прямых пероральных антикоагулянтов

С.Г. Канорский

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

**Больные с фибрилляцией предсердий (ФП) старческого возраста подвержены большему риску тромбоэмболии и кровотечения, чем более молодые пациенты. Три прямых пероральных антикоагулянта (ПОАК) – апиксабан, дабигатран и ривароксабан зарегистрированы в Российской Федерации и широко назначаются для предотвращения инсульта у пациентов с ФП. Применение ПОАК у больных с ФП старческого возраста требует учета особенностей пациентов, клинических ситуаций и свойств отдельных препаратов для достижения баланса эффективности и безопасности, комплексной защиты при проведении антикоагулянтной терапии. Согласно исследованиям реальной клинической практики ПОАК могут иметь преимущества в сравнении с варфарином (снижение риска переломов, сахарного диабета, деменции).**

**Приверженность и постоянство лечения ПОАК важны для обеспечения его результативности, особенно у людей старческого возраста. Результаты клинических исследований и исследований реальной клинической практики подтверждают, что ривароксабан может создавать комплексную защиту пожилого пациента с ФП, которая обеспечивается благоприятными показателями эффективности и безопасности, положительным влиянием на риски коронарных событий и риски ухудшения функции почек, а дозирование ривароксабана 1 раз в сутки способствует улучшению приверженности лечению и постоянству терапии.**

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; старческий возраст; прямые пероральные антикоагулянты; режим дозирования; приверженность.

Для цитирования Kanorski S.G. Atrial fibrillation in old age: risk management and features of the use of direct oral anticoagulants. *Kardiologija*. 2021;61(6):79–87. [Russian: Канорский С.Г. Фибрилляция предсердий в старческом возрасте: управление рисками и особенности применения прямых пероральных антикоагулянтов. *Кардиология*. 2021;61(6):79–87]

Автор для переписки Канорский Сергей Григорьевич. E-mail: kanorskysg@mail.ru

## Введение

Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), не являющиеся антагонистами витамина К, все шире применяются для предотвращения инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). В отличие от антагонистов витамина К (АВК) эти препараты имеют заранее установленные дозы и режим приема, не требуют мониторинга коагуляции. Три ПОАК – апиксабан, дабигатран и ривароксабан зарегистрированы в Российской Федерации для предупреждения тромбоэмболий при ФП после подтверждения высокой эффективности и безопасности в сравнении с АВК в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) фазы III [1–3].

Согласно прогнозам, распространенность ФП значительно возрастет в будущем по причине наблюдающегося увеличения продолжительности жизни населения и доли людей пожилого (65–74 года) и старческого (75–89 лет) возраста в популяции [4]. В этой связи возрастет актуальность проблемы лечения пациентов старческого возраста с ФП, которые подвержены большему риску ишемических осложнений и кровотечений, чем более молодые пациенты [5]. Хотя ПОАК имеют лучший профиль безопасности по сравнению с АВК варфарином, пациенты старческого возраста часто не получают эту более современную антикоагулянтную терапию из-за предполагаемого риска кровотечения или несо-

блюдения пациентом назначенного режима лечения [6].

Целью обзора литературы является обобщение доказательной базы и особенностей использования ПОАК у больных старческого возраста с ФП.

## Особенности антикоагулянтной терапии в пожилом и старческом возрасте

Использование антикоагулянтов у больных старческого возраста необходимо для профилактики инсульта при ФП. Возраст является независимым фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов с ФП, от него существенно зависит риск тромбоэмболии, оцениваемый по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc

[7]. Проведение антикоагулянтной терапии дополнительно осложняется тем, что пожилой и старческий возраст является фактором риска кровотечения. Пациенты старческого возраста подвержены риску падений, часто имеют более низкую массу тела по сравнению с более молодыми людьми, гипоальбуминемию. В старческом возрасте изменяется соотношение мышечной и жировой ткани в организме – доля первой снижается, а второй увеличивается. Люди старческого возраста чаще имеют много сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, когнитивные нарушения и деменция), принимают комбинации лекарственных средств, создающие риск лекарственного взаимодействия, зависимы от лиц, осуществляющих уход, у них затруднен регулярный контроль международного нормализованного отношения [6]. Совокупность перечисленных факторов показывает необходимость комплексного подхода к лечению пациентов с ФП старческого возраста, что официально рекомендовано как Европейским обществом кардиологов, так и российскими экспертами [8, 9].

Хотя нельзя недооценивать риски применения ПОАК у людей старческого возраста, следует помнить, что возрастное увеличение частоты тромбоэмболических событий у пациентов с ФП при отсутствии терапии пероральными антикоагулянтами (ПОАК) перевешивает риск кровотечения [10]. Польза от приема ПОАК при ФП повышается с возрастом, что применимо также и для пациентов старше 90 лет [11].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ФП 2020 года, риск кровотечений, в отсутствие абсолютных противопоказаний к ПОАК, не должен сам по себе влиять на решение о назначении терапии ПОАК для профилактики инсульта (класс III).

Для снижения риска кровотечений эксперты предлагают выявлять

и устранять изменяемые факторы риска кровотечений у всех пациентов с ФП (класс I) [9].

### **Эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у больных старческого возраста с фибрилляцией предсердий**

Антитромбоцитарные средства не рекомендуются для профилактики инсульта у пациентов с ФП вне зависимости от возраста [8, 9], поскольку уступают варфарину в эффективности при сопоставимой безопасности. ПОАК имеют в целом лучшее соотношение риска и пользы в сравнении с варфарином [1–3]. При применении ПОАК у пациентов с ФП старческого возраста особое внимание уделяется безопасности лечения.

Пациенты старческого возраста участвовали в крупных рандомизированных клинических исследованиях ПОАК в сравнении с варфарином. Из-за установленного в исследовании RELY высокого риска кровотечения [12] у пациентов старше 80 лет дабигатран рекомендовано применять в сниженной дозе [13]. В исследовании ARISTOTLE при применении апиксабана не было выявлено различий между возрастными группами по критерию безопасности [14].

В рандомизированном исследовании ROCKETAF участвовало наибольшее число больных с ФП в возрасте  $\geq 75$  лет – 44 %. Среди пациентов, включенных в рандомизированные исследования ПОАК, наибольший риск инсульта наблюдался именно в исследовании ROCKETAF, и это лучше всего соответствует характеристикам типичного больного с ФП, который приходит на прием к российскому врачу [15, 16]. В популяции «в соответствии с проводимым лечением» ривароксабан снижал риск инсульта и системной эмболии на 21 % в сравнении с варфарином (отношение рисков (ОР) 0,79 при 95 % доверительном интервале (ДИ) от 0,65 до 0,95;  $p = 0,02$  для гипотезы о большей эффективности ривароксабана) [3]. При этом лечение

ривароксабаном сопровождалось высокими показателями безопасности в сравнении с варфарином: риск кровотечений из жизненно важных органов был ниже на 31 % (ОР 0,69 при 95 % ДИ от 0,53 до 0,91;  $p = 0,007$ ), внутричерепных кровотечений – на 33 % ниже (ОР 0,67 при 95 % ДИ от 0,47 до 0,93;  $p = 0,02$ ), смертельных кровотечений – на 50 % ниже (ОР 0,50 при 95 % ДИ от 0,31 до 0,79;  $p = 0,003$ ). Заранее запланированный анализ результатов лечения пациентов с ФП разных возрастных групп показал, что у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет одновременно повышались частота инсульта и больших кровотечений в сравнении с более молодыми ( $< 75$  лет) больными, но не наблюдалось различий между возрастными группами в отношении эффективности и безопасности ривароксабана против варфарина [17]. В субанализе исследования ROCKETAF у больных с ФП (средний возраст 79 лет) и умеренно сниженной функцией почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) терапия ривароксабаном по сравнению с варфарином продемонстрировала эффективность в отношении профилактики инсульта (ОР 0,86 при 95 % ДИ от 0,63 до 1,17), а также сопровождалась меньшим риском фатальных кровотечений (ОР 0,39 при 95 % ДИ от 0,15 до 0,99). Анализ чистой клинической выгоды от предотвращения ишемического инсульта, большого/опасного для жизни кровотечения, в том числе внутричерепного кровоизлияния, и смертности от всех причин показал большую пользу ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов старческого возраста, по сравнению с более молодыми [18].

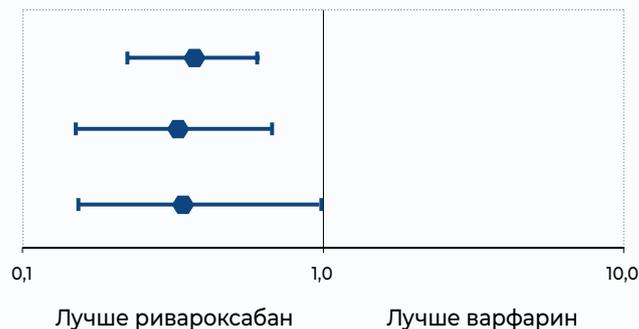
Таким образом, у пациентов с ФП старческого возраста представляется разумным вместо АВК использовать ПОАК, в большей степени снижающие риск инсульта у больных в возрасте  $\geq 75$  лет, чем  $< 75$  лет [19].

Перспективные исследования реальной клинической практики PREFER in AF и PREFER in AF

PROLONGATION, сравнивавшие ПОАК с АВК, суммарно включали 3825 пациентов старческого возраста с ФП [10]. Частота комбинированной конечной точки (большое кровотечение и ишемические сердечно-сосудистые события) составляла 6,6 % в год в группе ПОАК по сравнению с 9,1 % в год в группе АВК (ОР 0,71 при 95 % ДИ от 0,51 до 0,99;  $p = 0,042$ ). Эти данные подтверждают безопасность ПОАК у больных с ФП старческого возраста, но целесообразны дальнейшие исследования подобной направленности.

Представляют интерес результаты двух недавних исследований ривароксабана у пациентов старческого возраста.

В первом из них – ретроспективном исследовании баз данных страховых заявок, проведенном на Тайване, принял участие 15 361 пациент с ФП, получавший пероральные антикоагулянты, в возрасте  $\geq 85$  лет с очень высоким риском эмболических (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 5,8 баллов) и геморрагических (HAS-BLED 3,7 баллов) осложнений. Группы сравнения были сбалансированы по основным вмешивающимся факторам, способным исказить результаты исследования, с помощью метода идеального уравнивания (propensity score matching). У больных, получавших ривароксабан, регистрировалось снижение риска ишемического инсульта на 22 %, внутрисерпного кровоизлияния – на 55 %, смерти от любой причины – на 44 %, суммы неблагоприятных событий (большое кровотечение, внутрисерпное кровоизлияние, смерть от любой причины) на 36 % по сравнению с варфарином ( $p < 0,05$  для всех сравнений). В этом же исследовании лечение дабигатраном или апиксабаном не сопровождалось статистически значимым снижением риска ишемического инсульта в сравнении с приемом варфарина [20]. До недавнего времени для принятия решения об антикоагулянтной терапии пациентов старческого возраста можно было использовать преимущественно



Пациенты с ФП 80+(n=1903)	ОР (95% ДИ)	p
Большие кровотечения	0,53 (0,37–0,75)	$p < 0,001$
Внутричерепные кровоизлияния	0,38 (0,18–0,82)	$p < 0,05$
Фатальные кровотечения	0,42 (0,18–0,99)	$p = 0,04$

**Рисунок 1.** Профиль безопасности применения ривароксабана у пациентов с ФП старческого возраста согласно результатам исследования SAFIR AC [21]

Частота событий представлена с помощью модели регрессии Кокса с коррекцией по возрасту, полу, расчетной скорости клубочковой фильтрации и индексу коморбидности Чарльсона.

ФП – фибрилляция предсердий; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

данные ретроспективных анализов, имеющих ряд недостатков и уступающих по уровню доказательности данным проспективного характера. В настоящий момент в единственном для ПОАК проспективном наблюдательном когортном исследовании SAFIR AC получены результаты безопасности применения ривароксабана в сравнении с АВК у гериатрических пациентов с ФП. Полученные результаты дополняют данные, полученные в РКИ ПОАК для малопредставленной популяции очень пожилых пациентов с ФП: критерием включения являлся возраст от 80 лет, и почти каждый четвертый больной в этой работе был старше 90 лет [21]. Исследование проводилось в 33 гериатрических центрах Франции, участники получали терапию ривароксабаном ( $n = 995$ ) или АВК ( $n = 908$ ). У пациентов отмечались крайне высокие индекс коморбидности и риск инсульта. В результате риск большого кровотечения оказался значительно ниже у больных, получавших ривароксабан (7,4/100 пациентолет), по сравнению с пациентами, принимавшими АВК (14,6/100 пациентолет). После коррекции влияния ряда вмешивающихся факторов с помощью модели пропорциональных рисков

риск большого кровотечения при применении ривароксабана был на 47 % ниже (ОР 0,53 при 95 % ДИ от 0,37 до 0,75;  $p < 0,001$ ). Внутричерепное кровоизлияние у больных, получавших ривароксабан, также возникало реже (1,3/100 пациентолет), чем у пациентов, получавших АВК (4,0/100 пациентолет); скорректированный риск был ниже на 62 % (ОР 0,38 при 95 % ДИ от 0,18 до 0,82;  $p < 0,05$ ). Следует отметить статистически значимо меньший риск развития фатальных кровотечений (на 58 %; ОР 0,42 при 95 % ДИ от 0,18 до 0,99,  $p = 0,04$ ), тенденцию к снижению риска инсульта (ОР 0,62, 95 % ДИ от 0,29 до 1,33) и общей смертности (ОР 0,81, 95 % ДИ от 0,65 до 1,01) при лечении ривароксабаном в сравнении с терапией АВК, достигавшиеся в наиболее уязвимой популяции пациентов с ФП (рис. 1).

#### **ФП и коморбидные состояния: какие есть возможности для всесторонней защиты пациента при применении антикоагулянтной терапии?**

Одна из распространенных патологий у больных с ФП старческого возраста – хроническая болезнь почек, которая ассоциируется с

повышенным риском как тромботических событий, так и кровотечений. ПОАК могут принести пользу пациентам с ФП старческого возраста с умеренным снижением функции почек. Тем не менее, беспокойство в такой ситуации вполне обоснованно, потому что некоторые ПОАК, например, дабигатран, преимущественно выводятся через почки, а недостаточная элиминация препарата у пациента с хронической болезнью почек может приводить к его накоплению и повышению риска кровотечения. Ингибиторы Ха фактора в меньшей степени выводятся через почки, хотя требуется корректировка их дозы в соответствии с функцией почек (табл. 1, рис. 2) [13, 22–24].

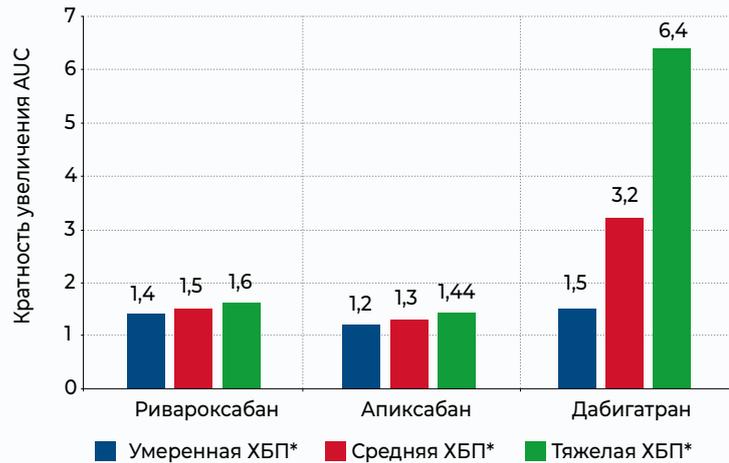
Кроме вопроса безопасности терапии пациентов с ФП и хронической болезнью почек, важной является задача предотвращения прогрессирования ухудшения функции почек. В обновлении американских рекомендаций по ФП упоминается возможность уменьшения риска ухудшения функции при лечении ПОАК (в особенности ривароксабаном и дабигатраном) по сравнению с варфарином [25]. Основой для этого послужили результаты ретроспективного анализа базы данных Market Scan о 6 670 больных с ФП (средний возраст 73 года), у которых только при применении ривароксабана наблюдалось уменьшение частоты случаев снижения скорости клубочковой фильтрации на  $\geq 30\%$  (ОР 0,73 при 95 % ДИ от 0,62 до 0,87;  $p < 0,001$ ), удвоения уровня креатинина сыворотки (ОР 0,46 при 95 % ДИ от 0,28 до 0,75;  $p < 0,01$ ) и острого повреждения почек (ОР 0,69 при 95 % ДИ от 0,57 до 0,84;  $p < 0,001$ ) по сравнению с использованием варфарина. При применении дабигатрана было показано влияние на снижение скорости клубочковой фильтрации на  $> 30\%$  и острого почечного повреждения, апиксабан не показал статистической значимости по данным исходам в сравнении с варфарином [26]. В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании у пациентов с

ФП и хронической болезнью почек 4-й стадии ( $n = 109$ ) наблюдались разнонаправленные изменения показателей функции почек (клиренс креатинина, скорость клубочковой фильтрации) при лечении ривароксабаном (улучшение) или варфарином (ухудшение) с достижением значительных различий ( $p < 0,001$ ) в пользу ПОАК в среднем через 18 месяцев наблюдения [27].

Для пациентов старческого возраста с ФП характерно увеличение риска не только инсульта, но и других сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом. Наблюдение за 77 752 пациентами с диагностированным атеросклерозом или факторами его риска и ФП в течение 4 лет позволило установить, что суммарный риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт) повышался по мере увеличения количества баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [28]. Это указывает на предпочтительное проведение антикоагулянтной терапии, способной предупреждать не только инсульт, но и коронарные осложнения. В крупных метаанализах продемонстрировано снижение риска инфаркта

миокарда/острого коронарного синдрома при лечении ривароксабаном по сравнению с другими антикоагулянтами или плацебо на 18–22 % [29–31]. А. Tornyoos с соавт. [32] проанализировали 12 рандомизированных исследований варфарина и ПОАК с участием 100 524 пациентов и пришли к заключению о том, что ривароксабан является ПОАК выбора для предупреждения инфаркта миокарда. В ретроспективном исследовании С.І. Coleman с соавт. [33] у больных с ФП и ишемической болезнью сердца и/или заболеванием периферических артерий лечение ривароксабаном в дозе 15–20 мг 1 раз в сутки ( $n = 3257$ ) по сравнению с приемом варфарина ( $n = 5046$ ) сопровождалось снижением суммарной частоты тромботических сосудистых событий (ишемический инсульт, инфаркт миокарда или необходимость реваскуляризации/обширной ампутации нижних конечностей) на 32 % (95 % ДИ: от 8 до 50 %) без увеличения риска большого кровотечения.

После длительной терапии варфарином, создающей дефицит витамина К в организме, переход на прием ривароксабана может вызвать быстрое восстановление



**Рисунок 2.** Кратность увеличения AUC при различных степенях почечной недостаточности по сравнению с нормальной функцией почек при применении различных ПОАК [13, 22, 23]

\*Степень нарушения функции почек в зависимости от уровня клиренса креатинина на основании инструкций по применению AUC (Area Under Curve) – площадь под кривой концентрации. ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты, ХБП – хроническая болезнь почек.

уровня витамина К и снижение жесткости артерий. В многоцентровом проспективном исследовании у пациентов с ФП (средний возраст 74 года), получавших АВК в среднем  $90 \pm 87$  месяцев, после рандомизации проводилось лечение ривароксабаном ( $n = 38$ ) или АВК ( $n = 39$ ). Через 3 месяца отмечалось замедление плечелодыжечной скорости распространения пульсовой волны только в группе ривароксабана ( $p = 0,02$ ) [34].

Витамин К предположительно обладает антидиабетогенным эффектом [35], что согласуется с результатами ретроспективного когортного исследования Н.К. Huang с соавт. [36] у 10 746 больных с ФП. В течение среднего периода наблюдения 2,4 года лечение ПОАК ассоциировалось с меньшим риском развития сахарного диабета, по сравнению с приемом варфарина (ОР 0,80 при 95 % ДИ от 0,68 до 0,94;  $p = 0,007$ ). При этом наибольшее преимущество ПОАК отмечалось у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет (ОР 0,74 при 95 % ДИ от 0,62 до 0,89;  $p = 0,002$ ) и пациентов с высокой приверженностью к лечению (ОР 0,70 при 95 % ДИ от 0,58 до 0,84;  $p < 0,001$ ).

### Антикоагулянтная терапия и гериатрические синдромы

Среди пациентов старческого возраста распространены гериатрические синдромы, которые могут приводить к развитию старческой астении, отражающей нарушения во многих органах и системах, приводящие к потере резервов адаптации и поддержания гомеостаза [37]. По данным регистра ORBITAF ( $n = 9974$ ), больные с ФП и старческой астенией реже получали лечение ПОАК, чем не имевшие старческой астении (3,5 % против 6,0 % соответственно;  $p = 0,0005$ ) [38]. Вероятно, это происходило из-за предположения о более высоком риске кровотечения среди пациентов со старческой астенией, и возможность использования ПОАК у такого контингента больных требует

Таблица 1. Выведение ПОАК через почки [24]

Показатель	Ривароксабан	Апиксабан	Дабигатран
Процент выведения действующего вещества в неизменном виде через почки	35 %	27 %	80 %



Рисунок 3. Частота развития СС событий<sup>1</sup> у пациентов с ФП и атеросклеротическим заболеванием или факторами риска атеросклероза<sup>2</sup> [28]

1 – СС смерть, ИМ или ишемический инсульт; 2 – установленная ишемическая болезнь сердца; инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе или заболевание периферических артерий; или  $\geq 3$  другими факторами риска атеросклероза, такими как сахарный диабет, диабетическая нефропатия, артериальная гипертензия, пожилой возраст ( $\geq 65$  лет для мужчин и  $\geq 70$  лет для женщин), стеноз сонных артерий, гиперхолестеринемия, курение. ФП – фибрилляция предсердий; СС – сердечно-сосудистый; ИМ – инфаркт миокарда.

дальнейшего изучения. Известны результаты ретроспективного исследования лечения пациентов с ФП и старческой астенией различными ПОАК или варфарином в течение 2 лет [39]. В отличие от апиксабана и дабигатрана, ривароксабан ( $n = 5270$ ) в сравнении с варфарином существенно уменьшал риск инсульта или системной эмболии (ОР 0,68 при 95 % ДИ от 0,49 до 0,95) без повышения риска больших кровотечений (ОР 1,07 при 95 % ДИ от 0,81 до 1,32).

Высказывались опасения по поводу использования ПОАК у пациентов старческого возраста из-за возможности летальных исходов в результате падений. Однако в исследовании травмы головы у пожилых пациентов ( $n = 1365$ ) обнаруживалась более низкая частота внутричерепных кровоизлияний на фоне приема ПОАК по сравнению с варфарином [40]. Эксперты Европейской ассоци-

ции сердечного ритма в своем недавнем документе подчеркивают, что, как и старческая астения, риск падений относится к потенциально модифицируемым факторам риска, который не должен быть причиной отмены или неназначения антикоагулянтной терапии [24]. Коррекция этих факторов возможна с помощью соответствующих мероприятий, в частности, мультидисциплинарной оценки риска, лечения поддающейся коррекции патологии, таких профилактических вмешательств, как специальные упражнения, оценка домашней среды и т.д. [8, 9]. С использованием аналитической модели принятия решений Markov установлено, что пациенту с ФП, получающему АВК, необходимо упасть 295 раз для того, чтобы риск развития субдуральной гематомы превысил преимущества, полученные в результате антикоагулянтной терапии [41]. Из-

за сравнительно меньшего риска внутричерепного кровотечения во время лечения ПОАК соответственное расчетное количество падений окажется еще большим. Следовательно, повышенная вероятность падения не должна являться ограничивающим фактором при выборе оптимальной антитромботической терапии у пациентов с ФП старческого возраста.

