

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Современное понимание  
функции и дисфункции  
эндотелия сосудов. Обзор  
литературы**

**Антиаритмическая  
фармакотерапия**

**Болезнь Фабри в практике  
кардиолога**

**Место агонистов  
имидазолиновых  
рецепторов в терапии  
артериальной гипертензии**

**Оптимальный выбор  
статины для пациентов  
высокого и очень высокого  
сердечно-сосудистого  
риска и нарушениями  
углеводного обмена**



**№10 (170), 2022**

**Кардиология  
Ревматология**

# Магнерот® 500 мг

Магния оротат

особый магний, который хорошо усваивается клетками организма и эффективно устраняет симптомы дефицита магния, как:

- раздражительность
- судороги в мышцах
- нарушения сна
- слабость



Магнерот®  
содержит **магний**  
в сочетании  
с **оротовой кислотой\***

\* Присутствие солей оротовой кислоты способствует улучшению всасывания магния.

 [www.magnerot.kz](http://www.magnerot.kz)  
 [@woerwagpharma.kz](https://www.instagram.com/woerwagpharma.kz)

  
wörwag  
PHARMA

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)  
Абseitова С.Р. (Астана)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
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. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков 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. (Астана)  
Нургужаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Рахметова В.С. (Астана)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
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

№ 10 (170), 2022

Кардиология. Ревматология

## Уважаемые читатели!

Журнал «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный разделу медицины кардиология и ревматология, является одним из востребованных направлений и имеет самое большое количество подписанных врачей.

Понимая всю актуальность и важность данной проблемы, мы с первых страниц знакомим вас с особенностями течения острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Ишемический мозговой инсульт при отсутствии факторов риска развития сердечно-сосудистых событий, а также без клинически видимых симптомов инфекционного заболевания может быть первым клиническим проявлением новой коронавирусной инфекции, что подчеркивает важность оценки всех поступающих пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) как потенциально инфицированных или болеющих COVID-19, что, в свою очередь, обуславливает особенности организации оказания им медицинской помощи.

В современной медицине подходы в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний регулярно пересматриваются в связи с появлением новых данных. Большинство исследователей инфаркта миокарда отмечают постепенное его «омоложение». В структуре всей сердечно-сосудистой смертности внезапная кардиальная смерть (ВКС) составляет 25 %, то есть 4,3 млн в год на 17 млн сердечно-сосудистых смертей в мире. Внезапная смерть – это более широкое понятие, потому что внезапно можно умереть не только от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). В Клинических исследованиях представлена статья «Симпатический овердрайв и внезапная кардиальная смерть. Возможности бета-блокаторов с акцентом на бисопролол».

Также немало полезной информации найдут для себя практические врачи. Для них несомненный интерес вызовет статья: «Болезнь Фабри в практике кардиолога, проблема коморбидности и мультиморбидности в ревматологии».

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний человека, на долю которых в целом приходится от 80 до 90% всех случаев смерти. Всемирная организация здравоохранения рассматривает АГ как наиболее важную из потенциально предотвратимых причин смерти в мире. АГ ассоциирована с увеличением сердечно-сосудистой смертности и риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) во всех возрастных группах, при этом результаты многочисленных исследований подтверждают, что осведомленность пациентов о наличии АГ и адекватное ее лечение способствует существенному снижению риска осложнений и увеличению продолжительности жизни больных. В Клубе кардиологов рассматриваются новые возможности в диагностике и лечении больных с артериальной гипертензией, профилактика когнитивных нарушений при артериальной гипертензии.

В предложенных вашему вниманию статьях каждый врач найдет для себя ту информацию, которая, несомненно, станет нужной и полезной именно ему, а мы будем рады, что предоставили вам такую возможность.