Не только старческий возраст, но и дефицит витамина К предрасполагают к развитию остеопороза [42]. В когортном исследовании с использованием базы данных Market Scan у 167 275 пожилых пациентов с ФП при лечении ПОАК по сравнению с применением варфарина наблюдалось снижение риска переломов, потребовавших госпитализации (ОР 0,87 при 95 % ДИ от 0,79 до 0,96;  $p = 0,007$ ), и всех переломов, диагностированных по клиническим признакам (ОР 0,93 при 95 % ДИ от 0,88 до 0,98;  $p = 0,009$ ) [43]. По-видимому, варфарин, являясь АВК, нарушает минерализацию костей и способствует остеопорозу. ПОАК имеют иной механизм действия, не связанный с антагонизмом к витамину К, поэтому не нарушают метаболизм костной ткани [44]. Авторы другого ретроспективного когортного исследования также наблюдали снижение риска остеопороза у больных с ФП, получавших ПОАК ( $n = 8504$ ), по сравнению с пациентами, принимавшими варфарин ( $n = 8504$ ) (ОР 0,82 при 95 % ДИ от 0,68 до 0,97;  $p = 0,024$ ) [45]. В этой работе частота остеопороза была статистически значимо ниже у пациентов, получавших терапию ривароксабаном и апиксабаном, но не дабигатраном, что может указывать на преимущество ПОАК, относящихся к ингибиторам фактора Ха.

В старческом возрасте нередко диагностируется деменция, а наличие ФП повышает риск ее развития в результате макро, микроэмболии сосудов мозга, ухудшения церебральной гемодинамики, что позволяет надеяться на благоприятный эффект раннего применения

ПОАК [46]. В наблюдательном исследовании с участием 53 236 больных с ФП (средний возраст 70,7 лет), исходно не имевших деменции, она диагностировалась у 2194 человек в течение среднего периода наблюдения в 20,2 месяца. Лечение ПОАК по сравнению с приемом варфарина сопровождалось меньшей частотой развития деменции (ОР 0,78 при 95 % ДИ от 0,69 до 0,90;  $p = 0,001$ ) [47].

#### Приверженность к терапии и постоянство лечения

Приверженность к ПОАК и постоянство их приема в долгосрочной перспективе – критически важные факторы результативности современной антикоагулянтной терапии, необходимые для получения пациентами максимальной пользы от эффективных методов лечения, основанных на доказательствах [24]. Приверженность определяется как добровольное активное участие пациента в сотрудничестве с медицинским работником в ходе лечения (прием лекарств, соблюдение диеты и/или изменение образа жизни) для получения желаемого результата терапии. Согласно общепринятым представлениям, пациент признается приверженным к лечению, если принимает назначенное лекарственное средство >80 % дней в течение определенного периода времени [48]. Постоянство отражает продолжительность времени от начала до прекращения приема препарата [49].

Сообщалось о плохой приверженности к терапии варфарином, что существенно влияло на определявшиеся показатели антикоагуляции [50]. По данным регистра больных с ФП пожилого и старческого возраста в Германии ( $n = 7265$ ), показатель постоянства приема оказался значительно выше у пациентов, получавших ривароксабан, по сравнению с принимавшими варфарин через 180 дней (66,0 % против 58,1 %;  $p < 0,001$ ) и через 360 дней (53,1 % против 25,5 %;  $p < 0,001$ ) после начала терапии [51].

Недостаточная приверженность способна серьезно снижать

потенциальные преимущества ПОАК в эффективности лечения. Решающее значение для достижения высокой приверженности к терапии играют обеспечение надлежащего информирования пациента о вариантах лечения, разъяснение его цели, назначенной схемы и возможных последствий ее несоблюдения, регулярный контроль соблюдения больным врачебных рекомендаций.

Даже в случае развития кардиоэмболического инсульта у пациента с ФП адекватная приверженность к лечению ПОАК ассоциируется с уменьшением тяжести инсульта при поступлении в стационар и улучшением функционального результата при выписке [52]. М. Alberts с соавт. [53] при среднем периоде наблюдения 27 месяцев отмечали снижение риска инсульта на 19 % (ОР 0,81 при 95 % ДИ от 0,68 до 0,96), в том числе тяжелого инсульта (балл по шкале тяжести инсульта NIHSS 16–42) на 48 % (ОР 0,52 при 95 % ДИ от 0,33 до 0,82), у больных с ФП, получавших ривароксабан ( $n = 6876$ ), по сравнению с принимавшими варфарин ( $n = 13597$ ). Кроме того, в случаях развития инсульта смертность за первые 30 дней оказывалась на 59 % ниже (ОР 0,41 при 95 % ДИ от 0,28 до 0,60) в группе ривароксабана.

Рекомендованная частота приема лекарственных средств является одним из важных факторов приверженности к лечению. Процент принятых доз препарата обычно выше при меньшей частоте необходимых приемов в сутки, и простые схемы дозирования, как правило, предпочтительнее для больных. Поскольку соблюдение назначенного режима лечения способно повлиять на отдаленные исходы, логично предполагать, что ПОАК с однократным приемом в сутки может улучшить результаты профилактики инсульта у пациентов с ФП. В канадском исследовании изучались предпочтения пациентов с ФП ( $n = 266$ ) и врачей ( $n = 178$ ) при выборе ПОАК для профилактики инсульта. Врачи называли предпо-

чительным антикоагулянтом ривароксабан, а пациенты наиболее высоко оценивали в лекарственном средстве однократный прием в сутки и благоприятный профиль безопасности, что позволяло надеяться на постоянство терапии. Наибольшая приверженность к лечению наблюдалась после назначения препаратов с приемом 1 раз в сутки (ривароксабан, варфарин) [54]. Более высокая приверженность к лечению при режиме приема ПОАК 1 раз в сутки отмечалась в ряде других работ [55–57], причем упоминалось преимущество ингибиторов фактора Ха по сравнению с дабигатраном, часто вызывавшим диспепсию [58].

### Заключение

Проведенные клинические исследования показали, что пациенты с ФП старческого возраста получают пользу от терапии антикоагу-

лянтами, так как у большинства из них риск тромбоэмболии преобладает над риском кровотечения. При этом ПОАК более предпочтительны для профилактики инсульта у пациентов с ФП, чем АВК, так как они имеют ряд клинических и практических преимуществ.

Среди ПОАК выделяется ривароксабан, изученный у пожилых пациентов с ФП, имеющих наибольшие, среди популяций исследований других ПОАК, риски инсульта и кровотечений. При применении в такой «тяжелой» популяции терапия ривароксабаном продемонстрировала возможность защиты пациентов с ФП пожилого и старческого возраста от инсульта и системных эмболий со значимо меньшим риском развития жизнеугрожающих и смертельных кровотечений по сравнению с варфарином, даже при сопутствующей хронической болезни почек. Высо-

кие показатели безопасности ривароксабана, отмечавшиеся в рандомизированных контролируемых исследованиях, были дополнены уникальными данными реальной клинической практики.

Более того, в отличие от других ПОАК, применение ривароксабана может помочь обеспечить всестороннюю защиту пациентов с ФП пожилого и старческого возраста, которая, кроме профилактики инсульта, включает снижение риска развития инфаркта миокарда и ухудшения почечных исходов, а также достижение высокой приверженности терапии с помощью однократного режима дозирования и календарной упаковки, что напрямую связано с результатами лечения.

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке АО «Байер».

### Список литературы:

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
2. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
4. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8): e254–743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950
5. Morillo CA, Banerjee A, Perel P, Wood D, Jouven X. Atrial fibrillation: the current epidemic. *Journal of geriatric cardiology*. 2017;14(3):195–203. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011
6. Benedetti G, Neccia M, Agati L. Direct oral anticoagulants use in elderly patients with non valvular atrial fibrillation: state of evidence. *Minerva Cardioangiologica*. 2018;66(3):301–13. DOI: 10.23736/S0026-4725.17.04553-4
7. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263–72. DOI: 10.1378/chest.09-1584
8. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations: Atrial fibrillation and flutter in adults. (CR382). Av. at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382_1). 2020. [Russian: Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. (КР382). 2020. Доступно на: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382_1)]
9. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eur-heartj/ehaa612
10. Patti G, Lucerna M, Pecena L, Siller-Matula JM, Cavallari I, Kirchhof P et al. Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (Prevention of Thromboembolic Events – European Registry in Atrial Fibrillation). *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(7): e005657. DOI: 10.1161/JAHA.117.005657
11. Chao T-F, Liu C-J, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2018;138(1):37–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658
12. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared with Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation Clinical Perspective: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
13. Pradaxa®. Instructions for use. Av. at: [https://medi.ru/instrukciya/pradaksa\\_10471/](https://medi.ru/instrukciya/pradaksa_10471/). [Russian: Прадакса®. Инструкция по применению. Доступно на: [https://medi.ru/instrukciya/pradaksa\\_10471/](https://medi.ru/instrukciya/pradaksa_10471/)]

14. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D et al. Efficacy and safety of apiXaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARIS- TOTLE trial. *European Heart Journal*. 2014;35(28):1864–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu046
15. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Vorobyev A.N., Zagrebelnyy A.V. et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of “atrial fibrillation” in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):366–77. [Russian: Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом “фибрилляция предсердий” в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра сердечно-сосудистых заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(4):366– 77]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377
16. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Lerman O.V. et al. Main factors of adherence to new oral anticoagulants and its dynamics in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation: results of the ANTEY study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):211–9. [Russian: Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В. и др. Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):211–9]. DOI: 10.15829/1728- 8800-2020-2680
17. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR 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;130(2):138–46. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008
18. FoX KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroXaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*. 2011;32(19):2387–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr342
19. Caldeira D, Nunes-Ferreira A, Rodrigues R, Vicente E, Pinto FJ, Ferreira JJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2019; 81: 209–14. DOI: 10.1016/j.archger.2018.12.013
20. Tsai C, Liao J, Chen S, Jiang Y, Chen T, Chao T. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in AF patients ≥ 85 years. *European Journal of Clinical Investigation*. 2021;51(6): e13488. DOI: 10.1111/eci.13488
21. Hanon O, Vidal J-S, Pisica-Donose G, Orvoën G, David J-P, Chaussade E et al. Bleeding risk with rivaroXaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2020; heartjnl-2020-317923. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317923
22. Xarelto® 15/20 mg. Instructions for use. Av. at: [https://medi.ru/instrukciya/ksarelto-20\\_12600/](https://medi.ru/instrukciya/ksarelto-20_12600/). [Russian: Ксарелто® 15/20 мг. Инструкция по применению. Доступно на: [https://medi.ru/instrukciya/ksarelto-20\\_12600/](https://medi.ru/instrukciya/ksarelto-20_12600/)]
23. Eliquis® 5 mg. Instructions for use. Av. at: [https://medi.ru/instrukciya/elikvis5mg\\_16589/](https://medi.ru/instrukciya/elikvis5mg_16589/). [Russian: Эликвис® 5 мг. Инструкция по применению. Доступно на: [https://medi.ru/instrukciya/elikvis5mg\\_16589/](https://medi.ru/instrukciya/elikvis5mg_16589/)]
24. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Hauesler KG et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021; euab065. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/europace/euab065
25. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2): e125–51. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
26. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(21):2621–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087
27. Chashkina M.I., Andreev D.A., Kozlovskaya N.L., Salpagarova Z.K., Suvorov A.Yu., Suchkova S.A. et al. Safety performance of rivaroXaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologia*. 2020;60(11):94–100. [Russian: Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л., Салпагарова З.К., Суворов А.Ю., Сучкова С.А. и др. Показатели безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. *Кардиология*. 2020;60(11):94–100]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1322
28. Miao B, Hernandez AV, Roman YM, Alberts MJ, Coleman CI, Baker WL. Four-year incidence of major adverse cardiovascular events in patients with atherosclerosis and atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2020;43(5):524–31. DOI: 10.1002/clc.23344
29. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
30. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apiXaban, rivaroXaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):707–17. DOI: 10.1111/bcp.12376
31. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. RivaroXaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coronary Artery Disease*. 2013;24(8):628–35. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000031
32. Tornoyos A, Kehl D, D’Ascenzo F, Komócsi A. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58(5):483–94. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.12.001
33. Coleman CI, Baker WL, Meinecke A-K, Eriksson D, Martinez BK, Bunz TJ et al. Effectiveness and safety of rivaroXaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary or peripheral artery disease. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020;6(3):159–66. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz047
34. Ikari Y, Saito F, Kiyooka T, Nagaoka M, Kimura M, Furuki T et al. Switching from Warfarin to rivaroXaban induces sufficiency

- of vitamin K and reduction of arterial stiffness in patients with atrial fibrillation. *Heart and Vessels*. 2020;35(12):1727–33. DOI: 10.1007/s00380-020-01651-8
35. Varsamis NA, Christou GA, Kiortsis DN. A critical review of the effects of vitamin K on glucose and lipid homeostasis: its potential role in the prevention and management of type 2 diabetes. *Hormones*. 2021; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s42000-020-00268-w
  36. Huang H, Liu PP, Lin S, Hsu J, Peng CC, Munir KM et al. Risk of developing diabetes in patients with atrial fibrillation taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or warfarin: A nationwide cohort study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(2):499–507. DOI: 10.1111/dom.14243
  37. Díez-Villanueva P, Alfonso F. Atrial fibrillation in the elderly. *Journal of geriatric cardiology*. 2019;16(1):49–53. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.01.005
  38. Steinberg BA, Holmes DN, Piccini JP, Ansell J, Chang P, Fonarow GC et al. Early Adoption of Dabigatran and Its Dosing in US Patients with Atrial Fibrillation: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(6): e000535. DOI: 10.1161/JA-HA.113.000535
  39. Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, Coleman CI. Effectiveness and Safety of ApiXaban, Dabigatran, and RivaroXaban Versus Warfarin in Frail Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(8):e008643. DOI: 10.1161/JA-HA.118.008643
  40. Scotti P, Séguin C, Lo BWY, de Guise E, Troquet J-M, Marcoux J. Antithrombotic agents and traumatic brain injury in the elderly population: hemorrhage patterns and outcomes. *Journal of Neurosurgery*. 2020;133(2):486–95. DOI: 10.3171/2019.4.JNS19252
  41. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(7):677–85. PMID: 10218746
  42. Fusaro M, Cianciolo G, Brandi ML, Ferrari S, Nickolas TL, Tripepi G et al. Vitamin K and Osteoporosis. *Nutrients*. 2020;12(12):3625. DOI: 10.3390/nu12123625
  43. Lutsey PL, Norby FL, Ensrud KE, MacLehose RF, Diem SJ, Chen LY et al. Association of Anticoagulant Therapy with Risk of Fracture Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(2):245–53. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.5679
  44. Tufano A, Coppola A, Contaldi P, Franchini M, Minno G. Oral Anticoagulant Drugs and the Risk of Osteoporosis: New Anticoagulants Better than Old? Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2015;41(04):382–8. DOI: 10.1055/s-0034-1543999
  45. Huang H, Liu PP, Hsu J, Lin S, Peng CC, Wang J et al. Risk of Osteoporosis in Patients with Atrial Fibrillation Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(2): e013845. DOI: 10.1161/JA-HA.119.013845
  46. Bunch TJ. Atrial Fibrillation and Dementia. *Circulation*. 2020;142(7):618–20. DOI: 10.1161/CIRCULA-TIONAHA.120.045866
  47. Kim D, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23(2):184–95. DOI: 10.1093/euro-pace/euaa192
  48. Mentias A, Heller E, Vaughan Sarrazin M. Comparative Effectiveness of RivaroXaban, ApiXaban, and Warfarin in Atrial Fibrillation Patients with Polypharmacy. *Stroke*. 2020;51(7):2076–86. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029541
  49. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value in Health*. 2008;11(1):44–7. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.X
  50. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GYH, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(2):209–18. DOI: 10.1160/TH16-10-0757
  51. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(8):1150–7. DOI: 10.1093/europace/euv421
  52. Yamashiro K, Kurita N, Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Hira K et al. Adequate Adherence to Direct Oral Anticoagulant is Associated with Reduced Ischemic Stroke Severity in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(6):1773–80. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.019
  53. Alberts M, Chen Y-W, Lin JH, Kogan E, Twyman K, Milentijevic D. Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated with RivaroXaban and Warfarin. *Stroke*. 2020;51(2):549–55. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025554
  54. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A, Connors S. Values and Preferences of Physicians and Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(6):747–53. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.09.023
  55. Wilke T, Meinecke A-K, Schaefer B, Buchwald S, Eriksson D, Müller S. Patient Preferences for Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Stroke Prevention: A Multicountry Discrete Choice Experiment. *Cardiology Research and Practice*. 2019;2019: 5719624. DOI: 10.1155/2019/5719624
  56. Rossi AP, Facchinetti R, Ferrari E, Nori N, Sant S, Masciocchi E et al. Predictors of self-reported adherence to direct oral anticoagulation in a population of elderly men and women with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018;46(2):139–44. DOI: 10.1007/s11239-018-1679-1
  57. Hwang J, Han S, Bae H-J, Jun S-W, Choi S-W, Lee C-H et al. NO-AC Adherence of Patients with Atrial Fibrillation in the Real World: Dosing Frequency Matters? *Thrombosis and Haemostasis*. 2020;120(2):306–13. DOI: 10.1055/s-0039-1697954
  58. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2020;13(3): e005969. DOI: 10.1161/CIRCOUT-COMES.119.005969

*Впервые опубликовано в журнале «Кардиология», 2021;61(6). DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1627*

PP-XAR-KZ-0498-1

# Краткая инструкция по медицинскому применению препарата КСАРЕЛТО®

**Международное непатентованное наименование:** ривароксабан

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5/10/15/20 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 комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг);
- 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 комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава (для таблеток 10 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых (для таблеток 10 мг);
- профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как застойная сердечная недостаточность, гипертонзия, возраст  $\geq 75$  лет, сахарный диабет, ранее перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака (для таблеток 15/20 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых (для таблеток 15/20 мг).

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата; активное клинически значимое кровотечение; нарушение или состояние, считающееся значимым фактором риска большого кровотечения (например, язва желудочно-кишечного тракта, злокачественные новообразования с высоким риском кровотечения, недавняя травма головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные аномалии развития, сосудистые анев-

ризмы или патология крупных сосудов спинного или головного мозга); сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, такими как нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, аписабан и т.п.), за исключением особых случаев перехода на другой антикоагулянт или когда НФГ вводится в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; лица с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lарр-лактазы, мальабсорцией глюкозы-галактозы. Дополнительно для таблеток 2,5 мг: сопутствующая антитромбоцитарная терапия ОКС у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия ИБС/ЗПА ацетилсалициловой кислотой у пациентов, перенесших геморрагический или лакунарный инсульт, а также любой инсульт в течение месяца; Дополнительно для таблеток 15/20 мг: – детский и подростковый период до 18 лет (безопасность и эффективность в данной возрастной группе не установлены).

## С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

- При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения.
- При лечении больных с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин.
- Применение Ксарелто® не рекомендуется у больных с клиренсом креатинина  $< 15$  мл/мин.
- При лечении больных с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин), получающих сопутствующее лечение другими препаратами, повышающими концентрацию ривароксабана в плазме крови
- Ксарелто® 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).
- При назначении Ксарелто® пациентам, получающим лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Пациентам, имеющим риск развития язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, следует рассмотреть вопрос о проведении соответствующего профилактического лечения.

- Пациенты, получающие лечение Ксарелто® в сочетании с АСК или Ксарелто® и АСК плюс клопидогрел/ тиклопидин, должны получать длительную терапию НПВС только в случаях, когда польза превышает имеющийся риск кровотечения.
- Ксарелто® не следует использовать для тромбопрофилактики у пациентов, недавно перенесших транскатетерную замену аортального клапана (TAVR).
- При проведении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной) анестезии или спинальной/эпидуральной пункции.
- Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства.

Дополнительно для таблеток 2.5/10 мг: Ксарелто®, так же, как и другие антитромботические препараты, не рекомендуется использовать при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения, а именно с такими состояниями как: врожденные или приобретенные нарушения, связанные с кровотечениями; неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия; другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые могут осложняться кровотечениями (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс); сосудистая ретинопатия; бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

Пациентам, с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром, не рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты прямого действия, включая ривароксабан.

Дополнительно для таблеток 10 мг: Ксарелто® не рекомендуется применять в качестве альтернативы нефракционированного гепарина у пациентов с ТЭЛА и нестабильностью гемодинамики или у которых возможно проведение тромболитика или легочной эмболиотомии.

Дополнительно для таблеток 2.5 мг: Необходимо соблюдать осторожность при назначении Ксарелто® у пациентов с ОКС и ИБС/ЗПА в возрасте 75 лет и старше, получающих Ксарелто® в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем/тиклопидином; с низкой массой тела, получающих Ксарелто® в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем/тиклопидином; ИБС с тяжелой симптоматической сердечной недостаточностью.

#### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Учитывая фармакологический механизм действия Ксарелто®, применение его может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и тяжесть (включая летальный исход) варьируют в зависимости от локализации и степени тяжести или массивности кровотечения и/или анемии. В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (например, носовое, десневое, желудочно-кишечное, из мочеполового тракта включая патологическое вагинальное и усиленное менструальное кровотечение) и анемия часто отмечались при длительном лечении Ксарелто® в сравнении с лечением антагонистами витамина К (АВК).

Риск развития кровотечения может быть повышен у некоторых групп пациентов, например, с неконтролируе-

мой тяжелой артериальной гипертензией и/или получающих сопутствующее лечение препаратами, влияющими на гемостаз. Менструальные кровотечения могут быть более длительными и интенсивными. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, необъяснимой припухлостью, одышкой или необъяснимым шоковым состоянием. В некоторых случаях, вследствие анемии наблюдались симптомы ишемии миокарда такие как боли в груди или стенокардия.

При применении Ксарелто® вследствие тяжелого кровотечения регистрировались и такие известные осложнения как компартмент-синдром и почечная недостаточность в результате гипоперфузии. Поэтому при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты, следует рассматривать возможность кровоизлияния.

*Часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ):* – анемия (включая соответствующие лабораторные параметры); – головокружение, головная боль; – кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву); – артериальная гипотензия, гематома; – носовое кровотечение, кровохарканье; – десневое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и животе, диспепсия, тошнота, запор<sup>А</sup>, диарея, рвота<sup>А</sup>; – зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимозы, кожные и подкожные кровоизлияния; – боли в конечностях<sup>А</sup>; – кровотечение из урогенитального тракта (в том числе гематурия и меноррагия<sup>В</sup>), почечная недостаточность (в том числе повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови)<sup>А</sup>; – лихорадка<sup>А</sup>, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая утомляемость и астению); – повышение уровня трансаминаз; – кровоизлияния после проведенных процедур (в том числе послеоперационная анемия и кровотечение из раны), кровоподтек, выделения из раны<sup>А</sup>.

<sup>А</sup>наблюдались у взрослых пациентов при проведении профилактики ВТЭ после эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов. <sup>В</sup>наблюдались как «очень частые» при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактике их рецидива у женщин в возрасте <55 лет.

**Регистрационный номер:** для таблеток 2,5 мг: РК-ЛС-5№ 020533. Актуальная версия инструкции от 22.12.2020 г.; для таблеток 10 мг: РК-ЛС-№ 014326. Актуальная версия инструкции от 13.05.2020 г.; для таблеток 15/20 мг: РК-ЛС-5№ 019005, РК-ЛС-5№ 019006. Актуальная версия инструкции от 19.06.2020.

**Производитель:** Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению

**Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:**

ТОО «Байер КАЗ», ул. Тимирязева, 42, павильон 15, офис 301, 050057, Алматы, Республика Казахстан; тел: +7 701 715 78 46 (круглосуточно), тел: +7 727 258 80 40, вн. 106 (в рабочие часы), факс: +7 727 258 80 39, e-mail: pv.centralasia@bayer.com.

# Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом

В.В. Скибицкий, С.Р. Гутова, А.В. Фендрикова, А.В. Скибицкий  
 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, Краснодар, Россия

**Цель.** Оценить эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД), жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления (ЦАД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и предиабетом.

**Материал и методы.** В исследование были включены 120 пациентов с АГ и предиабетом. После рандомизации методом конвертов сформированы 3 группы лечения: 1-я – пациенты, получавшие периндоприл, индапамид SR и метформин (n = 40); 2-я – получавшие периндоприл, моксонидин и метформин (n = 40); 3-я – получавшие периндоприл, индапамид SR и амлодипин (n = 40). Всем больным исходно и через 24 нед. лечения проводили СМАД с определением показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД.

**Результаты.** Через 24 нед. терапии у пациентов всех групп отмечалось статистически значимое улучшение большинства параметров СМАД, жесткости артериальной стенки и ЦАД. Во 2-й и 3-й группах больных на фоне лечения регистрировались статистически значимо более выраженные, чем в 1-й группе, позитивные изменения показателей СМАД, ригидности артериальной стенки и ЦАД. Антигипертензивный и вазопротективный эффекты применения комбинаций периндоприл + моксонидин + метформин и периндоприл + индапамид SR + амлодипин оказались сопоставимыми.

**Заключение.** Выявленные статистически значимые антигипертензивный и вазопротективный эффекты комбинации периндоприла, моксонидина и метформина в сочетании с известным позитивным метаболическим действием позволяют рекомендовать ее пациентам с АГ и предиабетом как одну из эффективных стратегий контроля АД.

**Ключевые слова:** Артериальная гипертензия; предиабет; жесткость сосудистой стенки; центральное аортальное давление; периндоприл; моксонидин; метформин.

Для цитирования: Skibitskiy V.V., Gutova S.R., Fendrikova A.V., Skibitskiy A.V. Antihypertensive and Vasoprotective Effects of Combined Pharmacotherapy in Patients With Arterial Hypertension and Prediabetes. *Kardiologiya*. 2020;60(4):10–17. [Russian: Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. *Кардиология*. 2020;60(4):10–17.]

Автор для переписки: Фендрикова Александра Вадимовна. E-mail: alexandra2310@rambler.ru

Артериальная гипертензия (АГ) и нарушения углеводного обмена в настоящее время – одни из самых распространенных заболеваний в России. По данным национального эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, при наличии АГ гипергликемия регистрировалась примерно у 45 % мужчин и 40 % женщин в возрасте 55–64 лет [1]. Эпидемиоло-

гические данные о распространенности ранних нарушений углеводного обмена (нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе), в том числе у лиц с АГ, достаточно противоречивы. Результаты российского исследования NATION свидетельствуют, что при использовании в качестве диагностического критерия уровня глики-

рованного гемоглобина предиабет регистрируется у 19,3 % лиц [2]. В то же время по данным международного проекта НАРИЕЕ, в Российской Федерации от 28,1 до 54,8 % взрослых имеют высокий уровень глюкозы в крови натощак [3].

В свою очередь сочетание АГ с предиабетом сопровождается не только увеличением риска развития



сахарного диабета (СД) 2-го типа, но и ассоциировано с повышением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 2,41 раза [4]. Вероятно, высокий риск возникновения ССО у лиц с АГ и гипергликемией обусловлен ранними и значительными изменениями органов-мишеней и, прежде всего, сосудистой стенки. Известно, что одним из прогностически значимых индикаторов патологического ремоделирования артериальных сосудов является увеличение их жесткости и тесно ассоциированное с ним повышение центрального аортального давления (ЦАД) [5, 6]. Согласно результатам исследования ARIC, предиабет ассоциируется с увеличением жесткости артериальной стенки [7]. Кроме того, у пациентов как с АГ, так и с нарушенной толерантностью к глюкозе, жесткость сосудистой стенки служит независимым предиктором ССО [6, 8]. В связи с этим представляется важным у больных АГ с ранними нарушениями углеводного обмена назначение эффективной фармакотерапии, позволяющей обеспечить не только достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и клинически значимую вазопротекцию.

Согласно современным рекомендациям по лечению АГ стартовая антигипертензивная терапия включает блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и антагонист кальция (АК) или тиазидный/тиазидоподобный диуретик [9]. Данные комбинации дают доказанные антигипертензивный, антиремоделирующий эффекты, обеспечивают улучшение прогноза у большой популяции больных АГ, в том числе при нарушениях углеводного обмена.

Вместе с тем эффективность фармакотерапии пациентов с предиабетом определяется способностью антигипертензивного препарата корригировать патогенетические звенья формирования АГ, в частности инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, а также целый каскад тесно ассоциированных с ними нейрогуморальных нарушений. Традиционно при ин-

сулинорезистентности используется представитель класса бигуанидов метформин. В настоящее время эксперты рекомендуют назначать именно метформин больным с предиабетом для профилактики СД 2-го типа и ССО [10]. В то же время Российские рекомендации по лечению АГ в данной ситуации справедливо отдают предпочтение агонистам имидазолиновых рецепторов (АИР) [11]. Представители данного класса оказывают выраженное антигипертензивное действие и обладают доказанной способностью уменьшать инсулинорезистентность, а также дополнительными плейотропными свойствами: кардио-, вазо- и нефропротективными [12–14]. Вместе с тем результаты исследований по влиянию АИР, в частности моксонидина, на прогностически важные показатели суточного профиля АД противоречивы и немногочисленны, а эффективность данного класса в отношении регресса жесткости сосудистой стенки и ЦАД у больных АГ с предиабетом практически не изучена.

В связи с этим целью настоящего исследования стала оценка эффективности влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД), жесткости сосудистой стенки и ЦАД у пациентов с АГ и предиабетом.

### Материал и методы

В исследование включены 120 пациентов с АГ 1–2-й степени в сочетании с предиабетом, медиана возраста которых составила 56 лет (49–64 года). Ранние нарушения углеводного обмена (нарушенной толерантности к глюкозе, нарушенной гликемии натощак) у пациентов с АГ устанавливались в соответствии с современными рекомендациями [15].

Критериями исключения считались: АГ вторичного генеза, СД 1-го типа, инфаркт миокарда и/или реваскуляризация миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса (по NYHA), острое нарушение

мозгового кровообращения, сложные нарушения ритма сердца и проводимости, выраженные нарушения функции печени и почек, непереносимость ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), ТД, АК, АИР и бигуанидов.

Исследование было проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным в параллельных группах. Для сравнительной оценки антигипертензивного и вазопротективного эффектов различных вариантов комбинированной фармакотерапии пациенты с АГ и предиабетом были рандомизированы методом конвертов на 3 группы:

- 1-я (n = 40) – пациенты, которым была назначена комбинация ингибитора АПФ периндоприла (престарיום А, «Servier») в стартовой суточной дозе 5 мг вечером, ТД индапамида SR (арифон-ретард, «Servier») в суточной дозе 1,5 мг утром и бигуанида метформина (глюкофаж, «Nycomed/Merck») в суточной дозе 1000 мг вечером;
- 2-я (n = 40) – пациенты, которым был назначен ингибитор АПФ периндоприл (престарיום А, «Servier») в стартовой суточной дозе 5 мг вечером, АИР моксонидин (физиотенз, «Abbott Laboratories») в стартовой суточной дозе 0,2 мг утром и бигуанид метформин (глюкофаж, «Nycomed») 1000 мг в вечернее время;
- 3-я (n = 40) – пациенты, которым назначен ингибитор АПФ периндоприл (престарיום А, «Servier») в стартовой суточной дозе 5 мг вечером, ТД индапамид SR (арифон ретард, «Servier») 1,5 мг утром и дигидропиридиновый АК амлодипин (нормодипин, «Gedeon Richter») в стартовой дозе 5 мг утром.

Достижение офисного целевого уровня АД оценивали через 4, 8, 12 и 24 нед. терапии. Учитывая, что исследование было запланировано и выполнялось в период до середины 2018 г., целевым считали уровень АД <140/90 мм рт. ст. согласно рекомендациям ESH/ESC от 2013 г. [16]. Через 4 нед. целевой уровень

АД зарегистрирован в 1-й группе у 12, во 2-й – у 14, в 3-й – у 19 больных; остальным доза периндоприла была увеличена до 10 мг/сут. В последующем через 8 и 12 нед. пациентам в соответствующих группах, которые не достигли целевого уровня АД, были увеличены дозы моксонидина до 0,6 мг/сут и амлодипина до 10 мг/сут. Если в течение последующих 4–6 нед. после коррекции дозы антигипертензивных препаратов уровень офисного АД превышал 139/89 мм рт. ст., больным корректировали фармакотерапию, и они выбывали из исследования.

Всем пациентам исходно и через 24 нед. проводили СМАД с использованием аппаратного комплекса VPLab Vasotens в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 25 мин в дневные часы и 55 мин во время сна [17]. Оценивали основные параметры: среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического, диастолического и пульсового АД (САД<sub>24</sub>, САД<sub>д</sub>, САД<sub>н</sub>, ДАД<sub>24</sub>, ДАД<sub>д</sub>, ДАД<sub>н</sub>, ПАД<sub>24</sub>, ПАД<sub>д</sub>, ПАД<sub>н</sub>), индекс времени АД (ИВ САД<sub>д</sub>, ИВ САД<sub>н</sub>, ИВ ДАД<sub>д</sub>, ИВ ДАД<sub>н</sub>), вариабельность АД (Вар САД<sub>д</sub>, Вар САД<sub>н</sub>, Вар ДАД<sub>д</sub>, Вар ДАД<sub>н</sub>), величина утреннего подъема АД (ВУП САД, ВУП ДАД), скорость утреннего подъема АД (СУП САД, СУП ДАД), суточный индекс. С учетом величины суточного индекса выделяли 4 типа кривых АД: «диппер», «нон-диппер», «овер-диппер» и «найт-пикер». Кроме того, определяли среднесуточные значения показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки: скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV<sub>ao</sub>), время распространения отраженной волны (RWTT), индекс ригидности артерий (ASI), индекс аугментации (AI<sub>x</sub>), максимальная скорость нарастания АД (dP/dt), а также оценивали основные параметры ЦАД: среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического и диастолического аортального давления (САД<sub>ао24</sub>, САД<sub>аод</sub>, САД<sub>аон</sub>, ДАД<sub>ао24</sub>, ДАД<sub>аод</sub>, ДАД<sub>аон</sub>), среднее давление в аорте (СрАД<sub>ао24</sub>, СрАД<sub>аод</sub>, СрАД<sub>аон</sub>), пульсовое АД в аорте (ПАД<sub>ао24</sub>, ПАД<sub>аод</sub>, ПАД<sub>аон</sub>), индекс аугментации в аорте (AI<sub>xао24</sub>, AI<sub>xаод</sub>, AI<sub>xаон</sub>), амплификация пульсового давления (РРА<sub>24</sub>, РРА<sub>д</sub>, РРА<sub>н</sub>), длительность периода изгнания (ED<sub>24</sub>, ED<sub>д</sub>, ED<sub>н</sub>), индекс субэндокардиального кровотока (SEVR<sub>24</sub>, SEVR<sub>д</sub>, SEVR<sub>н</sub>). Все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие.

Таблица 1. Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели СМАД у пациентов с АГ и предиабетом

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями, Δ%		
	1-я группа (n = 36)	2-я группа (n = 36)	3-я группа (n = 37)
САД <sub>24</sub> , мм рт. ст.	-11,7*	-16,4*, **	-16,6*, ***
САД <sub>д</sub> , мм рт. ст.	-7,3*	-11,7*, **	-12,2*, ***
САД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	-12,2*	-16,0*, **	-17,3*, ***
ДАД <sub>24</sub> , мм рт. ст.	-6,5*	-10,7*, **	-12,8*, ***
ДАД <sub>д</sub> , мм рт. ст.	-4,7*	-10,2*, **	-12,2*, ***
ДАД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	-6,8*	-11,4*, **	-14,6*, ***
ПАД <sub>24</sub> , мм рт. ст.	-11,7*	-17,1*, **	-17,7*, ***
ПАД <sub>д</sub> , мм рт. ст.	-9,4*	-17,4*, **	-17,5*, ***
ПАД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	-11,4*	-16,9*, **	-17,9*, ***
ИВ САД <sub>д</sub> , %	-37,7*	-59,1*, **	-62,2*, ***
ИВ САД <sub>н</sub> , %	-41,2*	-64,6*, **	-68,0*, ***
ИВ ДАД <sub>д</sub> , %	-28,5*	-43,0*	-45,5*
ИВ ДАД <sub>н</sub> , %	-22,3*	-38,9*, **	-45,2*, ***
Вар САД <sub>д</sub> , мм рт. ст.	-17,3*	-30,4*, **	-35,3*, ***
Вар САД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	-22,1*	-35,6*, **	-40,0*, ***
Вар ДАД <sub>д</sub> , мм рт. ст.	-15,3*	-16,0*	-22,2*
Вар ДАД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	-16,3*	-25,0*, **	-28,6*, ***
ВУП САД, мм рт. ст.	-9,4*	-24,8*, **	-26,9*, ***
СУП САД, мм рт. ст./ч	-16,6*	-28,9*	-30,6*
ВУП ДАД, мм рт. ст.	-12,7*	-17,0*	-17,9*
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	-20,5	-24,4*	-28,6*

Различия статистически значимы (p < 0,05) \* – при сравнении показателей с исходными данными; \*\* – Δ % между 1-й и 2-й группами; \*\*\* – Δ % между 1-й и 3-й группами. САД<sub>24</sub> – среднесуточное систолическое артериальное давление; САД<sub>д</sub> – среднесуточное систолическое артериальное давление; САД<sub>н</sub> – среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД<sub>24</sub> – среднесуточное диастолическое артериальное давление; ДАД<sub>д</sub> – среднесуточное диастолическое артериальное давление; ДАД<sub>н</sub> – среднесуточное диастолическое артериальное давление; ПАД<sub>24</sub> – среднесуточное пульсовое артериальное давление; ПАД<sub>д</sub> – среднесуточное пульсовое артериальное давление; ПАД<sub>н</sub> – среднесуточное пульсовое артериальное давление; ИВ – индекс времени; Вар – вариабельность; ВУП – время утреннего подъема; СУП – скорость утреннего подъема.

граммы Statistica 12.0. Количественные признаки представлены в виде медиан и квартильных интервалов. Межгрупповое сравнение по количественным показателям осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни U (для независимых групп) и критерия Вилкоксона (для зависимых групп). Множественные сопоставления по качественным показателям проводили по критерию хи-квадрат в модификации Пирсона. Различия считали статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты исследования обобщены в виде инфографиков. Пациенты исследования подписали информированное согласие. Результаты исследования обобщены в виде инфографиков. Пациенты исследования подписали информированное согласие.



## Результаты

На момент включения в исследование группы больных по антропометрическим, клиническим данным, показателям СМАД, жесткости артериальной стенки и ЦАД статистически значимо не различались.

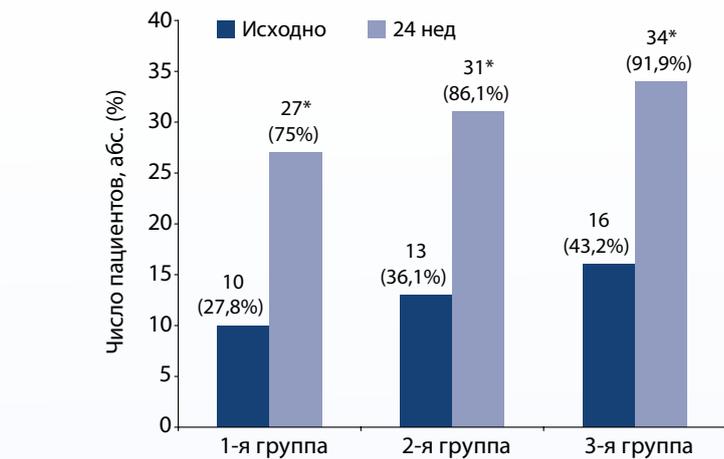
На фоне фармакотерапии во всех группах больных целевой уровень АД регистрировался у сопоставимого числа больных: в 1-й и 2-й группах – у 36 из 40 (90 %) пациентов, в 3-й – у 37 (92,5 %) из 40 ( $p > 0,05$ ).

Через 24 нед. фармакотерапии у всех больных, достигших целевого уровня АД, во всех группах отмечались статистически значимые положительные изменения большинства параметров СМАД (табл. 1).

Вместе с тем на фоне лечения во 2-й и 3-й группах уменьшение среднесуточных, дневных и ночных показателей САД, ДАД и ПАД, ИВ САД и Вар САД днем и ночью, ИВ ДАД и Вар ДАД, преимущественно в ночное время, и ВУП САД оказалось статистически значимо более выраженным по сравнению с динамикой параметров СМАД в 1-й группе больных. Важно, что позитивные изменения всех изучаемых показателей у пациентов 2-й и 3-й групп через 24 нед. были сопоставимы (см. табл. 1). Данный факт свидетельствует о существенной и равнозначной антигипертензивной эффективности широко применяемой в клинической практике комбинации ингибитор АПФ + ТД + дигидропиридиновый АК и фармакотерапии с использованием патогенетически оправданной при наличии предиабета комбинации лекарственных средств: ингибитор АПФ, АИР и бигуанид.

Во всех группах больных лечение сопровождалось статистически значимым увеличением более чем в 2 раза числа лиц с достаточным снижением АД в ночные часы – «диппер» (рис. 1).

Кроме того, независимо от варианта используемой терапии регистрировалось существенное уменьшение числа больных с прогностически неблагоприятным вариантом суточного профиля «нон-диппер» (рис. 2). Вместе с тем во 2-й группе данный тип суточной



\* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей с исходными данными.

**Рисунок 1.** Число пациентов с физиологическим профилем «диппер» до и через 24 нед. лечения



\* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей с исходными данными. \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей с исходными данными.

**Рисунок 2.** Число пациентов с патологическим профилем «нон-диппер» до и через 24 нед. лечения

кривой определялся в 3 раза реже, а в 3-й группе – почти в 4 раза реже по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ ). Через 24 нед. терапии такие патологические профили, как «найт-пикер» и «овер-диппер» ни в одной из групп не зафиксированы.

При анализе степени изменения основных показателей жесткости артериальной стенки и ЦАД на фоне применения различных вариантов фармакотерапии у пациентов с АГ и предиабетом была выявлена статистически значимая положительная динамика практически всех изучаемых параметров (табл. 2 и 3).

В то же время применение комбинаций периндоприл + моксонидин + метформин и периндо-

прил + индапамид SR + амлодипин обеспечивало более выраженное улучшение показателей ригидности артериальной стенки и ЦАД по сравнению с результатами, полученными в 1-й группе. Вазопротективная эффективность комбинированной фармакотерапии во 2-й и 3-й группах оказалась сопоставимой (см. табл. 2 и 3).

Кроме того, через 24 нед. лечения во всех сравниваемых группах отмечалось уменьшение числа лиц как с PWV<sub>ao</sub>, так и с САД<sub>ao24</sub>, у которых были превышены пороговые значения ( $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями).

Важной представляется оценка в нашем исследовании не только

Таблица 2. Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на жесткость сосудистой стенки у пациентов с АГ и предиабетом

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями, Δ %		
	1-я группа (n = 36)	2-я группа (n = 36)	3-я группа (n = 37)
RWTT, мс	4,9*	7,0*, **	7,6*, ***
RWTT пр, мс	2,9*	4,7*, **	4,7*, ***
PWVao, м/с	-1,8*	-6,0*, **	-6,8*, ***
PWVao пр, м/с	-2,1*	-6,1*, **	-6,0*, ***
ASI, мм рт. ст.	-10,6*	-17,7*, **	-21,7*, ***
ASI пр, мм рт. ст.	-11,8*	-18,7*, **	-21,5*, ***
Alx, %	-11,3*	-32,5*, **	-33,3*, ***
Alx пр, %	-23,5*	-45,2*, **	-46,9*, ***
dP/dt, ммрт. ст./с	-7,2	-11,8*	-13,9*

Различия статистически значимы (p < 0,05) \* – при сравнении показателей с исходными данными; \*\* – Δ % между 1-й и 2-й группами; \*\*\* – Δ % между 1-й и 3-й группами. Пр – значения, приведенные к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин; RWTT – время распространения отраженной волны; PWVao – скорость распространения пульсовой волны в аорте; ASI – индекс ригидности артерий; Alx – индекс аугментации; dP/dt – максимальная скорость нарастания АД.

Таблица 3. Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на ЦАД у пациентов с АГ и предиабетом

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями (Δ %)		
	1-я группа (n = 36)	2-я группа (n = 36)	3-я группа (n = 37)
САДао24, мм рт. ст.	-11,2*	-17,9*, **	-18,2*, **
САДаод, мм рт. ст.	-8,0*	-11,9*, **	-12,5*, **
САДаон, мм рт. ст.	-12,7*	-16,2*, **	-17,4*, **
ДАДао24, мм рт. ст.	-6,8*	-10,6*, **	-12,7*, **
ДАДаод, мм рт. ст.	-5,2*	-10,6*, **	-13,0*, **
ДАДаон, мм рт. ст.	-6,3*	-11,3*, **	-14,5*, **
АДао24 ср, мм рт. ст.	-8,2*	-14,0*, **	-14,7*, **
АДаод ср, мм рт. ст.	-7,0*	-9,9*, **	-10,6*, **
АДаон ср, мм рт. ст.	-10,2*	-13,4*, **	-15,6*, **
ПАДао24, мм рт. ст.	-15,0*	-11,7*	-20,0*
ПАДаод, мм рт. ст.	-8,9*	-17,1*, **	-20,5*, **
ПАДаон, мм рт. ст.	-16,1*	-24,6*, **	-26,7*, **
Alxao24, %	-22,4*	-41,1*, **	-54,9*, **
Alxao24 пр, %	-29,4*	-50,7*, **	-56,1*, **
Alxaoд, %	-16,7*	-43,0*, **	-56,5*, **
Alxaoд пр, %	-23,5*	-48,9*, **	-55,6*, **
Alxaoн, %	-20,5*	-44,9*, **	-48,9*, **
Alxaoн пр, %	-29,9*	-56,9*, **	-57,5*, **
PPA24, %	4,3*	3,2*	4,6*
PPAd, %	3,8*	2,4*	3,8*
PPAn, %	4,9*	4,4*	4,9*
ED24, мс	-3,9*	-4,2	-4,8*
EDд, мс	-3,0*	-3,7	-4,3*
EDн, мс	-3,3*	-4,2	-4,9*
SEVR24, %	3,7	3,9	3,5
SEVRд, %	3,7*	2,3	2,4
SEVRн, %	3,2	4,4	3,8

традиционных показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД, но и некоторых дополнительных параметров. Например, на фоне лечения во всех группах отмечено статистически значимое уменьшение индекса ригидности артерий (ASI), что свидетельствует о снижении риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца. Более того, можно полагать, что риск развития ишемических осложнений у пациентов 2-й и 3-й групп снижался в большей степени, чем в 1-й.

Применение всех вариантов комбинированной терапии способствовало и уменьшению длительности периода систолического изгнания левого желудочка (ED), что можно объяснить снижением давления в аорте. Кроме того, лечение обеспечивало увеличение индекса эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR), обусловленное, возможно, улучшением функции эндотелия коронарных артерий и уменьшением их ригидности.

### Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что применение у пациентов с АГ и предиабетом различных вариантов комбинированной фармакотерапии сопро-

Различия статистически значимы (p < 0,05) \* – при сравнении показателей с исходными данными; \*\* – Δ % между 1-й и 2-й группами; \*\*\* – Δ % между 1-й и 3-й группами. Пр – значения, приведенные к ЧСС 75 уд/мин; САДао24 – среднесуточное систолическое артериальное давление в аорте; САДаод – средненежное систолическое артериальное давление в аорте; САДаон – средненочное систолическое артериальное давление в аорте; ДАДао24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление в аорте; ДАДаод – средненежное диастолическое артериальное давление в аорте; ДАДаон – средненочное диастолическое артериальное давление в аорте; ПАДао24 – среднесуточное пульсовое артериальное давление в аорте; ПАДаод – средненежное пульсовое артериальное давление в аорте; ПАДаон – средненочное пульсовое артериальное давление в аорте; PPA – амплификация пульсового давления; ED – длительность периода изгнания из левого желудочка; SEVR – индекс субэндокардиального кровотока.



вождалось позитивными и статистически значимыми изменениями большинства показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки. Вместе с тем более выраженная динамика практически всех изучаемых параметров регистрировалась на фоне применения двух комбинаций: периндоприл + индапамид SR + амлодипин и периндоприл + моксонидин + метформин. Данный факт представляется важным с практической точки зрения, поскольку расширяет возможности патогенетически обоснованной фармакотерапии больных АГ в сочетании с предиабетом. С одной стороны, согласно полученным результатам эффективность комбинации двух собственно антигипертензивных препаратов – периндоприла и моксонидина – оказалась сопоставимой с комбинированной терапией, включающей три препарата (периндоприл, индапамид SR и амлодипин). Безусловно, метформин дает некоторый антигипертензивный эффект, однако он слабо выражен [18, 19]. С другой стороны, при наличии предиабета, согласно современным рекомендациям, в отсутствие эффекта от немедикаментозных мер следует использовать метформин [10]. Следовательно, количество назначенных лекарственных средств увеличивается и закономерно может способствовать формированию у больных низкой приверженности к терапии. Можно полагать, что применение периндоприла, моксонидина и метформина решает сразу несколько проблем: обеспечивает клинически значимый антигипертензивный эффект, корректирует имеющуюся при нарушениях углеводного обмена инсулинорезистентность, улучшает метаболические показатели и сохраняет комплаентность пациентов.

Чем можно объяснить продемонстрированную в нашем исследовании статистически значимую антигипертензивную и вазопротективную эффективность комбинированной терапии, включающей ингибитор АПФ, АИР и бигуанид? Известно, что одним из ключевых

механизмов, способствующих возникновению и стабилизации АГ при предиабете, являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. В настоящее время считается, что инсулин и инсулинорезистентность активно участвуют в регуляции уровня АД, прежде всего за счет активации симпатико-адреналовой системы [20]. В свою очередь гиперсимпатикотония тесно ассоциирована с повышением активности РААС. Комбинация периндоприла, моксонидина и метформина направленно действует на ключевые механизмы повышения АД при нарушениях углеводного обмена, и одна из важных позиций может быть отведена именно моксонидину. Антигипертензивный эффект АИР обусловлен селективным воздействием на  $\text{H}_1$ -имидазолиновые рецепторы, локализующиеся в ядрах продолговатого мозга и надпочечников, и, как результат – клинически значимой центральной и периферической симпатолитической активностью [21]. Кроме того, стимуляция почечных имидазолиновых рецепторов сопровождается подавлением чрезмерно активированной РААС: уменьшается активность ренина плазмы крови, снижается уровень ангиотензина II, альдостерона [14]. Важно и то, что активация  $\text{H}_1$ -имидазолиновых рецепторов в почках под действием моксонидина увеличивает экскрецию натрия и воды, уменьшает «солевой» аппетит и способствует уменьшению объема циркулирующей крови, а также уменьшению отека сосудистой стенки [22]. Антигипертензивная эффективность моксонидина продемонстрирована в таких крупных клинических исследованиях, как TOPIC, MERSY, ALMAZ [13, 23, 24]. Вместе с тем преимущества данного препарата заключаются не только в возможности контролировать АД, но и позитивных метаболических эффектах, позволяющих широко использовать моксонидин у пациентов с ожирением, СД и предиабетом. В исследованиях CAMUS, MERSY, ALMAZ доказана способность моксонидина увеличивать чувствительность тканей к инсулину, улучшать

показатели углеводного и липидного обменов [13, 24, 25]. В ряде работ продемонстрировано достоверное снижение уровня глюкозы в крови натощак при приеме моксонидина [26, 27].

Позитивные метаболические эффекты АИР обусловлены не только коррекцией гиперсимпатикотонии. Воздействуя на имидазолиновые рецепторы в поджелудочной железе, моксонидин нормализует секрецию инсулина бета-клетками, а также увеличивает экспрессию белка инсулинового рецептора-1 (IRS-1) в печени и скелетных мышцах, участвующего в активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и стимулирующего транслокацию Glut-4 – внутриклеточного транспортера глюкозы [28, 29]. Все это способствует уменьшению инсулинорезистентности печени, мышечной и жировой тканей.

В нашем исследовании продемонстрирован и клинически значимый вазопротективный эффект терапии, включающей моксонидин. Безусловно, логично было бы предположить, что позитивное влияние лечения на показатели жесткости сосудистой стенки и ЦАД обусловлено симпатолитическим эффектом препарата, уменьшением глюкозотоксичности на фоне резистентности тканей к инсулину. Повышая чувствительность тканей к инсулину, АИР, возможно, подавляют активность митоген-активированной протеинкиназы и, как результат, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [30]. Важно и то, что в экспериментальных и клинических исследованиях показано увеличение синтеза оксида азота сосудистой стенкой и улучшение функции эндотелия [31]. Кроме того, в настоящее время большое внимание уделяется возможности замедления процессов старения сосудистой стенки на фоне применения АИР. Известно, что инсулинорезистентность может способствовать ускорению укорочения теломеров в стволовых клетках и преждевременному старению сосудов [32]. Вероятно, позитивное

моделирование углеводного обмена при назначении моксонидина сопровождается и регрессом возрастных изменений в стенке сосуда.

Полученные в нашем исследовании результаты могут быть отчасти объяснены и применением метформина. В недавно проведенном мета-анализе продемонстрирована способность метформина увеличивать продукцию NO посредством фосфорилирования аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы и eNOS и, как результат, улучшать эластические свойства артерий [33]. В исследовании, включавшем женщин с синдромом поликистозных яичников, через 12 недель терапии, включавшей метформин, продемонстрировано статистически значимое снижение скорости распространения пульсовой волны, AIx, САД<sub>ао</sub> и ДАД<sub>ао</sub> [34].

Следовательно, комбинированная терапия, включающая периндоприл, моксонидин и метформин, может быть рекомендована пациентам с АГ и предиабетом в качестве альтернативы традиционной трехкомпонентной комбинации ингибитора АПФ, диуретика и АК, поскольку обеспечивает сопоставимый антигипертензивный и вазопротективный эффекты, но при этом способствует улучшению метаболических показателей и коррекции инсулинорезистентности.

#### Заключение

Таким образом, использование всех трех вариантов комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом сопровождалось статистически значимыми положительными изменениями большинства

показателей суточного мониторинга артериального давления, жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления. Вместе с тем применение периндоприла в сочетании с моксонидином и метформином обеспечивало клинически значимые антигипертензивный и вазопротективный эффекты, сопоставимые с таковыми на фоне терапии стандартной для данной больных категории комбинацией периндоприла, индапамида SR и амлодипина. В то же время комбинация периндоприла, моксонидина и метформина может быть предпочтительным вариантом фармакотерапии у лиц с артериальной гипертензией и предиабетом благодаря наличию позитивных метаболических эффектов.

*Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.*

#### Список литературы:

1. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oschepkova E.V., ShaI'nova S.A., Yarovaya E.B., Konradi A.O. et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2014;54(10):4–12. [Russian: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4–12]
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104–12. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–12]. DOI: 10.14341/DM2004116-17
3. Simonova G.I., Mustafina S.V., Pechenkina E.A. The metabolic syndrome prevalence in Siberia: population-based study in Novosibirsk. *Bulletin of SB RAMS*. 2011;31(5):100–6. [Russian: Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. *Бюллетень СО РАМН*. 2011;31(5):100–6]
4. Qiu M, Shen W, Song X, Ju L, Tong W, Wang H et al. Effects of Prediabetes Mellitus Alone or Plus Hypertension on Subsequent Occurrence of Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus: Longitudinal Study. *Hypertension*. 2015;65(3):525–30. DOI: 10.1161/HYPERTENSIO-NAHA.114.04632
5. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. 2006;113(9):1213–25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496
6. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236–41. DOI: 10.1161/01.HYP.37.5.1236
7. Loehr LR, Meyer ML, Poon AK, Selvin E, Palta P, Tanaka H et al. Prediabetes and Diabetes Are Associated With Arterial Stiffness in Older Adults: The ARIC Study. *American Journal of Hypertension*. 2016;29(9):1038–45. DOI: 10.1093/ajh/hpw036
8. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic Pulse-Wave Velocity and Its Relationship to Mortality in Diabetes and Glucose Intolerance: An Integrated Index of Vascular Function. *Circulation*. 2002;106(16):2085–90. DOI: 10.1161/01.CIR.0000033824.02722.F7
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
10. Barbarash O.L., Voyevoda M.I., Galstyan G.R., Shestakova M.V., Boytsov S.A., Aleksandrova O.Yu. et al. Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(4):83–91. [Russian: Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Шестакова М.В., Бойцов С.А., Александрова О.Ю. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(4):83–91]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91
11. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Clinical guidelines Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. [Russian: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179



12. Sanjuliani AF, Genelhu de Abreu V, Braga JU, Francischetti EA. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma rennin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. *Journal of Clinical and Basic Cardiology*. 2004;7(1-4):19-25. [Av. at: <https://chemport.cas.org/cgi-bin/sdcgi?APP=ftslink&action=reflink&origin=np&g&version=1.0&coi=1%3ACAS%3A52%3ADC%2BD2MXisVslsbc%3D&md5=34be0c79b02af977d80037935c2ce7cd>]
13. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006;8(4):456-65. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2006.00606.x
14. Krespi PG, Makris TK, Hatzizacharias AN, Triposkiadis P, Tsoukala C, Kyriaki D et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor - 1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1998;12(5):463-7. DOI: 10.1023/A:1007702132210
15. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1-1):1-144. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Видулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(S1-1):1-144]. DOI: 10.14341/DM221S1
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M 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). *Journal of Hypertension*. 2013;31(7):1281-357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
17. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of Hypertension*. 2013;31(9):1731-68. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328363e964
18. Giugliano D, De Rosa N, Di Maro G, Marfella R, Acampora R, Buoninconti R et al. Metformin Improves Glucose, Lipid Metabolism, and Reduces Blood Pressure in Hypertensive, Obese Women. *Diabetes Care*. 1993;16(10):1387-90. DOI: 10.2337/diacare.16.10.1387
19. Katsi V, Georgiopoulos G, Vogiatzi G, Oikonomou D, Megapanou M, Skoumas J et al. Effects of Oral and Non-Insulin Injectable Antidiabetic Treatment in Hypertension: A Systematic Review. *Current Pharmaceutical Design*. 2017;23(25):3743-50. DOI: 10.2174/1381612823666170519144841
20. Landsberg L, Krieger DR. Obesity, Metabolism, and the Sympathetic Nervous System. *American Journal of Hypertension*. 1989;2(3\_Pt\_2):125S-132S. DOI: 10.1093/ajh/2.3.125S
21. Mitrovic V, Patyna W, Huting J, Schlepper M. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1991;5(6):967-72. DOI: 10.1007/BF00143521
22. Menani JV, Sato MA, Haikel L, Vieira AA, de Andrade CAF, da Silva DCF et al. Central moxonidine on water and NaCl intake. *Brain Research Bulletin*. 1999;49(4):273-9. DOI: 10.1016/S0361-9230(99)00059-3
23. Waters J, Ashford J, Jager BA, Verboon CN, Wonnacott S, for the TOPIC- IC Investigators. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension: results of the TOPIC (Trial Of Physiostens in Combination) study. *Journal of Clinical and Basic Cardiology*. 1999;2:219-24. [Av. at: <https://www.kup.at/kup/pdf/64.pdf>]
24. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *International Journal of Hypertension*. 2013;2013:541689. DOI: 10.1155/2013/541689
25. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *Journal of Human Hypertension*. 2004;18(9):669-75. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001676
26. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *Journal of Hypertension*. Supplement. 1999;17(3):S29-35. PMID: 10489096
27. Rayner B. Selective imidazoline agonist moxonidine plus the ACE inhibitor ramipril in hypertensive patients with impaired insulin sensitivity: partners in a successful MARRIAGE? *Current Medical Research and Opinion*. 2004;20(3):359-67. DOI: 10.1185/030079904125002991
28. Friedman JE, Ishizuka T, Liu S, Farrell CJ, Koletsky RJ, Bedol D et al. Anti-hyperglycemic activity of moxonidine: metabolic and molecular effects in obese spontaneously hypertensive rats. *Blood Pressure*. Supplement. 1998;3:32-9. PMID: 10321453
29. Ernsberger P, Ishizuka T, Liu S, Farrell CJ, Bedol D, Koletsky RJ et al. Mechanisms of antihyperglycemic effects of moxonidine in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat (SHROB). *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1999;288(1):139-47. PMID: 9862764
30. Nascimento AR, Lessa MA, Sabino B, Bousquet P, Tibiriçá E. Microvascular Effects of Centrally Acting Antihypertensive Drugs in Spontaneously Hypertensive Rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2010;55(3):240-7. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181ce9810
31. Topal E, Cikim AS, Cikim K, Temel I, Ozdemir R. The Effect of Moxonidine on Endothelial Dysfunction in Metabolic Syndrome. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2006;6(5):343-8. DOI: 10.2165/00129784-200606050-00007
32. Bousquet P, Hudson A, García-Sevilla JA, Li J-X. Imidazoline Receptor System: The Past, the Present, and the Future. *Pharmacological Reviews*. 2020;72(1):50-79. DOI: 10.1124/pr.118.016311
33. Viollet B, Guigas B, Garcia NS, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science*. 2012;122(6):253-70. DOI: 10.1042/CS20110386
34. Agarwal N, Rice SPL, Bolusani H, Luzio SD, Dunseath G, Ludgate M et al. Metformin Reduces Arterial Stiffness and Improves Endothelial Function in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(2):722-30. DOI: 10.1210/jc.2009-1985

Впервые опубликовано в журнале «Кардиология», 2020;60(4)

DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-6-13

# Вопросы оптимальной антитромботической терапии пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству



О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>, В.В. Кашталап<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Россия, г. Кемерово

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Кемерово

**Цель обзора:** провести анализ действующих американских и европейских рекомендательных документов и представить современные подходы к назначению антитромботических препаратов больным с фибрилляцией предсердий, подвергающимся чрескожным коронарным вмешательствам.

**Основные положения.** Приведены основные результаты международных клинических исследований, посвященных сравнительной оценке безопасности и эффективности тройной и двойной антитромботической терапии (АТТ). Обозначены актуальные клинические позиции, вызывающие наибольшее количество вопросов у практикующих специалистов, касающиеся применения и последующей отмены ацетилсалициловой кислоты (АСК), использования клопидогрела и «новых» антиагрегантов в схемах двойной и тройной АТТ. **Заключение.** Рационально использование возможностей как тройной (оральный антикоагулянт (ОАК) + клопидогрел + АСК), так и двойной АТТ (ОАК + ингибитор  $P_2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов). При этом время применения тройной терапии должно быть максимально сокращено, во всех рекомендациях предпочтение отдается двойной терапии, а в ряде согласительных документов она является вариантом выбора у большинства пациентов.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, антикоагулянты, антиагреганты.

**Вклад авторов:** Барбараш О.Л. – создание общей концепции статьи, написание и окончательная редакция текста статьи; Кашталап В.В. – сравнительный аналитический обзор действующих американских и европейских клинических рекомендаций.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Вопросы оптимальной антитромботической терапии пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 6–13. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-6-13

## Optimal Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation During Percutaneous Coronary Intervention

O.L. Barbarash<sup>1,2</sup>, V.V. Kashtalap<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific and Research Institute of Complex Cardiovascular Problems

<sup>2</sup>Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Objective of the Review:** to analyse current American and European recommendations and to present modern approaches to prescription of antithrombotic medicines to patients with atrial fibrillation during percutaneous coronary interventions.

**Key Points.** Key results of international clinical studies to compare safety and efficiency of triple and double antithrombotic therapy (ATT) are presented. Addressed are the current clinical opinions triggering questions asked by practitioners as regards prescription and later withdrawal of acetylsalicylic acid (ASA), use of Clopidogrel and novel antiaggregants in double and triple ATT.

**Conclusion.** Rational use of both triple (oral anticoagulant (OAC) + Clopidogrel + ASA) and double ATT (OAC+  $P_2Y_{12}$  platelet receptor inhibitor). The triple therapy duration should be reduced as much as possible; all recommendations give preference to double therapy, and in a number of consensus papers, double therapy is a therapy of choice for the majority of patients.



**Keywords:** atrial fibrillation, ischemic heart disease, percutaneous coronary interventions, anticoagulants, antiaggregants.

**Contributions:** Barbarash, O.L. – general concept, text preparation and final review; Kashtalap, V.V. – analytical comparison of the current American and European clinical recommendations.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Optimal Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation During Percutaneous Coronary Intervention. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 6–13. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-6-13

Фибрилляция предсердий (ФП) – распространенное в популяции нежизнеугрожающее нарушение ритма, особенную сложность для практикующих врачей ФП вызывает при ее сочетании с ИБС и при выполнении у этих пациентов эндоваскулярных коронарных вмешательств.

В данной статье проведено сравнение действующих американских и европейских рекомендательных документов и представлен обзор современных подходов к назначению антитромботических препаратов больным с ФП, подвергающимся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ).

Пациент, подвергающийся ЧКВ, нередко имеет показания для длительной антикоагулянтной терапии. Самая распространенная причина этого – ФП [1, 2]. Доказано, что частота сочетания различных форм ИБС с ФП значительно увеличивается с возрастом [3, 4]. В целом указываемая в исследованиях распространенность ИБС у больных с ФП может варьировать от 17 % до 50 % [5, 6], а у пациентов старческого возраста – до 82 %.

ЧКВ для лиц с ИБС – часто используемый метод реваскуляризации миокарда как при стабильной, так и при острых формах заболевания [7, 8]. В среднем у 21 % пациентов с ИБС выявляется ФП; до 15 % больных ФП подвергаются ЧКВ с применением стентов [9].

Вместе с тем результаты коронарных вмешательств у пациентов с ФП хуже, чем у больных без ФП. В американском регистре ЧКВ (2002–2011), где анализировались показатели летальных исходов у более 3 млн пациентов, определено, что смертность больных с ФП в 2 раза выше, чем пациентов без данной аритмии [10]. Одним из объяснений этому феномену может быть более высокая частота

сердечно-сосудистой коморбидности у лиц с ФП [11, 12].

У больных ФП высок риск развития тромбэмболических осложнений (ТЭО), в т.ч. эмболического инсульта. Вероятность ТЭО возрастает пропорционально увеличению тяжести сердечно-сосудистой и соматической коморбидности. Так, в реальной клинической практике у большинства пациентов с ФП определяется высокий балл по шкале CHA2DS2-VASc, являющийся отражением их соматической коморбидности (до 86,1 % пациентов в наблюдательной программе GLORIA-AF; 96,3 % пациентов регистра РЕКУР-ФП) [11, 13].

Высокий риск ТЭО, прежде всего эмболического инсульта, у пациентов с ФП обуславливает потребность в неопределенно долгом (пожизненном) назначении оральные антикоагулянтов (ОАК) с целью первичной профилактики ТЭО при ФП. С другой стороны, факт проведения ЧКВ диктует необходимость двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), состоящей из ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибитора  $P_2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов, с целью профилактики тромбоза стента. Такую терапию пациент вынужден получать в течение 1–12 месяцев после проведения ЧКВ (в зависимости от риска кровотечений и экстренности выполнения ЧКВ), а после окончания приема ДАТ к 12-му месяцу – даже до 36 месяцев в зависимости от клинической ситуации, а также с учетом соотношения риска ишемических и геморрагических событий [14].

У пациентов с ОКС без ФП вместе с АСК в составе ДАТ обычно используют «новые» дезагреганты (празугрел, тикагрелор) или, если их невозможно назначить в силу тех или иных причин, клопидо-

грел. При стабильной ИБС у большинства пациентов используется клопидогрел [15].

Следует отметить, что попытки снизить риск ТЭО при ФП с помощью только монотерапии АСК или ДАТ (АСК + клопидогрел) и заменить ими ОАК для профилактики ТЭО не увенчались успехом [16–18]. И применение только одних ОАК для снижения риска коронарных атеротромботических осложнений, в том числе тромбоза стентов, у пациентов с ОКС и/или при стентировании коронарных артерий на фоне хронической ИБС считается недостаточным. По-видимому, это связано с патофизиологическими различиями механизмов образования тромба внутри коронарных артерий и в полостях сердца при ФП [19, 20].

Турбулентность и замедление локального кровотока, а также активация различных факторов свертывания крови играют определяющую роль в тромбообразовании при ФП, в то время как при образовании тромба внутри коронарного стента решающее значение имеют повреждение эндотелия и активация тромбоцитов. Это постулирует необходимость применения различных классов лекарственных препаратов для снижения риска ТЭО при ФП и риска тромбоза стента.

Поэтому пациенту с ФП, который подвергается ЧКВ, необходима тройная антитромботическая терапия (АТТ) – сочетание ОАК с дезагрегантами. Однако тройная АТТ, особенно при длительном использовании, очень серьезно увеличивает риск массивных, в том числе жизнеугрожающих, кровотечений [21]. Имеются убедительные данные ряда исследований, показавшие значительный рост риска кровотечений на фоне увеличения агрессивности АТТ [22, 23]. Более

того, в последние годы появились доказательства того, что эффекты массивных кровотечений сопоставимы с последствиями ишемических событий по степени влияния на показатели общей смертности пациентов [24–26].

Вследствие этого доказанное повышение риска кровотечений на фоне тройной АТТ явилось причиной поиска оптимальных схем медикаментозной терапии для управления риском тромботических осложнений, а также повышения геморрагической безопасности АТТ. Важным шагом к обеспечению большей безопасности АТТ стало внедрение в клиническую практику новых антикоагулянтов – прямых ОАК (ПОАК), не антагонистов витамина К: апиксабана, дабигатрана, ривароксабана, эдоксабана [27]. Еще один способ повысить безопасность АТТ – сокращение времени приема тройной АТТ за счет отмены в ближайшем периоде после ЧКВ одного из компонентов ДАТ – АСК [27].

Данные клинических исследований, сравнивающих эффективность и безопасность двойной и тройной АТТ, а также их продолжительность, использованы для формирования действующих клинических рекомендаций, касающихся ведения пациентов с ФП, включая обновленные рекомендации по ФП American Heart Association/American College of Cardiology (2019) [28], европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда [29] и консенсус European Society of Cardiology по ДАТ [15].

Какие же важные вопросы необходимо решить практикующему врачу для оптимального выбора максимально эффективной и безопасной АТТ у больных с ФП, которым проведена ЧКВ?

Во-первых, следует оценить необходимость приема антикоагулянтных препаратов для профилактики ТЭО у пациентов с ФП. Напомним, что необходимость длительного приема ОАК определяется исходным риском в баллах шкалы CHA2DS2-VASc [28]. Аб-

солютным показанием для применения ОАК является наличие у мужчин 2 и более баллов, а у женщин – 3 и более баллов шкалы CHA2DS2-VASc [29]. Проявления ИБС у пациента с ФП – фактор риска ТЭО, они учитываются в шкале как 1 балл [30]. Мужчина с ИБС характеризуется одним баллом по шкале CHA2DS2-VASc, а женщина – двумя баллами (ИБС + вклад гендерного фактора). С учетом других возможных факторов риска ТЭО вне зависимости от пола выполнение у больного с ФП ЧКВ является поводом для неопределенно долгого приема ОАК.

При этом американские специалисты достаточно категоричны при формулировке назначения ОАК мужчинам с одним баллом и женщинам с двумя баллами по шкале CHA2DS2-VASc – «прием ОАК может быть рассмотрен» [28]. Европейские эксперты в рекомендациях по ФП 2016 г. обозначают эту позицию как «следует рассмотреть индивидуально с учетом характеристик и предпочтений» [30].

Итак, проявления ИБС и высокая частота сердечно-сосудистой коморбидности (АГ, ХСН, СД) [11–13] определяют необходимость назначения антикоагулянтов пациентам с ФП, подвергаемым ЧКВ, практически в 100 % случаев. Это подтверждают и результаты российских исследований. Так, в работе Е.Н. Кривошеевой и соавт. показано, что медиана совокупности баллов по шкале CHA2DS2-VASc у пациентов с ФП и ЧКВ составила 5, при этом у всех больных имели место абсолютные показания для применения ОАК [31].

Второй вопрос состоит в выборе конкретного лекарственного препарата из группы ОАК для АТТ. Внедрение в клиническую практику ПОАК стало настоящим прорывом в лечении пациентов, которым требуется длительная антикоагулянтная терапия. Ряд крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследований доказал по меньшей мере сопоставимую эффективность ПОАК и варфарина в профилактике ТЭО, а также

более высокую безопасность ПОАК в отношении тяжелых геморрагических осложнений у больных ФП, чем у варфарина [32–35].

Метаанализ клинических исследований, ставивших своей целью сравнить эффективность и безопасность использования антагонистов витамина К (АВК) и ПОАК у больных ФП (всего 12 исследований, включающих 17 011 пациентов), показал значительное снижение риска больших кровотечений (ОШ = 0,76; 95 %-ный ДИ: 0,62–0,93) и геморрагического инсульта (ОШ = 0,48; 95 %-ный ДИ: 0,40–0,57), а также общей смертности (ОШ = 0,86; 95 %-ный ДИ: 0,82–0,91) на фоне приема ПОАК по сравнению с таковым при приеме АВК [36]. Более низкая частота больших кровотечений при использовании ПОАК, чем при применении АВК, рассматривается как один из механизмов уменьшения смертности при назначении препаратов данной группы [37].

Приведенные факты послужили основой современных американских и европейских рекомендаций [28, 29]: «При отсутствии противопоказаний ПОАК следует предпочесть назначению АВК из-за более низкого риска кровотечений», что ранее было определено как класс-эффект всей группы ПОАК [38].

Для каждого из применяемых в настоящее время ПОАК в последние годы проведены исследования, доказавшие целесообразность назначения ПОАК пациентам с ФП, подвергаемым ЧКВ. Крупные клинические протоколы PIONEER- AF PCI [39] и RE-DUAL PCI [40] представили явные преимущества сочетания ПОАК с антиагрегантами (ривароксабана, дабигатрана) перед с АВК с антиагрегантами [41]. В крупном клиническом исследовании AUGUSTUS [42] подтверждена более высокая безопасность апиксабана, чем варфарина, которая определяется меньшей частотой больших кровотечений у пациентов с ИБС и ФП.

С другой стороны, в исследовании ENTRUST-AF PCI с эдоксабаном не найдено его гемор-



рагическое преимущество перед варфарином для больных с ФП после ЧКВ: тенденция к меньшей частоте кровотечений всех видов выявлялась только к 90-му дню приема АТТ и не достигла статистической значимости [43].

Следует отметить, что использование АВК в составе тройной АТТ всегда более проблемно с практической точки зрения, поскольку требует тщательной титрации препарата для достижения целевого МНО (для примера, достаточно сложно добиться нахождения МНО в интервале 2,0–2,5) [44]. В протоколе AUGUSTUS МНО было ниже 2,0 всего 23 % времени [42]. Таким образом, если пациент с ФП и выявленными проявлениями ИБС (ОКС и/или проведение ЧКВ) уже принимает АВК, то вполне понятным и обоснованным будет его перевод на ПОАК с целью снижения риска геморрагических осложнений при сочетанном приеме с антиагрегантами. АВК сохраняют свою монополию в качестве ОАК у пациентов с ФП на фоне клапанных пороков (в частности, среднего и тяжелого митрального стеноза и/или протезирования механическими протезами клапанов сердца).

Использование АВК рассматривается и у больных с ФП и терминальной стадией почечной недостаточности.

Тем не менее в настоящее время американская регуляторная администрация медикаментозного и пищевого рынков Food and Drug Administration допускает применение ПОАК (в частности, аписабана и ривароксабана) у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе [45]. Следующий важный вопрос касается продолжительности тройной АТТ. Обсуждая этот вопрос, следует помнить, что риск ТЭО у пациентов с ФП растет со временем. Хорошо известно утверждение о том, что «ФП порождает ФП». ФП является отражением прогрессирования структурно-функционального ремоделирования сердца [46]. Это предопределяет сохранение условий для нарушений рит-

ма и формирования локального тромбоза [47]. Иллюстрацией являются результаты тайваньского когортного исследования [48], продемонстрировавшего увеличение в течение 3,5 года балла по шкале CHA2DS2-VASc при наблюдении за 14 600 пациентами с впервые выявленной ФП. Показано, что у 90 % больных появляется дополнительный фактор риска до развития ишемического инсульта. Исходно при включении в исследование все эти пациенты были с ФП и количеством баллов по шкале CHA2DS2-VASc 0 для мужчин и 1 для женщин (без показаний для ОАК). Усиление с течением времени риска системных тромбоэмболий, включая инсульт, постулирует абсолютную необходимость регулярной переоценки баланса ишемических и геморрагических рисков (включая оценку функции почек с помощью клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации) у больных ФП, которые уже находятся на терапии ОАК или у кого таковая только обсуждается.

С другой стороны, у пациентов с ФП, в отличие от риска ТЭО, риск развития тромбоза стента в коронарных артериях при ИБС с течением времени снижается. Это справедливо при использовании стентов с лекарственным покрытием (DES) 2-го и 3-го поколений. Риск тромбоза стента максимален в течение первой недели после процедуры ЧКВ, затем он снижается в течение последующих месяцев [49].

Данный факт подтверждают результаты реальной клинической практики. В шведском регистре ангиографических исследований и лечебных вмешательств из 882 случаев тромбоза стентов при выполнении 73 798 их имплантаций при ЧКВ 49 % развились в течение первых 30 дней после процедуры [50].

Похожие данные приводят исследователи из Дании [51]. Указанные различия в риске развития ТЭО, связанных с ФП и тромбозом стента, дают возможность регулировать временные отрезки использования тройной (двойной) АТТ.

Действительно, в раннем периоде после проведения стентирующей процедуры на коронарных артериях тромботический риск является максимальным, что требует применения более агрессивной АТТ. Когда же риск ишемических событий снижается, необходимо уменьшить («деэскалировать») интенсивность АТТ, обеспечивая большую ее безопасность.

Продолжительность применения тройной АТТ может быть минимальной (в период до завершения эффективного ЧКВ) или более продолжительной (6 месяцев) в зависимости от конкретной клинической ситуации.

В американских рекомендациях по ФП 2019 г. [28] и европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда 2018 г. [29], которые вышли в свет до завершения клинического исследования AUGUSTUS, позиционируется возможность использования двойной АТТ в качестве альтернативы тройной АТТ для снижения геморрагического риска (класс рекомендаций IIa). Однако в европейских рекомендациях такой подход определен только для пациентов с исходно высоким риском кровотечений [29].

Американские практикующие врачи по факту используют в основном двойную АТТ (клопидогрел + ОАК) [28]; АСК применяется только в перипроцедурный период и в течение непродолжительного времени нахождения пациента в стационаре. Обоснованием подхода к рутинному использованию двойной в ущерб тройной АТТ являются результаты клинических исследований, выявивших несомненное преимущество в отношении геморрагической безопасности двойной АТТ [39–43].

Постулат о безопасности ранней отмены АСК (еще до выписки пациента из стационара) основан на наблюдении, что максимальное число кровотечений развивается у пациентов с ФП и ИБС в течение первого месяца приема АТТ, в том числе из-за периоперационных осложнений [52]. Высокая частота геморрагических осложнений при

совместном с ОАК приеме ДАТ (с АСК) подтверждена и в других, более поздних исследованиях [53].

Однако американские рекомендации допускают назначение тройной АТТ в сроки до 1 месяца при высоком риске ишемических событий, связанных с атеросклерозом, и низким риске кровотечений [28].

Европейские рекомендации разрешают использование такого подхода (тройная АТТ в течение 1 месяца) лишь у пациентов с высоким риском геморрагических событий, который превышает ишемический риск. Всем остальным больным необходимо назначать тройную АТТ на 1 месяц по умолчанию или в течение более длительного времени (от 3 до 6 месяцев) в случае, если риск ишемических событий превышает риск кровотечений (класс рекомендаций IIa) [29].

Такие отличия объясняются различной степенью влияния на эти документы результатов широко известных в настоящее время клинических исследований PIONEER-AF PCI и RE-DUAL PCI. Американцы проявляют большую приверженность результатам данных трайлов. Вполне вероятно, что опубликованные и обсужденные результаты

исследования AUGUSTUS также окажут влияние и на американских, и на европейских экспертов в отношении необходимой продолжительности тройной АТТ и на выбор основных категорий пациентов для уменьшения или увеличения продолжительности приема АТТ. В настоящее время американские и европейские эксперты в основном расходятся в продолжительности приема тройной АТТ (табл.).

Следует отметить, что эти рекомендации относятся в основном к пациентам с ФП, принимающим ПАОАК. Именно они рекомендованы как препараты выбора при сочетании ФП и ИБС. Эффект отмены АСК у пациентов, принимающих АВК, изучен лишь в небольшом и досрочно закончившемся исследовании WOEST, оценивавшем эффективность и безопасность тройной АТТ [52].

Вместе с тем нужно признать, что ни одно из имеющихся в настоящее время исследований не может дать ясного ответа на вопрос о сравнительной эффективности тройной и двойной АТТ в отношении профилактики ишемических событий. Эти события оценивались в качестве вторичной

конечной точки во всех цитируемых выше работах (PIONEER-AF PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI).

Авторы метаанализа четырех рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность и безопасность тройной и двойной АТТ у пациентов с ФП, подвергаемых ЧКВ, попытались преодолеть статистические ограничения каждого из исследований по оценке ишемических исходов [54]. Результаты такого сравнения не показали различий в частоте крупных кардиальных событий и других ишемических исходов, включая тромбозы стентов и инсульты, в группах двойной и тройной АТТ (10,4 % и 10 %, ОШ = 0,85; 95 %-ный ДИ: 0,48–1,29). Но достаточно серьезным ограничением этого метаанализа были различия дизайнов включенных исследований, предполагающие разнообразие клинических характеристик пациентов, различные сроки отмены тройной АТТ.

В другом метаанализе показано, что тромбоз стента у пациентов на фоне назначения двойной АТТ (ПАОАК + ингибитор P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> тромбоцитов) встречался чаще, чем при

Таблица. Сравнение американского и европейского подходов к назначению антитромботической терапии при фибрилляции предсердий и чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) [2]

Сроки назначения	American Heart Association			European Society of Cardiology		
	невозможность оценки риска	высокий ишемический риск или низкий геморрагический риск	низкий ишемический риск или высокий геморрагический риск	преобладает ишемический риск	преобладает геморрагический риск	очень высокий геморрагический риск
После ЧКВ/ After PCI	ТТ	ТТ	ТТ	ТТ	ТТ	ДТ/ДТ
1 месяц/ 1 month	ДТ/ДТ	ТТ	ДТ/ДТ	ТТ	ТТ	ДТ/ДТ
3 месяца/ 3 months	ДТ/ДТ	ДТ/ДТ	ДТ/ДТ	ТТ или ДТ / ТТ or DT	ДТ/ДТ	ДТ/ДТ
6 месяцев/ 6 months	ДТ/ДТ	ДТ/ДТ	ДТ/ДТ	ТТ или ДТ/ ТТ or DT	ДТ/ДТ	ДТ/ДТ
12 месяцев/ 12 months	ДТ/ДТ	ДТ/ДТ	ОАК или ДТ / ОАК or DT	ДТ/ДТ	ДТ/ДТ	ДТ/ДТ
Более 12 месяцев/ 12 months+	ОАК/ОАК	ОАК/ОАК	ОАК/ОАК	ОАК/ОАК	ОАК/ОАК	ОАК/ОАК

Примечание: ТТ – тройная терапия (оральный антикоагулянт (ОАК) + двойная антитромбоцитарная терапия), ДТ – двойная терапия (ОАК + ингибитор P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>).



тройной АТТ, однако разница не достигла статистической значимости ( $p = 0,06$ ) [55].

Но в более позднем метаанализе ( $n = 11\,542$ ; включены исследования WOEST, PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI) эти результаты не подтвердились и режим ПОАК + ингибитор  $P_2Y_{12}$  тромбоцитов был признан оптимальным с позиции соотношения эффективности и безопасности [23].

Действительно, цитируемые выше исследования существенно различаются по срокам отмены АСК. Следует признать, что ни в одном из исследований не было немедленной рандомизации после проведения ЧКВ для выбора стратегии сохранения или отмены АСК. Задержка рандомизации максимально до 3 дней после ЧКВ допускалась в исследовании PIONEER AF, до 5 дней после ЧКВ – в RE-DUAL PCI и ENTRUST AF-PCI.

В исследовании же AUGUSTUS среднее время для рандомизации после выполнения ЧКВ составило 6 дней [39, 40, 42, 43].

Таким образом, данные о безопасности отмены АСК в этих испытаниях разнятся вследствие разнообразия временных промежутков такой отмены. Эти ограничения очень важны из-за меняющегося даже в течение первой недели после ЧКВ риска тромбоза стента. Следует отметить также, что в исследовании AUGUSTUS частота возникновения тромбоза стента в группе плацебо (без использования АСК) была максимальной по сравнению с другими группами – 0,9 % [42].

Приведенные факты должны стать основой для индивидуализации подходов к выбору различных временных стратегий использования тройной и двойной АТТ, основанному на тщательном анализе баланса рисков ишемических и геморрагических событий.

Еще один вопрос, который необходимо обсудить: какой именно антитромботический препарат необходимо отменить при переходе с тройной на двойную АТТ? Оба научных экспертных сообщества

(американское и европейское) сходятся в том, что «пожертвовать» при переходе с тройной на двойную АТТ необходимо именно АСК, при этом оставив ингибитор  $P_2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов (чаще всего клопидогрел), поскольку после ЧКВ использование препаратов данной группы предотвращает тромбоз стента [56–59].

Кроме того, необходимо учитывать, что у некоторых пациентов наблюдается значительная вариабельность эффекта клопидогрела, обусловленная носительством определенных генетических факторов, отвечающих за метаболизм этого пролекарства [60]. Однако при прямом сравнении клопидогрела с АСК первый показал высокую эффективность в снижении риска тромботических осложнений и характеризовался благоприятным профилем безопасности в отношении желудочно-кишечных кровотечений [61, 62]. Важно помнить, что в США традиционным считается использование «кардиологической» дозы – 325 мг.

Существует и вопрос дозирования ПОАК в составе комбинированной тройной или двойной АТТ. Оба научных кардиологических сообщества рекомендуют применять в составе тройной и двойной АТТ дозы, доказавшие свою эффективность в профилактике ТЭО при ФП. Снижение дозировок ПОАК осуществляется по показаниям (чаще всего из-за наличия почечной дисфункции различного генеза, пожилого возраста пациента и низкой массы тела).

Для дабигатрана американские эксперты признают только дозу 150 мг 2 раза в день (IIa B), поскольку доза 110 мг в США не зарегистрирована [28].

Европейские эксперты [29] предлагают дозу дабигатрана 110 мг 2 раза в день в составе тройной терапии (IIa C), 150 мг 2 раза в день – в составе двойной терапии (класс рекомендации IIb, уровень доказательности B) у пациентов с высоким риском ТЭО.

При использовании ривароксабана оптимальной считается доза

15 мг [29] 1 раз в день (но не 20 мг, которая была эффективна для профилактики ТЭО при ФП в исследовании ROCKET AF). Это обусловлено результатами исследования PIONEER-AF PCI (IIa B в американских рекомендациях 2019 г.; IIb B в европейских рекомендациях 2018 г.).

После отмены ингибитора  $P_2Y_{12}$  необходимо продолжать прием ПОАК в дозах, показавших свою эффективность в профилактике ТЭО в «больших» регистрационных исследованиях всех ПОАК. После отмены ингибитора  $P_2Y_{12}$  необходимо с 15 мг ривароксабана перейти на полную дозу 20 мг в сутки, а при наличии почечной дисфункции – с 10 мг на 15 мг в сутки [9]. У эдоксабана для профилактики ТЭО показана эффективность дозы 60 мг/сут и редуцированной дозы 30 мг/сут, если клиренс креатинина равен 30–50 мл/мин, масса тела пациента  $\leq 60$  кг, назначена сопутствующая терапия определенными ингибиторами гликопротеина P (хинидином, верапамилом, дронедароном). В исследовании ENTRUST AF-PCI применялась доза 60 мг/сут в сочетании с ингибитором  $P_2Y_{12}$  [43].

Следует отметить, что в вышедших в 2019 г. рекомендациях European Society of Cardiology по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома [63] обозначена необходимость назначения полных доз ПОАК пациентам с ФП и ЧКВ в сочетании с дезагрегантами.

Таким образом, в проведенных многоцентровых рандомизированных исследованиях нет единства подходов к выбору дозы ПОАК в составе тройной и двойной АТТ. Нет единства и в экспертном мнении американского и европейского обществ кардиологов. В реальной клинической практике врачи больше опасаются развития кровотечений, чем новых тромботических событий, что отражается в назначении неадекватно редуцированных доз ПОАК. Этому способствует и дизайн исследований, оценивающих безопасность, но не эффектив-

ность ПОАК в составе тройной/двойной АТТ у пациентов с ФП, подвергаемых ЧКВ [39, 40, 42, 43].

Количество включенных пациентов и длительность наблюдения не были нацелены на оценку различия частоты ишемических событий при выборе того или иного подхода к АТТ. В российском исследовании показано, что сниженную дозу ПОАК после проведения планового ЧКВ при ФП назначают более чем 50 % пациентов [31]. При этом уменьшение дозы ОАК ассоциируется с увеличением риска тромботических событий (0,79 против 0,93; Log-Rank  $p = 0,0292$ ), а риск кровотечений (BARC 2–5) не снижается (0,78 против 0,75; Log-Rank  $p = 0,06742$ ).

Далее следует обсудить вопрос выбора ингибитора  $P_2Y_{12}$  в составе тройной АТТ. Можно считать клопидогрел препаратом выбора при сочетании с ОАК. «Новые» антиагреганты (празугрел и тикагрелор) имеют преимущества перед клопидогрелом у пациентов с ОКС, однако данные об их совместном с ОАК использовании очень ограничены, и имеются справедливые опасения о неоправданном повышении риска кровотечений [64]. Это подтверждается результатами использования празугрела вместе с АВК [65].

Европейские рекомендации 2018 г. [29] исключают применение празугрела и тикагрелора в сочетании с ОАК в составе тройной АТТ (III C). Американские эксперты в рекомендациях 2019 г. [28] допускают использование только клопидогрела в тройной АТТ (IIa B). Следует отметить, что в исследовании PIONEERAF-PCI назначение тикагрелора и празугрела разрешено, но доля пациентов, которые фактически получали их, была ничтожно мала (от 2 % до 4 %) [39]. В исследованиях AUGUSTUS и ENTRUST AF-PCI «новые» дезагреганты также применяли редко [42, 43].

В исследовании RE-DUAL PCI тикагрелор использовался у 12 % пациентов, что позволяет получить некоторые данные о возможностях его совместного применения

с ОАК, однако без статистической значимости [40]. Так, абсолютное число кровотечений было выше у пациентов, получающих тикагрелор в составе тройной АТТ, чем на фоне двойной АТТ. В свете этих данных при определенной клинической ситуации (молодой возраст пациента с ФП и ИБС, наличие ОКС, СД, сложной процедуре ЧКВ, множественного стентирования) может быть рассмотрено назначение тикагрелора вместе с ПОАК в составе двойной АТТ при исходно низком риске геморрагических осложнений [66].

Дополнительным аргументом в пользу применения «новых» дезагрегантов в составе двойной АТТ может быть известная резистентность пациента к клопидогрелу или появление его побочных эффектов, что случается крайне редко [67]. Использование различных ингибиторов  $P_2Y_{12}$  в составе двойной/тройной АТТ должно рассматриваться как перспектива модулирования интенсивности антиагрегантного эффекта при различных клинических ситуациях. Для примера можно привести подход с допущением к использованию «новых» дезагрегантов у пациентов с ФП в исследовании PIONEERAF-PCI [39].

Нужно обсудить также вопрос об оптимальной схеме лечения пациента с ФП после завершения приема АТТ, продолжавшегося 12 месяцев. Пациенты должны далее получать только ОАК, поскольку без выявления дополнительных критериев для пролонгирования приема какого-либо из дезагрегантов они необоснованно повышают риск кровотечений [68, 69]. По мнению американских экспертов, решение вопроса, продолжать ли пациенту с ФП через 12 месяцев АТТ принимать какой-либо из антиагрегантов (АСК или клопидогрел) вместе с ОАК либо отменять, является прерогативой лечащего врача. Если из-за остаточного высокого риска атеротромботических событий врач оставляет пациенту с ФП какой-либо антиагрегант вместе с ПОАК, то чаще всего это бы-

вает клопидогрел [6]. В заключение хотелось бы отметить наличие ряда процедурных аспектов выполнения ЧКВ при ФП.

В настоящее время процедура ЧКВ стала значительно более безопасной: риск перипроцедурных ишемических и геморрагических осложнений уменьшился за счет практически всеобщего использования стентов с лекарственным покрытием, радиального доступа, определения показаний к стентированию с помощью оценки фракционированного резерва кровотока и ультразвука [29]. Особенно актуально использование радиального доступа у пациентов с ФП при назначении агрессивной АТТ.

Необходимо отметить возможность выполнения срочных и неотложных вмешательств на фоне приема ПОАК. Для плановых вмешательств их нужно отменить за 24–48 часов в зависимости от операционного риска и сохранности функции почек [66].

Если пациент находится на лечении АВК, то американские специалисты предлагают использовать период «вымывания» для достижения МНО 2,0 для радиального доступа и 1,5 для бедренного [6]. Европейские эксперты говорят о возможности непрерывного приема АВК и выполнения вмешательства на фоне их действия, чтобы не переходить на гепарин («бриджинг») и избежать повышения риска кровотечений [9].

Американские эксперты допускают терапию «моста» («бриджинг») – назначение нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ у пациентов с ОКС при проведении ЧКВ. При этом гепарин вводится внутривенно из расчета 70–100 Ед/кг при дооперационном использовании ПОАК и 30–50 Ед/кг при применении АВК.

Использование клопидогрела в нагрузочной дозе показано только тогда, когда принято решение об имплантации стента [64]. Важно напомнить, что АСК следует применять во время ЧКВ во всех случаях для уменьшения риска тромбоза стента [64].



## Заключение

Выполнение чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с фибрилляцией предсердий и ИБС и его медикаментозное сопровождение – актуальный вопрос современной кардиологии.

Рационально использование возможностей как тройной (оральный антикоагулянт (ОАК) + клопидогрел + ацетилсалициловая кислота), так и двойной антитромботической терапии (ОАК + ингибитор  $P_2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов). При этом время применения тройной терапии должно быть максимально со-

кращено, во всех рекомендациях предпочтение отдается двойной терапии, а в ряде согласительных документов она является вариантом выбора у большинства пациентов.