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

- Особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, по данным COVID-центра ГКБ им. С.П. Боткина.  
*О.С. Левин, А.Г. Комарова, А.А. Плоскирева, Н.М. Кривошеева, К.О. Литовченко* ..... 6
- Оптимальный выбор статина для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и нарушениями углеводного обмена. *Е.Е. Аверин, А.Э. Никитин, И.Г. Никитин, Е.И. Дедов, А.В. Созыкин* ..... 11

## ОБЗОРЫ

- Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы.  
*Е.Ю. Юпатов, Т.Е. Курманбаев, Ю.Л. Тимошкова* ..... 22
- Пероральные антикоагулянты,  
не являющиеся антагонистами витамина К у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий:  
систематический обзор с метаанализом и последовательным анализом исследований. *Даниэль Калдейраа, Афонсу Нуньес-Феррейрас, Ракель Родригеса, Юнис Висентеаа, Фаусто Х. Пинтос, Хоаким Х. Феррейра* ..... 26

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

- Антиаритмическая фармакотерапия. *Оскарс Калейс* ..... 34
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина:  
есть ли основания говорить о равенстве двух классов препаратов с позиций доказательной медицины.  
*С.Ю. Марцевич* ..... 48
- Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной  
инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина, И.Ж. Лория, А.Е. Покровская, Е.Е. Быкова, А.А. Иванников, И.И. Шведов, Д.Д. Ванина* ..... 56

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Диагностика В12-дефицитной анемии и способы ее коррекции в разных клинических ситуациях.  
*О. А. Полякова, М. В. Клепикова, О. Д. Остроумова* ..... 64
- Симпатический овердрайв и внезапная кардиальная смерть. Возможности бета-блокаторов  
с акцентом на бисопролол. *Л.Н. Яковлева* ..... 69

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Проблема коморбидности и мультиморбидности в ревматологии.  
*А.А. Жанкашимова, К.А. Зординова, Г.С. Есназарова, М.О. Дя, А. Ундалева, Б. Дуйсен, Г. Койшыбай* ..... 76
- Болезнь Фабри в практике кардиолога ..... 79
- Применение индапамида в клинической практике. *А.В. Сыров* ..... 86

## КЛУБ КАРДИОЛОГОВ: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ. СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

- Место агонистов имидазолиновых рецепторов в терапии артериальной гипертензии.  
*Д.В. Небиеридзе, А.С. Сафарян* ..... 94
- Суточный профиль периферического и центрального артериального давления у пациентов  
молодого возраста с высоко-нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией.  
*С.Б. Силкина, О.Н. Антропова, И.В. Осипова* ..... 101
- Антигипертензивная терапия комбинацией кандесартана и амлодипина:  
особенности и перспективы. *Э.В. Супрун* ..... 107
- Укороченный интервал PQ в дифференциальной  
диагностике болезни Андерсона-Фабри. *П.Д. Злобина, А.А. Калемберг, Р.П. Мясников, М.С. Харлап, О.В. Куликова, Е.А. Мершина, А.В. Тарасов, К.В. Давтян* ..... 118

# Человек и Лекарство – Казахстан

# 2023

## ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ

<b>3-4 марта</b>	<b>IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ»</b> офлайн	Гастроэнтерология, гепатология, терапия
<b>апрель–май</b>	<b>XVI РЕГИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО-КАЗАХСТАН»</b> офлайн	кардиология, неврология, гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология педиатрия, урология, фармаконадзор и фальсификация ЛС
<b>31 мая</b>	<b>III РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПСИХИАТРИЯ И НЕВРОЛОГИЯ»</b> гибрид, онлайн/офлайн	психиатрия, неврология
<b>30 июня</b>	<b>II РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД»</b> гибрид, онлайн/офлайн	педиатрия, неврология, гематология
<b>август</b>	<b>VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ «АКАДЕМИЯ ФАРМАЦЕВТА»</b> офлайн	
<b>6-7 сентября</b> Алматы <b>8 сентября</b> Шымкент	<b>XVI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО-КАЗАХСТАН»</b> офлайн	кардиология, неврология, гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология педиатрия, урология, фармаконадзор и фальсификация ЛС
<b>8 ноября</b> Шымкент <b>10 ноября</b> Караганда	<b>V РЕСПУБЛИКАНСКИЙ КОНГРЕСС «РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»</b> офлайн	терапия, пульмонология, аллергология
<b>22 ноября</b> Шымкент <b>24 ноября</b> Караганда	<b>V КОНГРЕСС «МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ»</b> офлайн	терапия, гастроэнтерология, эндокринология, кардиология

## Особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, по данным COVID-центра ГКБ им. С.П. Боткина



д.м.н. О.С. Левин<sup>1,2</sup>, к.м.н. А.Г. Комарова<sup>1</sup>, д.м.н. А.А. Плоскирева<sup>3</sup>,  
Н.М. Кривошеева<sup>1</sup>, К.О. Литовченко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Введение:** ишемический мозговой инсульт при отсутствии факторов риска развития сердечно-сосудистых событий, а также без клинически видимых симптомов инфекционного заболевания может быть первым клиническим проявлением новой коронавирусной инфекции, что подчеркивает важность оценки всех поступающих пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) как потенциально инфицированных или болеющих COVID-19, что, в свою очередь, обуславливает особенности организации оказания им медицинской помощи.

**Цель исследования:** определить клинические особенности течения ОНМК на фоне новой коронавирусной инфекции.

**Материал и методы:** за время функционирования COVID-центра на базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина с 29 апреля по 7 июля 2020 г. было пролечено 52 пациента (36 женщин и 16 мужчин), перенесших одновременно ОНМК и новую коронавирусную инфекцию.

**Результаты исследования:** среди пациентов с ОНМК и новой коронавирусной инфекцией ишемический инсульт был верифицирован у 43 (82,7 %) человек. В структуре причин смерти пациентов геморрагические инсульты в сочетании с COVID-19 составили 19,2 %, а ишемические – 80,8 %. У умерших пациентов выявлено многократное повышение уровня креатинфосфокиназы в крови в сравнении с выписанными пациентами. Нарушение функции печени может быть использовано в качестве индикатора для оценки прогноза пациентов с COVID-19 и должно тщательно контролироваться во время госпитализации. Среди умерших пациентов легкая степень тяжести пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) (КТ-0/КТ-1) была диагностирована у 16 (61,5 %) пациентов. Гипертоническая болезнь (в качестве сопутствующего заболевания) была диагностирована у 92 % выписанных больных и у 96,2 % умерших пациентов, сахарный диабет у выписанных встречался в 19,2 % случаев, а у умерших – в 96,2 %. У пациентов молодого и среднего возраста из сопутствующих заболеваний встречалась только гипертоническая болезнь и отсутствовали сахарный диабет, нарушение ритма сердца и стенозирующий атеросклероз магистральных артерий.

**Заключение:** высокая летальность при сочетании двух заболеваний повышает актуальность изучения данной проблемы, в связи с чем следует продолжить изучение причинно-следственной связи процессов, происходящих при ОНМК на фоне новой коронавирусной инфекции. ОНМК может являться атипичным симптомом COVID-19 и приводить к летальному исходу при отсутствии массивного поражения легких. Это, скорее всего, обусловлено микротромбозом, дестабилизацией атеросклеротической бляшки вследствие COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, инсульт, предикторы летальности, предикторы неблагоприятного исхода.

Для цитирования: Левин О.С., Комарова А.Г., Плоскирева А.А. и др. Особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, по данным COVID-центра ГКБ им. С.П. Боткина. РМЖ. 2022;5:7–11.

### Patterns of acute cerebrovascular accident in patients who suffered COVID-19, according to the COVID Center of the S.P. Botkin City Clinical Hospital

O.S. Levin<sup>1,2</sup>, A.G. Komarova<sup>1</sup>, A.A. Ploskireva<sup>3</sup>, N.M. Krivosheeva<sup>1</sup>, K.O. Litovchenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>3</sup>Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

Background: ischemic stroke in the absence of risk factors of cardiovascular events, as well as without clinically visible symptoms of an infectious disease, may be the first clinical manifestation of a new coronavirus infection (COVID-19), which underlines the importance of evaluating all incoming patients with acute cerebrovascular accident (CVA) as po-

tentially infected or suffering from COVID-19, which in turn causes organizational characteristics of medical care.