Позиция американских экспертов заключается в том, что тройная терапия назначается только во время стационарного лечения, а после выписки из стационара пациента необходимо перевести на комбинацию прямого ОАК и одного из антиагрегантов (чаще всего клопидогрела) в течение 6–12 месяцев в зависимости от риска кровотечений.

Европейские специалисты говорят о том, что тройную терапию необходимо прекратить после индивидуальной оценки баланса ишемических/геморрагических рисков (через 1, 3 или 6 месяцев), однако и они допускают использование двойной терапии «по умолчанию» у пациентов с ОКС и очень высоким риском кровотечений. Результаты новых рандомизированных клинических исследований, несомненно, помогут сближению позиций этих ведущих мировых экспертных сообществ и, главное, оптимизируют рутинную клиническую практику врачей.

## Список литературы:

1. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth Joint Task force of the European society of Cardiology and Other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & rehabilitation (eACPr). Eur. Heart J. 2016; 37(29): 2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
2. Buccheri S., Angiolillo D.J., Capodanno D. Evolving paradigms in antithrombotic therapy for anticoagulated patients undergoing coronary stenting. Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2019; 13: 1753944719891688. DOI: 10.1177/1753944719891688
3. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin. Epidemiol. 2014; 6: 213–20. DOI: 10.2147/CLEP.S47385
4. Freedman J.E., Gersh B.J. Atrial fibrillation and stroke prevention in aging patients: what's good can be even better. Circulation. 2014; 130(2): 129–31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010873
5. Michniewicz E., Mlodawska E., Lopatowska P., Tomaszuk-Kazberuk A., Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – double trouble. Adv. Med. Sci. 2018; 63(1): 30–5. DOI: 10.1016/j.advms.2017.06.005
6. Capodanno D., Huber K., Mehran R., Lip G.Y.H., Faxon D.P., Granger C.B. et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing PCI: JACC state-of-the-art review. J. Am. Coll. Cardiol. 2019; 74(1): 83–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.016
7. Алекаян Б.Г., Карапетян Н.Г. Современные российские тенденции рентгенэндоваскулярного и хирургического лечения некоторых изолированных пороков сердца. Эндоваскулярная хирургия. 2019; 6(2): 98–106. [Alekyan B.G., Karapetyan N.G. Modern Russian trends in endovascular and surgical treatment of some isolated heart diseases. Russian Journal of Endovascular Surgery. 2019; 6(2): 98–106. (in Russian)]. DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-2-98-106
8. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Кудцова З.Ф., Прянишников В.В. Сердечно-сосудистая хирургия – 2017. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; 2018. 252 с. [Bokeriya L.A., Milievskaya E.B., Kudzova Z.F., Priannishnikov V.V. Cardiovascular surgery – 2017. Diseases and congenital abnormalities of the circulatory system. М.: A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 2018. 252 p. (in Russian)]
9. Lip G.Y.H., Collet J.-P., Haude M., Byrne R., Chung E.H., Fauchier L. et al. 2018 joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). Europace. 2019; 21(2): 192–3. DOI: 10.1093/europace/euy174
10. Shanmugasundaram M., Hashemzadeh M., Movahed M. Outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation. J. Am. Coll. Cardiol. 2018; 71(11 suppl.): A1024. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)31565-1

Полный список литературы находится в редакции

УДК: 615.2:616.12-008.331

## Потенциальные возможности улучшения прогноза пациентов с артериальной гипертензией: достойное место моксонидина



Г.Г. Бедельбаева, Б.Б. Камалова, Е.Б. Ужегова, Б. Ердаш  
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,  
кафедра терапевтических дисциплин Института ДПО

**Цель исследования:** определить возможности улучшения прогноза пациентов с артериальной гипертензией с использованием антигипертензивного препарата моксонидин.

**Материалы и методы:** обзор литературы проводился с использованием предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализа (PRISMA). Мы выполнили поиск в PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, Embase, CINAHL, Cochrane Library, EBSCO и поисковых системах ученых Google, а также в списках ссылок найденных статей на предмет соответствующих данных, без каких-либо ограничений в отношении языка или времени до 2021 года.

**Полученные результаты и обсуждение:** в окончательный анализ были включены 20 статей. Применение моксонидина у пациентов артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями (ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет) оправдано особенностями фармакологического действия препарата (снижение симпатической гиперактивности), высокой антигипертензивной эффективностью, а также дополнительными позитивными эффектами в отношении массы тела и основных метаболических показателей. Моксонидин может быть назначен на любом этапе терапии артериальной гипертензии и показан также женщинам в климактерическом периоде с симптомами повышения артериального давления.

**Выводы:** обзор литературы показал, что агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин эффективен в улучшении прогноза артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, лечение, моксонидин, имидазолиновые рецепторы, метаболические нарушения.

**Артериялық гипертензиясы бар науқастардың болжамын жақсарту потенциалы: моксонидинге лайықты орын**

Бедельбаева Г.Г., Камалова Б.Б., Ужегова Е.Б., Ердаш Б.

Қазақ ұлттық медицина университеті. С.Д. Асфендияров,

Қосымша және кәсіптік білім институтының терапевтік пәндер кафедрасы

**Мақсаты:** артериялық гипертензиямен ауыратын науқастардың гипотензивті препараты моксонидинді қолдану арқылы болжамды жақсарту мүмкіндіктерін анықтау. **Материалдар мен әдістер:** Әдебиеттерге шолу жүйелі шолулар мен мета-анализдер (PRISMA) үшін қолайлы есеп беру элементтерін қолдану арқылы жүргізілді. Біз PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, Embase, CINAHL, Cochrane Library, EBSCO және Google Scientist Search Engines іздестіру құралдарын, сондай -ақ табылған мақалалардың анықтамалық тізімдерін тілдік шектеулерсіз немесе 2021 жылға дейін іздедік. **Нәтижелер мен талқылау:** соңғы мақалада 20 мақала енгізілді. Метаболикалық бұзылулары бар артериялық гипертензиясы бар пациенттерде (семіздік, инсулинге төзімділік, метаболикалық синдром, қант диабеті) моксонидинді қолдану препараттың фармакологиялық әсерінің ерекшеліктерімен (симпатикалық гиперактивтіліктің төмендеуі), гипертензияға қарсы жоғары тиімділікпен, сондай-ақ дене салмағына және негізгі метаболикалық көрсеткіштерге қатысты қосымша оң әсерлермен негізделген. Моксонидин артериялық гипертензияны емдеудің кез-келген кезеңінде тағайындалуы мүмкін және климатер кезеңінде қан қысымының жоғарылау белгілері бар әйелдерге де көрсетіледі. **Қорытынды:** әдеби шолу имидазолин рецепторларының агонисті моксонидиннің гипертониялық аурудың болжамын жақсартуда тиімді екенін көрсетті. **Негізгі сөздер:** артериялық гипертензия, емдеу, моксонидин, имидазолинді рецепторлар, метаболизмдік бұзылулар.

Мақала Сандоз компаниясының қолдауымен дайындалған.



## Potential for improving the prognosis of patients with arterial hypertension: a worthy place for moxonidine

Bedelbayeva G.G., Kamalova B.B., Uzhegova E.B., Erdash B.

Kazakh National Medical University. S. D. Asfendiyarov,

Department of Therapeutic Disciplines of the Institute of Continuing Education

**Purpose of the study:** to determine the possibilities of improving the prognosis of patients with arterial hypertension using the antihypertensive drug moxonidine. **Materials and Methods:** The literature review was conducted using the preferred reporting elements for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA). We searched PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, Embase, CINAHL, Cochrane Library, EBSCO and Google Scientist Search Engines, as well as reference lists of found articles for relevant data, without any language restrictions or until 2021. **Findings and Discussion:** 20 articles were included in the final analysis. The use of moxonidine in patients with arterial hypertension with metabolic disorders (obesity, insulin resistance, metabolic syndrome, diabetes mellitus) is justified by the features of the pharmacological action of the drug (reduction of sympathetic hyper activation), high antihypertensive efficacy, as well as additional positive effects on body weight and basic metabolic parameters. Moxonidine can be prescribed at any stage of hypertension therapy and is also indicated for women in the peripheral period with symptoms of increased blood pressure. **Conclusions:** A literature review has shown that the imidazoline receptor agonist moxonidine is effective in improving the prognosis of hypertension.

**Keywords:** arterial hypertension, treatment, moxonidine, imidazoline receptors, metabolic disorders.

The article was prepared with the support of Sandoz company.

Correspondence author: [bedelbaeva@mail.ru](mailto:bedelbaeva@mail.ru); [bedelbaeva.g@kaznmu.kz](mailto:bedelbaeva.g@kaznmu.kz); +7-777-228-15-81; Бедельбаева Гульнара Габдуалиевна

**Актуальность.** Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска (ФР) не только развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): инфаркта миокарда, инсульта, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, но и основным фактором развития преждевременной смерти и причиной почти 10 миллионов смертей и более чем 200 миллионов случаев инвалидности в мире [1]. Также известно о значительной роли активации симпатической нервной системы (СНС) в генезе АГ, приводящей не только к повышению АД, но и к возникновению ряда других негативных эффектов: гипертрофии миокарда, дисфункции эндотелия, активации тромбоцитов, инсулинорезистентности (ИР) и дислипидемии, которые значительно увеличивают риск развития осложнений у лиц с АГ [2]. Доказано, что эффективный контроль АГ обусловлен множеством факторов, в том числе наличием метаболических нарушений и сахарного диабета (СД), сопутствующих течению АГ, присутствие СД снижает вероятность достижения целевых уровней артериального давления (АД) в 1,5 раза [2]. Основная цель лечения АГ заключается в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Для достижения этой цели необходимо снижать АД до целевых значений и осуществлять коррекцию всех имеющихся модифицируемых ФР [2].

Необходимость назначения антигипертензивной терапии (АГТ) подтверждена результатами наибольшего в клинической медицине числа рандомизированных клинических исследований (РКИ). Мета-анализ РКИ, включающий несколько сотен тысяч пациентов, показал, что снижение САД на 10 мм рт. ст. или снижение ДАД на 5 мм рт. ст. связано со значительным снижением всех основных случаев ССЗ на ~20%, смертности от всех причин на 10–15%, инсульта на ~35%, коронарных событий на ~20% и сердечной недостаточности на ~40% [3, 4]. У пациентов с СД достижение и поддержание оптимального контроля АД предотвращает развитие макро- и микроваскулярных осложнений, при этом достижение целевых уровней АД у пациентов СД имеет большую пользу в отношении снижения сердечно-сосудистого риска и терминальной стадии почечной недостаточности, чем у пациентов без СД [5].

**Цель исследования:** определить возможности улучшения прогноза пациентов с артериальной гипертензией с использованием антигипертензивного препарата моксонидин.

**Материалы и методы исследования:** обзор литературы проводился с использованием предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и мета-анализа (PRISMA) (Moher et al., 2009).

**Критериями включения** были исследования о связи между моксо-

нидином и артериальной гипертензией, опубликованные на русском и английском языках без ограничения по времени. **Критерии исключения** включали исследования на животных, воздействие/вмешательство, за исключением моксонидина, результаты, отличные от артериальной гипертензии, статьи, не относящиеся к теме, обзорные исследования, отчеты о случаях и письма в редакцию.

**Стратегия поиска.** Мы провели поиск в таких базах данных, как PubMed, Scopus, Web of Science (ISI), Science Direct, Embase, CINAHL, Cochrane Library, EBSCO и в поисковой системе ученых Google, используя стратегии поиска, разработанные для каждой базы данных с использованием ключевых слов «моксонидин», «артериальная гипертензия» и «прогноз». Систематический поиск проводился без ограничения по времени до 2021 года.

**Выбор исследования.** Читая названия и аннотации статей, мы провели первичный анализ для отбора соответствующих статей. Полученные документы были собраны и сохранены.

**Извлечение данных.** Информация об окончательно отобранных исследованиях на предыдущем этапе, включая имя автора (авторов), страну исследования, год, название журнала, характеристики выборки (например, пол, средний возраст и степень гипертензии), диагностические критерии, относительное (ОР) или отношение шансов (OR), дове-

рительный интервал (CI), были извлечены и сохранены в программе Excel.

**Полученные результаты:** вначале получено 120 статей. На следующем этапе исключены 29 статей с одинаковым названием и автором. Из оставшихся 91 статьи изучены аннотации всех существующих статей, и 71 нерелевантное исследование было исключено. Затем был изучен полный текст остальных статей, чтобы найти статьи по теме. Наконец, 20 статей вошли в окончательный анализ.

**Обсуждение.** Примером эффективного антигипертензивного препарата с многофакторным действием, в частности, воздействующего на центральные патогенетические механизмы развития АГ (в том числе уменьшающего активность СНС) и одновременно положительно влияющего как на обмен глюкозы, так и на липидный профиль, является препарат моксонидин (Физионекст, «Сандоз»), обладающий высокой аффинностью к П1-подтипу имидазолиновых рецепторов [6]. В настоящее время известно, что существуют 3 типа имидазолиновых рецепторов [7]: П1-рецепторы отвечают за снижение гиперактивности СНС и контроль АД; П2-рецепторы участвуют в высвобождении норадреналина и адреналина; П3-рецепторы регулируют секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы. Моксонидин модулирует все 3 типа имидазолиновых рецепторов, оказывая, таким образом, комплексное действие на уровень АД и метаболический профиль. Центральные П1-имидазолиновые рецепторы расположены в ростральном вентролатеральном отделе продолговатого мозга, отвечающем за тонический и рефлекторный контроль над СНС. Периферические П1- и П2-имидазолиновые рецепторы найдены на мембранах эпителиальных клеток почечных канальцев и хромаффинных клеток надпочечников, в окончаниях симпатических нервов, поджелудочной железе, жировой ткани, плаценте. В отличие от препаратов первых поколений, моксонидин высокоселективен в отношении П1-имидазолиновых рецепторов, по-

давляет симпатическую активность и последующее снижение периферического сопротивления в артериолах без изменения объема сердечного выброса и легочной гемодинамики.

Высокая антигипертензивная эффективность моксонидина у пациентов АГ с метаболическим синдромом (МС) или СД 2-го типа показана в большом открытом исследовании SAMUS [8]. В данном исследовании доказаны и дополнительные положительные эффекты моксонидина: достоверное уменьшение гипертрофии массы миокарда левого желудочка и массы тела пациентов (в группе пациентов с ожирением III степени отмечено максимальное уменьшение на 4 кг). Моксонидин влияет на периферическую инсулинорезистентность (ИР) у пациентов с ожирением, способствующую поддержанию высокого АД.

На сегодняшний день накоплены неоспоримые данные, свидетельствующие о положительном влиянии моксонидина на чувствительность к инсулину [9]. Влияние моксонидина на гликемический контроль у пациентов с избыточной массой тела, АГ 1-й степени, резистентностью к инсулину и нарушением толерантности к глюкозе или СД 2-го типа, контролируемым диетой, продемонстрировано в многоцентровом проспективном открытом исследовании ALMAZ [10]. Основные результаты, полученные в исследовании, следующие: моксонидин повышает чувствительность к инсулину, определяемую при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе; повышение чувствительности к инсулину при приеме моксонидина происходит вследствие снижения уровня инсулина в плазме крови; уровни глюкозы и липидов натощак не изменялись; наиболее выраженное снижение уровня инсулина в крови при приеме моксонидина отмечалось у пациентов с большей средней частотой сердечных сокращений (> 80 ударов/мин); способность моксонидина улучшать чувствительность к инсулину может способствовать профилактике СД и, тем самым, препятствовать развитию сердечно-сосудистых и почечных осложнений этого заболевания,

ухудшающих прогноз больных; моксонидин способствует достоверному снижению индекса массы тела.

Также антигипертензивная эффективность моксонидина продемонстрирована в крупном многоцентровом международном исследовании MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic SYndrome population) – терапия моксонидином повышает чувствительность тканей к инсулину за счет улучшения инсулинзависимого механизма транспорта глюкозы в клетки, снижает уровень инсулина, лептина и глюкозы в крови, уменьшает содержание общего холестерина на 8%, триглицеридов на 24% и свободных жирных кислот, повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности на 9%. Хотя воздействие моксонидина на отдельные лабораторные показатели в исследовании можно расценивать как скромное, в целом снижение общего сердечно-сосудистого риска было очевидным, особенно у пациентов с дополнительными неблагоприятными факторами (представители старшей возрастной группы, женщины в постменопаузе, пациенты с резистентной АГ). Среднее снижение массы тела на 3,6 кг, зарегистрированное в исследовании, согласуется с результатами более ранних исследований применения моксонидина у пациентов с АГ и МС [11].

Данные проекта United States Physicians Health Study продемонстрировали, что терапия моксонидином у пациентов с АГ с избыточным весом или СД 2-го типа позволяет снизить ИМТ на 1 ед., что уменьшает относительный риск развития инсульта на 6% [12]. Важно отметить, что женщины в постменопаузе особенно предрасположены к развитию МС и его сердечно-сосудистых последствий, они чаще резистентны к АГТ. Моксонидин эффективен в таких клинических ситуациях. У 40% женщин с АГ и МС в постменопаузе на фоне лечения моксонидином был достигнут уровень АД ниже 130/80 мм рт. ст. [13].

Механизм положительного влияния моксонидина на углеводный обмен определяется тем, что препарат, воздействуя на П1-рецепторы в клетках Лангерганса поджелудочной



железы, усиливает секрецию инсулина в ответ на нагрузку глюкозой, а также увеличивает экспрессию  $\beta$ -субъединиц рецептора инсулина, способствуя усилению инсулин-стимулированного захвата глюкозы скелетной мускулатурой [14]. Стимуляция моксонидином  $\text{II}$ -рецепторов на мембранах адипоцитов приводит к усилению липолиза. Имеются экспериментальные свидетельства того, что через воздействие на имидазолиновые  $\text{II}$ -рецепторы в печени моксонидин тормозит синтез и секрецию триглицеридов печенью – более чем на 75% от исходного уровня [15]. Моксонидин обладает высокой биодоступностью (около 90%), пиковая концентрация в крови достигается примерно через 1 час после приема. Несмотря на короткий период полувыведения (2,6 ч), антигипертензивный эффект моксонидина длится в течение 24 ч за счет прочной связи с  $\text{II}$ -рецепторами. В пищевые взаимодействия он практически не вступает. Существенного изменения фармакокинетики у тучных пациентов, пожилых людей не отмечено.

Моксонидин не вызывает привыкания, при длительном приеме почти не отмечено исчезновение эффекта, а резкое прекращение приема не сопровождается развитием синдрома отмены и рикошетной гипертензии. Ортостатические реакции при приеме моксонидина также не отмечены. Начальная доза моксонидина составляет 0,2 мг однократно утром, которую можно через 2 недели увеличить максимально до 0,6 мг/сут в два приема. Чем выше исходные цифры АД, тем больше антигипертензивный эффект.

При совокупном анализе результатов 14 постмаркетинговых исследований выживаемости, проведенных с участием 91 170 пациентов, была продемонстрирована хорошая переносимость моксонидина, назначаемого, как правило, в дозе 0,2-0,4 мг в день пациентам с АГ [16].

*Моксонидин и возможность управления процессами репликативного клеточного старения.* Установлена клиническая и биологическая значимость теломер, как биологического индикатора старения, при АГ. Поэтому доказано, что АГТ является

геронтопротектором [17]. По изучению влияния моксонидина, в т.ч. на активность теломеразы (АТ), проводилось рандомизированное сравнительное клиническое исследование, в которое было включено 114 пациентов, находящихся в постменопаузе и имеющих диагностированную первичную АГ и остеопению/остеопороз. Пациентки рандомизированы в две группы: получающих бисопролол и моксонидин. После года терапии в группе моксонидина отмечалось значимое повышение АТ с 0,87 до 1,15 ( $p < 0,01$ ), в отличие от группы терапии бисопрололом, где АТ совсем наоборот значительно уменьшилась с 0,89 до 0,64 ( $p = 0,01$ ); дельта АТ в группе терапии моксонидином составила 45,46%, в то время как дельта АТ в группе терапии бисопрололом составила 13,99%. В ходе исследования показан плеiotропный эффект моксонидина, включающий в себя в т.ч. повышение АТ. Вероятнее всего, благоприятное влияние моксонидина на биологию теломер реализовано за счет снижения ИР, т.к. терапия моксонидином повлекла за собой снижение веса (исходный индекс массы тела:  $29,3 \pm 4,7$ , через 12 мес. терапии:  $28,9 \pm 3,8$ ) [18]. Ожирение у женщин – одна из достоверных причин окислительного стресса, приводящего к снижению длины теломер. Избыточная масса тела и ожирение нередко ассоциированы с ИР, а возникающая на этом фоне гиперинсулинемия способна оказывать влияние на биологию теломер, будучи взаимосвязана с хроническим воспалением, губительно действующим на активность теломеразы.

*Моксонидин и улучшение эндотелиальной функции.* Еще одним свойством моксонидина, имеющим большое клиническое значение, является улучшение эндотелиальной функции. Как известно, дисфункция эндотелия лежит в основе различных атерогенных факторов риска, служит универсальным механизмом их реализации. Ее устранение в комбинации с антигипертензивным действием может обеспечить эффективное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при длительной терапии АГ. Одним из показателей, позволяющих оценить состояние

эндотелия, служит фибринолитическая активность плазмы крови. Известно, что нормальная фибринолитическая активность обеспечивается балансом тканевого активатора плазминогена и его ингибитора (PAI-1), которые синтезируются в клетках эндотелия. Увеличение синтеза PAI-1 приводит к снижению фибринолитической активности и повышению риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. На фоне терапии моксонидином у пациентов с АГ установлено достоверное снижение уровня PAI-1, обусловленное, возможно, уменьшением инсулинорезистентности и активности симпатoadrenalовой системы [19]. Также обнаружено снижение в плазме уровня тромбомодулина – гликопротеина клеточных мембран эндотелиальных клеток, который является рецептором для тромбина и появляется в плазме крови при повреждении эндотелия. Поэтому уменьшение тромбомодулина на фоне терапии моксонидином, вероятно, связано с поддержанием целостности эндотелия сосудов [20].

#### Выводы:

- моксонидин (Физионекст, «Сандоз») – это высокоэффективный антигипертензивный препарат, который имеет дополнительные преимущества у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями (ожирение, ИР, МС, СД). Это обусловлено воздействием моксонидина на повышенный тонус СНС, гиперинсулинемию и избыточный вес;
- моксонидин оказывает положительное влияние на гликемический профиль, липидный спектр, показатели воспаления, повышает чувствительность тканей к инсулину и снижает вес тела, обладает плеiotропными свойствами и замедляет репликативное клеточное старение;
- моксонидин может быть назначен на любом этапе терапии АГ и показан также женщинам в климактерическом периоде с симптомами повышения АД.

Статья подготовлена при поддержке компании Сандоз.

**Список литературы:**

1. 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;36(10):1953-2041.
2. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа // *Системные гипертензии*. 2020; 17 (1): 7–45.
3. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. // *Prog CardiovascDis* 2008; 50: 238–63.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. // *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
5. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. // *J Hypertens* 2017; 35: 922–44.
6. Karlaftis E.F., Hatzitolios A.I., Karlaftis A.F. et al. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: An update on metabolism, cardio, and other target-organ protection // *J. Pharm. Bioallied. Sci.* – 2013. – Vol. 5. – P. 253-256.
7. Косарев В.В., Бабанов С.А. Фармакотерапия метаболического синдрома и артериальной гипертензии: место агонистов I1-имидазолиновых рецепторов // *PMЖ*. – 2012. – № 33. – С. 16-29.
8. Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with metabolic syndrome: A postmarketing surveillance study // *J. Hum. Hypertens.* – 2004. – Vol. 18. – P. 669-675.
9. Jacob S., Klimm H.J., Rett K. et al. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2004. – Vol. 112 (6). – P. 315-322.
10. Chazova I.E., Almazov V.A., Shlyakhto E.V. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin (ALMAZ) // *Diabetes Obes. Metab.* – 2006. – Vol. 8. – P. 456-65.
11. Chazova I, Schlaich MP Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study// *Int J Hypertens*. 2013; 1-9
12. Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ использования Физиотенза у пациентов с артериальной гипертензией, избыточным весом и сахарным диабетом второго типа // *Фармакоэкономика*. – 2009. – № 1. – С. 19-23.
13. Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А. и др. Опыт применения моксонидина у больных метаболическим синдромом // *Артериальная гипертензия*. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 129-135.
14. Косарев В.В., Бабанов С.А. Фармакотерапия метаболического синдрома и артериальной гипертензии: место агонистов I1-имидазолиновых рецепторов // *PMЖ*. – 2012. – № 33. – С. 16-29.
15. Ernberger P., Ishizuka T., Liu S. et al. Mechanisms of antihyperglycemic effects of moxonidine in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat (SHROB) // *J Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999. – Vol. 288. – P. 139-1347.
16. Купко Н. Применение моксонидина при ведении пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими метаболическими нарушениями // *Рациональная фармакотерапия*. – 2015. – № 3 (36). – С. 32-42.
17. Дудинская Е.Н., Мачехина Л.В., Ерусланова К.А., Доготарь О.А., Рыльцева Л.П., Лызлова Н.Ю., Щепин Н.А., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Антигипертензивная терапия: возможность управления процессами репликативного клеточного старения // *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):3974.
18. Kobayashi K, Imanishi T, Akasaka T. Endothelial progenitor cell differentiation and senescence in an angiotensin II-infusion rat model // *Hypertens Res*. 2006;29(6):449-55.
19. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N. et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor – 1 levels in patients with essential hypertension. // *J Cardiovasc Drugs and Therapy* 1998;12:463–467.
20. Небиеридзе Д.В. Возможности агонистов имидазолиновых рецепторов в терапии артериальной гипертензии // *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2019;1(II):83–86.
21. Физионекст®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг. РК-ЛС-5№022603, РК-ЛС-5№022604, РК-ЛС-5№022605 от 28.12.2016 до 28.12.2021.



# Симпатический овердрайв у пациентов с артериальной гипертензией. Ремоделирование миокарда



Н.Е. Айдаргалиева, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

**Резюме.** Гиперактивация симпатической нервной системы (симпатический овердрайв) является центральным механизмом развития артериальной гипертензии. Среди антигипертензивных препаратов только бета-блокаторы без внутренней симпатической активности, например, бисопролол, осуществляют полный контроль симпатической гиперактивации. Высокоselectивные  $\beta_1$ -адреноблокаторы ингибируют симпатическую активность в сердце и почках, сохраняя  $\beta_2$ -опосредованную вазодилатацию и снижая риск неблагоприятных эффектов, обусловленных блокадой  $\beta_2$ -рецепторов в легких и периферических тканях.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, симпатический овердрайв, частота сердечных сокращений, бета-блокаторы, селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы.

N.E. Aydargaliev

Kazakh National Medical University named after SD Asfendiyarov, Republic of Kazakhstan, Almaty

Sympathetic overdrive in patients with arterial hypertension. Myocardial remodeling

Summary

Hyperactivation of the sympathetic nervous system (sympathetic overdrive) is the central mechanism for the development of arterial hypertension. Among antihypertensive drugs, only beta-blockers without internal sympathetic activity, for example, bisoprolol, provide complete control of sympathetic hyperactivation. Highly selective  $\beta_1$ -adrenergic blockers inhibit sympathetic activity in the heart and kidneys, preserving  $\beta_2$ -mediated vasodilation and reducing the risk of adverse effects due to  $\beta_2$ -receptor blockade in the lungs and peripheral tissues.

Key words: arterial hypertension, sympathetic overdrive, heart rate, beta-blockers, selective  $\beta_1$ -blockers.

Как известно, симпатический овердрайв, или симпатическая перегрузка, связан с повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС) и приводит к развитию множества факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Взаимодействия между этими факторами риска являются сложными и включают развитие артериальной гипертензии, резистентности к инсулину и диабета, ожирения, нарушений липидного обмена, дисфункции эндотелия и ремоделирование сосудов. В конечном итоге, если их не лечить, эти факторы риска могут привести к развитию сердечной недостаточности, коронарных событий и внезапной смерти [1, 2] (рис. 1).

СНС опосредует действия в сердце, кровеносных сосудах и почках – прежде всего через высвобождение норадреналина.

Норадреналин стимулирует  $\beta_1$ -адренергические рецепторы в сердце, чтобы поднять ЧСС и увеличить приток и поглощение кальция, что повышает сократимость миокарда.

ЧСС и ее вариабельность контролируются симпатической нервной системой – активация ее увеличивает ЧСС и снижает вариабельность, в то время как активация парасимпатической ветви снижает ЧСС и увеличивает вариабельность. Более быстрая ЧСС может увеличивать пульсативное напряжение в сосудистой системе, особенно в точках разветвления, и усиливать атеросклеротические поражения, а также, возможно, разрыв бляшки. Более быстрая ЧСС также увеличивает риск ишемии сердца, уменьшая количество диастолического времени – когда происходит перфузия ЛЖ. Симпатический поток в почку активирует

$\beta$ -адренергические рецепторы, которые увеличивают высвобождение ренина, что, в свою очередь, повышает концентрацию ангиотензина и альдостерона, участвующих в гипертрофии ЛЖ и СН [3] (рис. 2).

Таким образом, симпатический овердрайв (симпатическая гиперактивация) – это более широкое понятие, чем просто увеличение частоты сердечных сокращений, и его влияние происходит на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума [4]. Учитывая сегодняшние реалии клинической практики, очевидно, что посредством воздействия на симпатическую гиперактивацию, как на стержень, объединяющий гемодинамические, метаболические факторы, коморбидности и так далее, мы осуществляем коррекцию дисфункции организма больного, его



**Рисунок 1.** Связь симпатического овердрайва с увеличением ЧСС и множественными сердечно-сосудистыми факторами риска

1. 1631 Adapted from Palatini P. Heart rate and the cardiometabolic risk. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15:253–59  
 2. 1698 Heusch G. Heart rate and heart failure: not a simple relationship. *Circ J.* 2011;75:229–36.

восстановление в целом, и, в конечном итоге, снижаем сердечно-сосудистые риски.

Потенциальными факторами симпатического овердрайва при АГ (рис. 3) является взаимосвязанный и взаимообусловленный комплекс: наследственно-генетические, центральные и периферические механизмы, а также факторы окружающей среды: образ жизни (гиподинамия, ожирение, злоупотребление алкоголем, курение, употребление наркотиков), различного рода стрессы (психоэмоциональный, физический, экологический) [5].

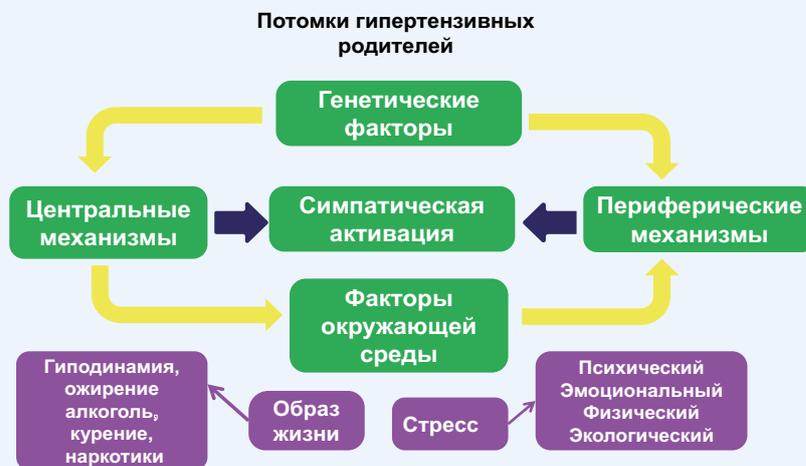
Симпатическая адренергическая активация проявляется на ранних стадиях заболевания, характерна для разных типов АГ и становится более выраженной с увеличением тяжести гипертонического состояния. Адренергические механизмы показывают существенное влияние на характер суточного профиля АД, участвуют в развитии повреждения органов-мишеней, включая ГЛЖ, поражение почек, ремоделирование сосудов, эндотелиальную дисфункцию, а также ассоциированы с метаболическими нарушениями [6].

Лица с гиперкинетической пограничной гипертензией де-



**Рисунок 2.** Ключевая роль симпатического овердрайва в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний

1. Egan VM, Basile J, Chilton RJ et al. Cardioprotection: the role of b-blocker therapy. *J Clin Hypertens.* 2005;7(7):409–16.



**Рисунок 3.** Потенциальные факторы, ведущие к симпатической активации при артериальной гипертензии

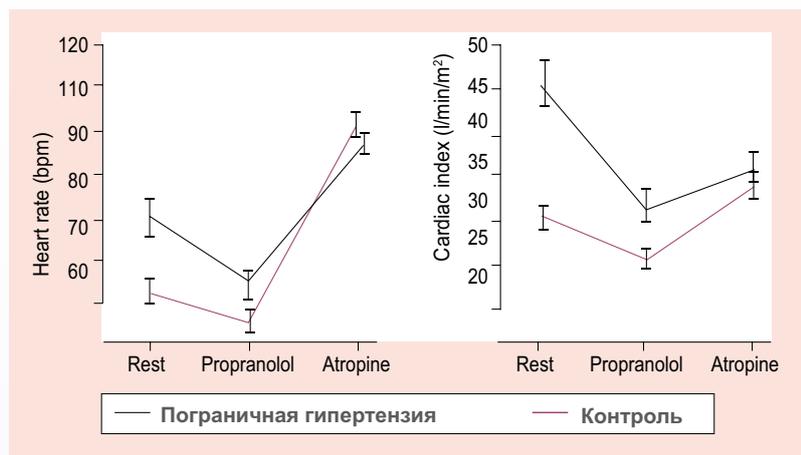
Адаптировано из Grassi, G., et al, The Sympathetic nervous system and cardiovascular disease. 2008



монстрируют более высокие значения сердечного индекса и ЧСС, чем здоровые лица. Блокада  $\beta$ -адренорецепторов приводила к более значительному падению сердечного индекса и ЧСС у лиц с гиперкинетической пограничной гипертензией, чем в контрольной группе, однако значения оставались выше в группе с гиперкинетической гипертензией. При введении атропина, блокирующего вагусный тонус сердца, сердечный выброс и ЧСС увеличивались в меньшей степени у субъектов с гиперкинетической пограничной гипертензией, чем у контрольных лиц, и далее не отличались от контрольной группы. Эти данные свидетельствуют о том, что повышенный симпатический и пониженный парасимпатический тонус способствуют гиперкинетической предгипертензии [7] (рис. 4).

Исследования прямой нейроадренергической функции почти однозначно показали, что связанный с АГ симпатический овердрайв обнаруживается не только при пограничной АГ, но также при легкой и средней степени тяжести и при более тяжелой эссенциальной АГ [8]. При этом при АГ величина симпатической активации идет параллельно с величиной увеличения АД, подтверждая тем самым гипотезу о том, что два явления связаны друг с другом посредством причинно-следственной связи. Кроме того, также показано, что адренергическая гиперактивность обнаруживается при маскированной АГ и АГ «белого халата», то есть у людей, предрасположенных к развитию высокого кровяного давления из-за генетического фона или определенного фенотипа кровяного давления, а также у *dippers*, *non-dippers* и *reverse dippers*. Таким образом, имеются убедительные доказательства, указывающие на симпатическую перегрузку как отличительный признак эссенциальной АГ.

Интересно, что эта симпатическая гиперактивность сопровождается ослабленным влиянием блуждающего нерва на сердце. Доказательства этого нарушения



**Рисунок 4.** Роль симпатической активации и парасимпатического торможения в гиперкинетической пограничной гипертензии

получены в исследованиях нормотензивного потомства родителей с гипертонической болезнью. В этой группе спектральный анализ интервала R-R показал уменьшение низкочастотных колебаний сердечного ритма, то есть колебаний, которые, как известно, являются компонентом вариабельности сердечного ритма, отражающим вагусную модуляцию синусового узла [9]. Таким образом, оба отдела вегетативной нервной системы могут быть изменены у людей, которые имеют больший риск развития гипертензии, даже когда явное отклонение артериального давления еще не выявляется. Это еще раз указывает на причинную роль вегетативной нервной системы в развитии состояния высокого кровяного давления.

В работе Markus P. Schlaich et al. исследована связь между региональным симпатическим тонусом и гипертрофией ЛЖ у людей [10]. При исследовании общей системной и регионарной симпатической активности с помощью методов дилуции и микроангиографии у нелеченных пациентов с АГ с ЭхоКГ-подтвержденной ГЛЖ, у лиц с гипертензией с аналогичным АГ, но без ГЛЖ, и у сопоставимых по возрасту нормотензивных контрольных лиц были получены следующие данные: спилловер НА из сердца («noradrenaline spillover», метод количественной оценки выделения

норадреналина из синоптических щелей, основанный на изотопном разбавлении меченного тритием норадреналина) был в 2 раза выше у больных АГ и ГЛЖ, тогда как он не различался у больных с АГ, но без ГЛЖ и нормотензивных лиц. Аналогично, мышечная симпатическая нервная активность (МСНА) была выше у больных с АГ и ГЛЖ, но не при АГ без ГЛЖ и у нормотензивных лиц. Почечная симпатическая активность не отличалась у гипертензивных пациентов с ГЛЖ или без нее, но была выше в обеих гипертензивных группах по сравнению с нормотензивными лицами. Наблюдалась положительная корреляция между ИМЛЖ и спилловером сердечного НА со спилловером НА всего тела для объединенной группы пациентов с АГ и субъектов с нормотензией, но не для почечного спилловера НА и ИМЛЖ. Когда рассматривались только 2 группы с АГ, положительная корреляция была очевидна только между ИМЛЖ и спилловером НА в сердце ( $r 0,44$ ;  $P \leq 0,05$ ). [10]. Эти результаты показывают, что гипертрофия ЛЖ при АГ связана с повышенной симпатической активностью, в значительной степени ограниченной сердцем, и, что повышенное высвобождение НА в сердце связано с развитием гипертрофии ЛЖ.

Помимо ГЛЖ, негативное влияние повышенного АД на сердце заключается в соединительнот-

канной перестройке миокарда с накоплением в его интерстициальной ткани коллагеновых волокон и повышением ригидности сердечной мышцы. Согласно данным исследований, β-адреноблокаторы способны уменьшать жесткость миокарда посредством влияния на метаболизм коллагена. В частности, S. Xiang et al. [11] на модели грызунов с индуцированной ГЛЖ показали, что бисопролол интенсифицирует деградацию коллагеновых волокон в миокарде и угнетает их синтез. Кроме того, в данной работе бисопролол снижал образование коллагена Ia типа и фактора роста соединительной ткани – веществ, занимающих центральное положение в процессах синтеза белков внеклеточного матрикса и активации пролиферации фибробластов в миокарде. Сходные результаты получены М. Fukui et al, которые изучали влияние бисопролола на обмен коллагена у 62 пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса [12]. Авторы пришли к выводу, что функциональное восстановление ЛЖ на фоне лечения данным β-адреноблокатором, помимо снижения ЧСС, тесно связано со способностью бисопролола изменять метаболизм коллагена в сердце. Можно также предположить, что бисопролол влияет на обмен коллагена в сердце путем модуляции активности РААС, поскольку симпатические нервные окончания иннервируют юкстагломерулярный аппарат почек, являясь одним из центральных звеньев в регуляции высвобождения ренина и, помимо этого, влияют на скорость клубочковой фильтрации и реабсорбцию натрия в почках. Воздействие на эти процессы с помощью β-адреноблокаторов служит, вероятно, аддитивным механизмом гипотензивного действия данной группы препаратов [12].

В таблице 1 сведены результаты исследования симпатического нейронного драйва различными методами (определение плазменного норадреналина, мышечной симпатической нервной активности и избытка меченого тритием нор-

Таблица 1. Состояния, характеризующиеся повышением артериального давления, связанные с симпатической гиперактивацией

Состояние	НА плазмы	МСНА	Spillover НА
АГ мужчины/женщины	↑	↑	NA
Систолическая/диастолическая АГ	↑	↑	↑
ИСАГ	↑=	↑	↑=
Гипертензия у молодых	↑=	↑	↑
Гипертензия в среднем возрасте	↑=	↑	↑=
Гипертензия пожилых	↑	↑	=
Гипертензия с/без ночного снижения	↑=	↑	NA
Гипертензия с ожирением	↑	↑	↑
Гипертензия с МС	↑=	↑	↑
Гипертензия с СН	↑	↑	↑
Гипертензия с ХПН	↑	↑	NA
Гипертензия у беременных	↑=	↑	NA
Истинно резистентная гипертензия	↑=	↑	NA

адреналина в органах и тканях) при состояниях, характеризующихся повышением АД [9].

Симпатическая гиперактивность была обнаружена у пациентов с АГ, как у мужчин, так и у женщин, хотя у женщин ее величина была особенно выражена только на более поздних стадиях заболевания. Повышенная активность симпатического нерва была зарегистрирована у молодых, в среднем возрасте и у пожилых больных с гипертензией; при гипертензии, вызванной беременностью; при систолидиастолической гипертензии или изолированном повышении систолического АД. То же самое было обнаружено у пациентов с высоким кровяным давлением и метаболическими факторами риска, такими как ожирение, метаболический синдром или СД. Эти наблюдения привели к заключению, что при гипертензии симпатическая гиперактивность является обобщенным явлением, независимо от разнородных клинических аспектов, сопровождающих состояние высокого АД. Действительно, в исследованиях, которые включали контрольные группы, симпатическая активность была значительно выше у страдающих ожирением гипертоников, чем у худых, возможно, потому, что ожирение часто сопровождается инсулинорезистентным состоя-

нием, которое повышает уровень циркулирующего инсулина, симпатостимулирующий эффект которого известен.

**Симпатическая активность также повышена у пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД) 2-го типа.** На рисунке 5 представлены прямые записи симпатической нервной активности у пациентов с одной только гипертензией, одним только диабетом, и одновременно с гипертензией и диабетом. По сравнению с нормотензией каждое заболевание, и АГ, и диабет, связаны с повышенной симпатической нервной активностью. Сочетание гипертензии и диабета связано с наибольшей активностью симпатического нерва, чем при любом из этих заболеваний. Последующие доказательные результаты свидетельствуют о том, что эта повышенная симпатическая активность способствует резистентности к инсулину у пациентов с диабетом и/или гипертензией, а также к повышенному риску, связанному только с диабетом и гипертензией, и к еще более усиленному риску, когда они присутствуют в сочетании [13, 14].

**Симпатическая активность является предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.** Во-первых, актив-

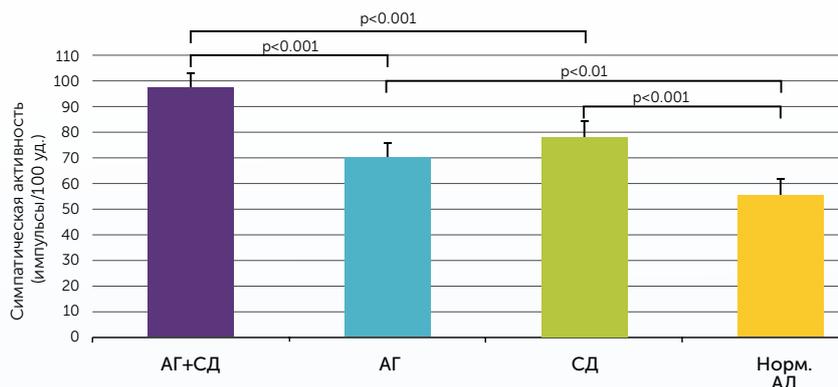


ность симпатической нервной системы, вероятно, является определяющим фактором variability АД, которая сама по себе является фактором риска сердечно-сосудистой системы независимо от средних значений артериального давления. Во-вторых, симпатическая гиперактивность является независимым прогностическим фактором сердечно-сосудистых патологических или смертельных событий у пациентов с сердечной недостаточностью, терминальной стадией почечной недостаточности, основными сердечными аритмиями, обструктивной болезнью легких, или перенесших острый инсульт [9].

На сегодняшний день предложено несколько потенциальных механизмов симпатического овердрайва у лиц с АГ (рис. 6). Привлекательной гипотезой является то, что симпатическая гиперактивация зависит от чрезмерной адренергической реакции на стимулы окружающей среды, что приводит сначала к большей variability артериального давления, а затем к пролонгированному гипертоническому состоянию. Хотя эта гипотеза нашла поддержку в экспериментальных моделях гипертонии, в которых индуцированные хронические стрессы приводят к постоянному повышению кровяного давления, нет таких же убедительных доказательств этого у людей, у которых определение в реальной жизни стресса трудно и наличие стандартизированных и воспроизводимых лабораторией стресс-маневров для изучения долгосрочных эффектов ограничено.

Помимо этого, было предположено, что симпатический овердрайв берет свое начало от уменьшенного ингибирующего влияния артериальных барорецепторов из-за ухудшения жесткости артериальной стенки, где эти барорецепторы расположены, с затуханием их способности реагировать на изменения АД.

Однако, этот рефлекторный механизм, как полагают, более активно участвует в стабилизации артериального давления, чем при



**Рисунок 5.** Повышение симпатической активности у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом

1. Cruickshank JM. The Modern Role of Beta-blockers in Cardiovascular Medicine. Shelton, CT: People's Medical Publishing House-USA;2011; Fig. 3-6
2. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG et al. Circulation. 2003;108:3097–101.

определении его среднего уровня. Кроме того, в организме человека с артериальной гипертензией артериальные барорефлексы теряют большую часть своей способности контролировать ЧСС, однако продолжают эффективно модулировать АД и симпатическую активность. Эти наблюдения ослабляют барорефлекторную гипотезу, хотя полностью не исключают ее возможную роль в поддержании и развитии симпатического овердрайва в силу двух причин. Во-первых, по мере увеличения АД, барорефлекторно расширяется диапазон кровяного давления и симпатической модуляции; этот феномен сдвига помогает стабилизировать как АД, так и симпатическую активность при более высоких значениях. Во-вторых, увеличение симпатической перегрузки может быть благодаря снижению ингибирующего влияния сердечных рецепторов растяжения, которое встречается, когда связанная с гипертензией диастолическая дисфункция и ГЛЖ уменьшают стимулы, на которые эти рецепторы реагируют (изменения в объеме миокарда и сократимости миокарда) [9].

Другие возможные механизмы – стимуляция хеморецепторов ишемической гипоксией, повышенное влияние афферентных симпатических нервных волокон; реципрокное возбуждающее влияние между симпатической нервной системой, метаболической и гуморальной системами также участвует в сердечно-сосудистой регуляции. До-

казательства потенциальной роли хеморецепторной стимуляции как фактора симпатической стимуляции недавно были усилены наблюдением, что гипоксия имеет важное значение для повышенной активности симпатической нервной системы, наблюдаемой у людей с ночным апноэ, часто связанным с ожирением и, как таковым, также широко распространенным при гипертензии. Поддержка гипотезы, которая включает в себя роль афферентных симпатических нервных волокон, приходит из наблюдений эффекта снижения кровяного давления почечной денервацией (которая отсекает афферентные сигналы из почки в головной мозг) у людей с устойчивой артериальной гипертензией. Наконец, имеются доказательства из исследований, проведенных у животных и человека, что инсулин и лептин увеличивают постгангионарный симпатический приток, и что симпатостимулирующие центральные и периферические эффекты также оказывает ангиотензин II. В этих случаях стимуляция с помощью симпатической нервной системы происходит в виде положительной обратной связи. Таким образом, множественные механизмы потенциально способны активировать симпатическое нервное влияние при гипертензии, но относительную важность каждого из них на различных этапах или типах гипертензии еще предстоит уточнить [9].