**Aim:** to determine the clinical patterns of the CVA during COVID-19.

**Patients and Methods:** during the work of the COVID center on the basis of the S.P. Botkin City Clinical Hospital from April 29 to July 7, 2020, 52 patients were concurrently cured who suffered both CVA and COVID-19. Of these, there were 36 women and 16 men.

**Results:** among patients with CVA and COVID-19, ischemic stroke was verified in 43 (82.7 %) patients. In the structure of dead patients, hemorrhagic strokes in combination with COVID-19 accounted for 19.2 %, and ischemic strokes – 80.8 %. There was a multiple increase in the level of creatine phosphokinase (CPK) in the blood of dead patients versus the discharged patients. Liver failure can be used as an indicator to assess the prognosis of patients with COVID-19, and should be carefully monitored during hospitalization. Among the dead patients, mild severity of pneumonia according to CT (CT 0/1) was diagnosed in 16 (61.5 %) patients. Hypertension (as a concomitant disease) was diagnosed in 92 % of discharged patients and in 96.2 % of dead patients. Diabetes mellitus was found in 19.2 % of discharged patients, and in 96.2 % of dead patients. Of the concomitant diseases in young and middle-aged patients, only hypertension was found, while diabetes mellitus, heart arrhythmia and carotid artery stenosis were absent.

**Conclusion:** the high mortality rate in the combination of two diseases increases the relevance of studying this problem, and therefore, it is necessary to continue studying the causal relationship of the processes occurring in CVA during COVID-19. CVA can be an atypical symptom of COVID-19 and lead to fatal outcome in the absence of massive lung damage. This is most likely due to microthrombosis, atherosclerotic plaque destabilization due to COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, stroke, predictors of mortality, predictors of adverse outcome.

For citation: Levin O.S., Komarova A.G., Ploskireva A.A. et al. Patterns of acute cerebrovascular accident in patients who suffered COVID-19, according to the COVID Center of the S.P. Botkin City Clinical Hospital. RMJ. 2022;5:7–11.

## Введение

Новая коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, была зарегистрирована в Китае в конце декабря 2019 г., а в середине марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию COVID-19. Симптомы COVID-19 довольно разнообразны: это катаральные явления, схожие с обычной острой респираторной вирусной инфекцией (лихорадка, кашель, одышка, общая слабость), в легких обнаруживаются двусторонние инфильтраты по типу «матового стекла», могут также встречаться менее типичные симптомы (диарея, миалгии, спутанность сознания, потеря обоняния и вкуса) [1–3]. COVID-19 – высококонтагиозное инфекционное заболевание, оказывающее системное воздействие на гемостаз и кроветворную систему. Вирус SARS-CoV-2 может напрямую поражать ткань не только легких, но и других органов, однако механизм воздействия и циркуляции по организму остается неясным. Помимо непосредственного повреждения вирусными частицами, COVID-19 индуцирует воспаление и запускает каскад реакций, приводящих к повышению свертываемости крови [4–6]. Экспрессия ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа была выявлена как в артериальном, так и в венозном эндотелии легких и почек [4–7]. В результате воздействия инфекции происходит

повреждение эндотелия, которое сопровождается местным повышением уровня фактора фон Виллебранда и эндотелиитом с увеличением количества активированных нейтрофилов и макрофагов. Это приводит к усиленной продукции тромбина, подавлению фибринолиза и запускает каскад комплемента, что приводит к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) и микротромбов, а также к нарушению микроциркуляции [6, 8–15]. NETs способствует повреждению эндотелия и запускает внутренние и внешние механизмы коагуляции. В литературе имеются данные, что NETs выявлялись у пациентов с COVID-19 и имели положительную корреляцию с тяжестью течения заболевания [15]. Протромботическое состояние усугубляется развитием острой дыхательной недостаточности (гипоксия и активация фактора, индуцируемого гипоксией, 1 $\alpha$ ), что приводит к увеличению вязкости крови [16]. Таким образом, возникает дисбаланс гипер- и гипокоагуляционных механизмов [17–22].

NETs является патогенетическим звеном артериального и венозного тромбоза. Так, при венозном тромбозе активированный эндотелий высвобождает фактор фон Виллебранда и P-селектин, привлекающие тромбоциты и нейтрофилы, которые высвобождают NETs и становятся каркасом для тромба и дальнейшей адгезии

тромбоцитов. Также NETs способствуют расщеплению ингибитора тканевого фактора и стимуляции Ха-фактора [23]. При артериальном тромбозе NETs связываются с кристаллами холестерина, приводя к спонтанному запуску нетоза, что способствует задержке тромбоцитов, активации коагуляции и, как итог, тромбообразованию [24].

Ишемический мозговой инсульт может быть первым клиническим проявлением новой коронавирусной инфекции, даже при отсутствии факторов риска развития сердечно-сосудистых событий, а также без клинически видимых симптомов инфекционного заболевания, в связи с чем важно рассматривать пациентов, поступающих с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), как потенциально болеющих или инфицированных COVID-19, для правильной и своевременной организации оказания им медицинской помощи [25].

**Цель исследования:** определить клинические особенности течения ОНМК на фоне новой коронавирусной инфекции.

## Материал и методы

На базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина с 29 апреля по 7 июля 2020 г. работал COVID-центр. За указанный период было пролечено 52 пациента, перенесших одновременно ОНМК и новую коронавирусную инфекцию. Среди 52 пациентов, включенных

Таблица 1. Распределение (в %) пациентов по возрастным группам согласно классификации ВОЗ

Возраст, лет	Выписанные (n = 26)	Умершие (n = 26)	T	p
18–44 (молодой возраст)	0	3,8	1,0	>0,05
45–59 (средний возраст)	3,8	11,5	1,1	>0,05
60–74 (пожилой возраст)	34,63	26,9	0,6	>0,05
75–90 (старческий возраст)	53,8	50,0	0,3	>0,05
91 и более (долгожители)	7,7	7,7	0	>0,05

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов обеих групп

Параметр	Выписанные	Умершие	t	P
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	11,0 $\pm$ 1,3	18,0 $\pm$ 1,3	3,9	<0,01
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	7,4 $\pm$ 1,0	17,1 $\pm$ 3,8	2,5	<0,05
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,9 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,3	3,0	<0,01
Гемоглобин, г/л	122,8 $\pm$ 6,2	116,2 $\pm$ 6,2	0,8	н/д
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	234,1 $\pm$ 31	219,4 $\pm$ 28,3	0,4	н/д
МНО	1,3 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,4	2,9	<0,05
АЧТВ, с	26,4 $\pm$ 2,4	41,9 $\pm$ 4,7	3,0	<0,01
Тромбиновое время, с	18,3 $\pm$ 1,2	24,6 $\pm$ 1,7	3,0	<0,01
Протромбиновое время, с	15,7 $\pm$ 2,0	22,5 $\pm$ 4,1	2,2	<0,05
Протромбин, %	98,9 $\pm$ 3,2	75,3 $\pm$ 7,5	2,9	<0,05
Фибриноген, г/л	4,45 $\pm$ 0,12	4,7 $\pm$ 0,3	0,7	н/д
D-димер, нг/мл	1674,0 $\pm$ 431,8	4274,1 $\pm$ 898,0	2,6	<0,05
Ферритин, мкг/л	255 $\pm$ 53,2	565,1 $\pm$ 256,1	1,2	н/д
СРБ, мг/л	67,5 $\pm$ 14,8	167,3 $\pm$ 34,9	2,6	<0,05
Прокальцитонин, нг/мл	2,88 $\pm$ 2,1	2,1 $\pm$ 0,9	0,4	н/д
АЛТ, Ед/л	341,3 $\pm$ 213,1	230,8 $\pm$ 124,9	0,4	н/д