**Модуляция симпатической активации – важная цель антигипертензивной терапии**

Как уже упоминалось, повышенная ЧСС является фактором повышенного риска смертности от ССЗ. Но все ли медикаментозные средства, снижающие ЧСС, могут снизить симпатический овердрайв, последствия которого выражаются не только в ускорении ЧСС?

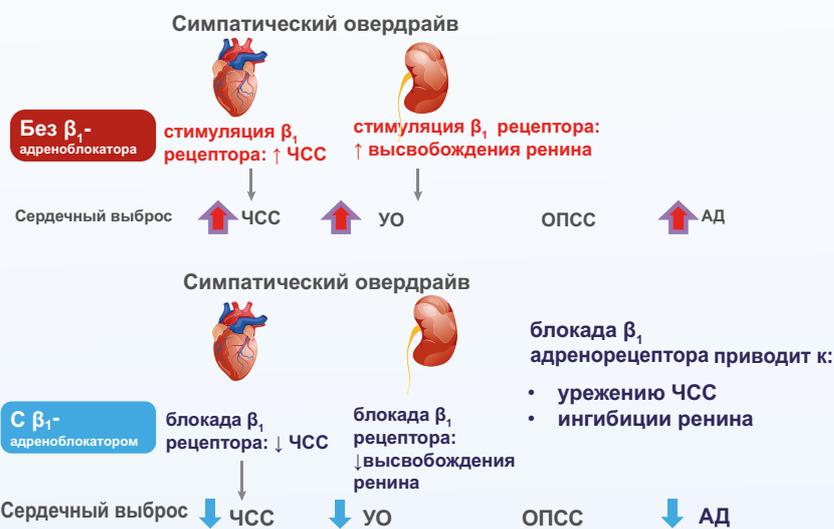
На сегодняшний день, можно убедительно утверждать, что среди трех групп препаратов, снижающих ЧСС (бета-блокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, ингибитор f-ионных каналов ивабрадин) только ББ без внутренней симпатомиметической активности (ВСМА), уменьшая ЧСС, снижают симпатическую гиперактивацию. Действие недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (изоптина и дилтиазема), связано с уменьшением скорости нервной проводимости и продлением реполяризации. Ивабрадин снижает ЧСС путем специфического воздействия на if-каналы синусового узла, но не уменьшает симпатическую перегрузку.

Таким образом, исключительно высокоселективные ББ без ВСМА осуществляют полный контроль



**Рисунок 6.** Потенциальные механизмы, отвечающие за симпатическую активацию при артериальной гипертензии

Giuseppe Mancia. Circulation Research. The Autonomic Nervous System and Hypertension, Volume: 114, Issue: 11, Pages: 1804-1814, DOI: (10.1161/CIRCRESAHA.114.302524). 2014 American Heart Association, Inc.



**Рисунок 7.** Симпатический овердрайв: обоснование эффективности б-блокады

Таблица 2. Влияние антигипертензивных препаратов разных групп на активность симпатической нервной системы

Класс лекарств	Влияние на активность периферической симпатической нервной системы	Влияние на активность сердечной симпатической нервной системы
Центральные симпатолитики	Выраженное снижение	Снижение
Альфа-блокаторы	Выраженное снижение	Без изменений
Тиазидные диуретики	Выраженное увеличение	Без изменений
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	Снижение	Без изменений
Бета-блокаторы	Снижение	Выраженное снижение
Антагонисты кальция короткого действия	Выраженное увеличение	Выраженное увеличение
Антагонисты кальция длительного действия	Снижение или без изменений	Без изменений или увеличение
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Снижение или без изменений	Без изменений
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Снижение или без изменений	Без изменений

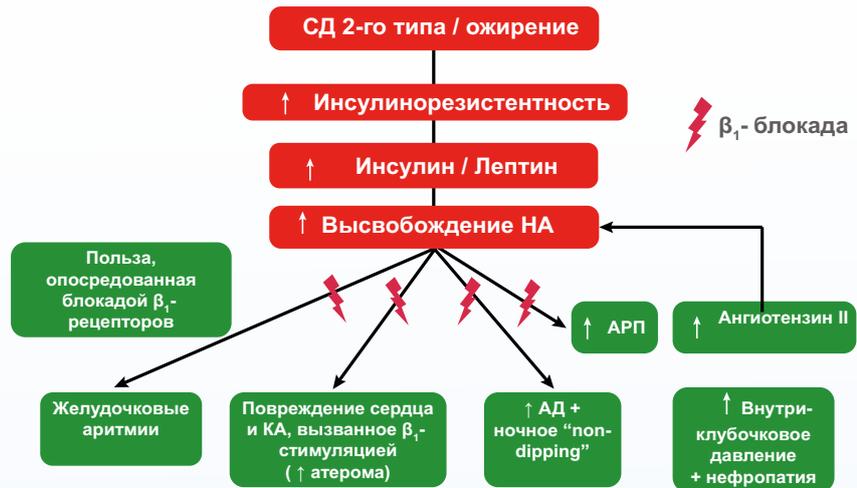


симпатической активации. Они снижают ЧСС и ударный объем сердца, которые являются основными детерминантами потребления  $O_2$  в миокарде. Наряду с этим, снижение ЧСС и сократимости миокарда с помощью ББ уменьшает пульсирующие силы кровотока в артериальной системе, что может снизить риск разрыва атеросклеротической бляшки [15-18].

Антигипертензивные препараты разных групп оказывают различные эффекты на СНС. Как видно из таблицы 2, одновременно снижают активность и периферической, и сердечной СНС только ББ и центральные симпатомиметики. Однако последние не воздействуют на такие составляющие симпатического овердрайва, как метаболические изменения и стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Они остаются вне поля деятельности этих препаратов. Тиазидные диуретики, БКК короткого действия – это вообще стимуляторы симпатической активации. Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), при всех их достоинствах, не оказывают никакого влияния ни на ЧСС, ни на сердечный выброс. Поэтому ББ являются препаратами выбора для блокады всех звеньев симпатического овердрайва [19].

При выборе ББ огромное значение имеет его селективность, поскольку высокоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы ингибируют симпатическую активность в сердце и почках, сохраняя  $\beta_2$ -опосредованную вазодилатацию и снижая риск неблагоприятных эффектов, опосредованных блокадой  $\beta_2$ -рецепторов, в легких и периферических тканях [19].

Симпатический овердрайв у мужчин молодого/среднего возраста приводит к высокой активности норадреналина, вследствие чего – к хронической стимуляции  $\beta_1$ -адренорецепторов и возникновению порочного круга, который может быть прерван блокадой



**Рисунок 8.** Польза, опосредованная блокадой  $\beta_1$ -адренорецепторов, у пациентов с артериальной гипертензией и центральным ожирением/диабетом/инсулинорезистентностью

этих рецепторов. Назначение таким пациентам  $\beta_1$ -селективного ББ улучшает профиль АД, уменьшает ГЛЖ, некроз/апоптоз миокарда, и, самое главное, снижает порог желудочковой тахикардии (ЖТ)/фибрилляции желудочков (ФЖ), а следовательно – риск внезапной смерти, а также ухудшает условия для образования атеромы. Поэтому **прерывание порочного круга** с помощью  $\beta_1$ -селективного ББ позволяет лучше контролировать АД и снижает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у мужчин молодого/среднего возраста [13].

Относительно назначения ББ пациентам пожилого возраста долгое время существовали опасения, но в исследовании [20] было показано, что применение бета-блокаторов в течение 1 года у пациентов в возрасте от 70 лет и старше увеличивало их выживаемость.

Может ли быть полезна  $\beta_1$ -блокада у пациентов с АД и центральным ожирением/сахарным диабетом 2-го типа/инсулинорезистентностью? Учитывая патологические механизмы этих заболеваний, внутреннюю связь АД, метаболического синдрома, инсулинорезистентности,  $\beta_1$ -блокада прерывает все отрицательные последствия развития инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, которые сами по себе являются сим-

патостимулирующими факторами [13] (рис. 8). Этот факт доказан. Поэтому больным АД и центральным ожирением/сахарным диабетом 2-го типа/инсулинорезистентностью показаны  $\beta_1$ -селективные ББ.

Согласно стратегии медикаментозного лечения гипертензии, представленной в совместных Рекомендациях по лечению АД Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology; ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension; ESH) 2018 года, назначение ББ необходимо рассмотреть на любом этапе лечения при наличии специфических показаний, таких как СН, стенокардия, перенесенный ИМ, фибрилляция предсердий (ФП), у молодых женщин, беременных или планирующих беременность [21].

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что совместная ингибция СНС и РМС с помощью бета-блокаторов и блокаторов РМС с помощью комбинации ББ с блокаторами РМС (ингибиторами АПФ, БРА АМКР) является эффективным способом снижения сердечно-сосудистых рисков у больных АД и не только этим заболеванием.

Дополнительная информация. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Список литературы:**

1. Palatini P. Heart rate and the cardiometabolic risk / P. Palatini // *Curr Hypertens Rep.* - 2013. -Vol. 15. - P. 253-59.
2. Heusch G. Heart rate and heart failure: not a simple relationship / G. Heusch // *Circ. J.* - 2011. -Vol. 75. - P. 229-236.
3. Cardioprotection: the role of  $\beta$ -blocker therapy / B. M. Egan, J. Basile, R. J. Chilton [et al.] // *J. Clin. Hypertens.* - 2005. -Vol. 7 (7). - P. 409-416.
4. Willenheimer R. Beta-blockade across the cardiovascular continuum - when and where to use? / R. Willenheimer, E. Erdmann // *Eur. Heart. J. Supple.* -2009. -Vol. 11, Supple A - P. A 1-A2.
5. The Sympathetic nervous system and cardiovascular disease / G. Grassi [et al.], 2008.
6. Adrenergic Activation in Hypertension / G. Grassi [et al.] // *Hypertension.* - 2009. Vol. 54. - P. 690-697.
7. Julius S., Pascual A.V., London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension / S. Julius, A V. Pascual, R. London // *Circulation.* - 1971. -Val. 44 (3). - P. 413-418.
8. Guido G. Assessment of Sympathetic Cardiovascular Drive in Human Hypertension. Achievements and Perspectives / G. Guida // *Hypertension.* - 2009. -Vol. 54. - P. 690-697.
9. Giuseppe Mancia. *Circulation Research. The Autonomic Nervous System and Hypertension / Giuseppe Mancia // Review* - 2014. -Vol. 114, Issue 11. - P. 1804-1814.
10. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy / Markus P. Schlaich, David M. Kaye, Elisabeth Lambert [et al.] // *Circulation.* - 2003. -Vol. 108. - P. 560-565.
11. Achievement of a target dose of bisoprolol may not be a preferred option for attenuating pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis / S. Xiang, N. Zhang, Z. Yang [et al.] // *Exper. Ther. Med.* - 2016. -Vol. 12 (4). - P. 2027- 2038.
12. Changes in collagen metabolism account for ventricular functional recovery following beta-blocker therapy in patients with chronic heart failure / M. Fukui, A Goda, K. Kamamura [et al.] // *Heart and vessels.* - 2016. -Vol. 31 (2). - P. 173-182.
13. Cruickshank J. M. *The Modern Role of Beta-blockers in Cardiovascular Medicine / J.M. Cruickshank.* -Shelton, CT: People's Medical Publishing House-USA, 2011.
14. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension / R. J. Huggett, E. M. Scott, S. G. Gilbey [ et al.] // *Circulation.* - 2003. Vol. 108. - P. 3097-3110.
15. Palatini P. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy / P. Palatini, A Benetos, S. Julius // *Drugs.* - 2006. -Vol. 66 (2). - P. 133-144.
16. Cruickshank J.M. Are we misunderstanding beta-blockers / J. M. Cruickshank // *Int. J. Cardiol.* - 2007. -Vol. 120. - P. 10-27.
17. DiFrancesco D. Heart rate lowering by specific and selective I(1) current inhibition with ivabradine / D. DiFrancesco, J. A Camm // *Drugs.* - 2004. -Vol. 64. - P. 1757-1765.
18. Sulli S. Ivabradine: the first selective sinus node I(1) channel inhibitor in the treatment of stable angina / S. Sulli, A D. Timmis // *Int. J. Clin. Pract.* - 2006. -Vol. 60. - P. 222-228.
19. Grassi G. Sympathetic overdrive in hypertension: clinical and therapeutic relevance / G. Grassi // *J. Cardiol. Pract.* - 2015. -Vol. 13 (24). - P. 24.
20. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction / S. Gottlieb [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 1998. -Vol. 339. - P. 489-497.
21. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal.* -2018. -Vol. 39. - P. 1-9.

Впервые опубликовано в журнале «Медицина Украины», № 2 (239), 2020

## Торговое наименование Конкор®

**Международное непатентованное название Бисопролол**

**Показания к применению:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия)

**Противопоказания:** острая сердечная недостаточность или сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, которая требует внутривенную инотропную терапию, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора), синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, симптоматическая брадикардия, симптоматическая гипотензия, тяжелая бронхиальная астма, поздние стадии периферической артериальной обтурирующей болезни или болезнь Рейно, нелеченная феохромоцитома, метаболический ацидоз, повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из компонентов препарата, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность и период лактации

**Взаимодействия с другими лекарственными препаратами:** одновременный прием других препаратов может повлиять на эффект и переносимость препарата. Подобные взаимодействия также могут происходить, если с момента принятия другого препарата прошло слишком мало времени. Проинформируйте Вашего лечащего врача, если Вы принимаете какие-либо другие препараты. Не рекомендуется одновременное применение со следующими препаратами: Антагонисты кальция типа верапамила и в меньшей степени, дилтиазема, при одновременном применении с препаратом Конкор® могут приводить к снижению сократительной способности сердечной мышцы, и задерживать проведение атриовентрикулярных импульсов. В частности, внутривенное введение верапамила пациентам, получающим терапию бета-блокаторами, может привести к глубокой гипотензии и атриовентрикулярной блокаде. Антигипертензивные препараты центрального действия (такие как клонидин, метилдопа, моксонидин, резерпин) могут привести к сокращению ЧСС и сердечного выброса, а также к вазодилатации вследствие снижения центрального симпатического тонуса. Резкая отмена, особенно до отмены бета-блокаторов может увеличить риск развития «рикошетной» гипертензии. С осторожностью применять со следующими препаратами: Антиаритмические средства класса I (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон): влияют на время атриовентрикулярной проводимости, а также может увеличиваться отрицательный инотропный эффект. Блокаторы кальциевых каналов по типу дигидропиридина (например, нифедипин): совместное применение может увеличить риск гипотензии, а также не исключается нарушение нагнетательной функции желудочков у пациентов с сердечной недостаточностью. Антиаритмические средства класса III (например, амиодарон): возможно усиление влияния на время атриовентрикулярной проводимости. Парасимпатомиметики: комбинированная терапия может увеличить время атриовентрикулярной проводимости и повысить риск брадикардии. Местное применение бета-блокаторов (например, глазные капли для лечения глаукомы) может усилить системный эффект бисопролола. Сахароснижающее действие инсулина и пероральных противодиабетических средств может

усиливаться. Блокада  $\beta$ -адренорецепторов может скрыть симптомы гипогликемии. Анестезирующие препараты: ослабление рефлекторной тахикардии и повышение риска гипотензии. Сердечные гликозиды: снижение частоты сердечных сокращений, повышение времени атриовентрикулярной проводимости. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): могут снижать гипотензивный эффект Конкор®.  $\beta$ -симпатомиметики (например, добутамин, орципреналин): сочетание с бисопрололом может снизить эффект обоих агентов. Могут быть необходимы более высокие дозы адреналина для лечения аллергических реакций. Симпатомиметики, которые активируют  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторы (например, адреналин, норадrenalин): возможно увеличение кровяного давления и обострение перемежающейся хромоты. Такие взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-блокаторов. Трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины, а также другие антигипертензивные средства: усиленный гипотензивный эффект. При совместном применении следующих препаратов должны быть приняты во внимание следующие замечания: Мefлохин: повышенный риск брадикардии. Ингибиторы моноаминоксидазы (кроме ингибиторов MAO-B): повышенный гипотензивный эффект бета-блокаторов, а также риск гипертонического криза.

### Рекомендации по применению

#### Режим дозирования

#### Дозировка

Лечение должно быть начато в основном постепенно, с малых доз, которые затем увеличиваются. Во всех случаях доза должна подбираться индивидуально, учитывая частоту пульса и терапевтический эффект. Лечение артериальной гипертензии Рекомендуемая доза Конкор® составляет 5 мг один раз в день. При легких формах гипертонии (диастолическое артериальное давление до 105 мм рт. ст.), терапия дозой 2,5 мг один раз в день может быть достаточной. При необходимости дозировку можно увеличить до 10 мг один раз в день. Дальнейшее увеличение дозы должно обосновываться и проводиться в исключительных случаях. Максимальная рекомендуемая доза препарата Конкор составляет 20 мг один раз в день. Ишемическая болезнь сердца (стенокардия) Рекомендуемая доза Конкор® составляет 5 мг один раз в день. При необходимости дозировку можно увеличить до 10 мг один раз в день. Дальнейшее увеличение дозы должно обосновываться и проводиться в исключительных случаях. Максимальная рекомендуемая доза препарата Конкор® составляет 20 мг один раз в день. Пациентам с нарушениями функции печени или почек легкой или средней тяжести коррекция режима дозирования, как правило, не требуется. Для больных с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <20 мл/мин) и пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза составляет 10 мг.

Существует только ограниченный опыт использования Конкор® у диализных пациентов, который не указывает на необходимость коррекции режима дозирования. Пожилые люди Коррекция дозировки не требуется. Продолжительность лечения не ограничена и зависит от течения и тяжести заболевания. Нельзя резко прекращать лечение препаратом Конкор®, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца, поскольку это



может привести к острому ухудшению состояния здоровья пациента. Если приостановка лечения необходима, доза должна снижаться постепенно (например, вдвое уменьшая дозу один раз в неделю).

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

*Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом:*

Частые:  $\geq 1/100$ ,  $\geq 1/10$ , Нечастые:  $\geq 1/1\ 000$ ,  $\geq 1/100$ , Редкие:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $\geq 1/1\ 000$

*Часто:* головокружение, головная боль, тошнота, рвота, диарея, запор, ощущение холода или онемения в конечностях, усталость

*Нечасто:* брадикардия, нарушения атриовентрикулярной проводимости, ухудшение имеющейся сердечной недостаточности, бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или с обструктивной болезнью органов дыхания в анамнезе, мышечная слабость, мышечные спазмы, гипотензия, астения, депрессия, нарушения сна

*Редко:* повышение уровня триглицеридов, повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), обморок, уменьшение слезотечения (следует учитывать при ношении пациентом контактных линз), нарушения слуха, аллергический ринит, реакции гиперчувствительности, такие как зуд, покраснение, сыпь, гепатит, эректильная дисфункция, ночные кошмары, галлюцинации

**Условия отпуска из аптек: по рецепту**  
**Сведения о производителе:** Мерк Хелскае КГА, Германия Frankfurt Str. 250, 64293 Darmstadt, Germany Франкфуртер Штрассе 250, 64293 Дармштадт, Германия

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:**

ТОО «Ацино Каз» Республика Казахстан, 050010, г. Алматы, ул. Бегалина 136 А  
Номер телефона: +7 727 291 61 51  
Факс: +7 727 291 61 51  
Адрес электронной почты  
PV-KAZ@acino.swiss

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан» от «06» 01 2021 г.  
№ N035411, N035412  
РК-ЛС-5 № 014587 от 22.01.2020 г., РК-ЛС-5 № 014588 от 22.01.2020 г.

# ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ТАНСИФА®

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ангиотензина II антагонисты и блокаторы кальциевых каналов.

**ТАНСИФА®**, 16 мг / 5 мг  
**ТАНСИФА®**, 16 мг / 10 мг

Кандесартан 16 мг / Амлодипин 5 мг – 28 таблеток  
Кандесартан 16 мг / Амлодипин 10 мг – 28 таблеток

## НАДЕЖНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛУЧШЕГО КОНТРОЛЯ ДАВЛЕНИЯ

ТАНСИФА® показан в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов с эссенциальной гипертензией, которые не могут надлежащим образом контролировать свое кровяное давление с помощью одного кандесартана или амлодипина.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат ТАНСИФА® следует принимать один раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Максимальная суточная доза амлодипина составляет 10 мг, а максимальная суточная доза кандесартан цилексетил составляет 32 мг.

## ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

*Очень часто:*

- отек

*Часто:*

- инфекция дыхательных путей
- головокружение, головная боль
- сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения)
- визуальные нарушения (в том числе диплопия)
- учащенное сердцебиение
- покраснение кожи с ощущением тепла
- диспноэ
- боль в животе, тошнота, диспепсия, изменения в движениях кишечника (включая диарею и запоры)
- отек лодыжки, мышечные спазмы
- усталость, астения

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к кандесартану цилексетилу, амлодипину или другим производным дигидропиридина или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1
- тяжелые нарушения функции печени и/или холестаза
- применение в комбинации с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин / 1.73 м<sup>2</sup>)
- тяжелая артериальная гипотензия
- шоковое состояние (включая кардиогенный шок)
- обструкция пути оттока левого желудочка (например, стеноз аорты высокой степени тяжести)
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда
- беременность и период грудного вскармливания
- дети и подростки в возрасте до 18 лет

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Антигипертензивное действие ТАНСИФА® может быть усилено одновременным использованием других гипотензивных препаратов.

Лекарственные препараты с гипотензивным потенциалом.

Исходя из их фармакологических свойств, ожидается, что следующие лекарственные препараты, такие как баклофен, амифостин, нейролептики или антидепрессанты усиливают гипотензивное действие всех гипотензивных препаратов, включая ТАНСИФА®. Это может также вызвать ортостатическую гипотензию. Алкоголь также усиливает гипотензивное

действие.

Кортикостероиды (системное применение)  
Уменьшение антигипертензивного эффекта.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

### Грудное вскармливание

Так как нет данных об использовании амлодипина и кандесартана при кормлении грудью, ТАНСИФА® не рекомендуется к применению в период кормления грудью и предпочтительнее альтернативные методы лечения с более известным профилем безопасности, особенно при грудном вскармливании новорожденных или недоношенных детей.

### Фертильность

#### Кандесартан / Амлодипин

Нет исследований фертильности с кандесартаном / амлодипином.

#### Амлодипин

Обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов были зарегистрированы у некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов. Клинических данных в отношении потенциального влияния амлодипина на фертильность недостаточно. В одном исследовании на крысах было обнаружено неблагоприятное влияние на фертильность самцов.

*Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами*

#### Кандесартан / Амлодипин

Влияние на способность управлять автомобилем или работать с техникой не изучалось. Однако, следует учитывать, что при применении препарата ТАНСИФА® может наблюдаться головокружение и повышенная утомляемость.

Амлодипин может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться машиной. Если пациенты, принимающие амлодипин, страдают от головокружения, головной боли, усталости или тошноты, способность реагировать может быть нарушена. Осторожность рекомендуется особенно в начале лечения.

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту



№ ПК-ЛС-5№024672, № ПК-ЛС-5№024671 от 07.08.2020 до 07.08.2025

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е. тел: +7 (727) 399-50-50, факс: +7 (727) 399-60-60, e-mail: nobel@nobel.kz., www.nobel.kz  
Лицензия № ИПОР 64604515Р от 09.09.2003 г. ISO 9001: 2015 от 10.05.18 г.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ  
ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!  
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ**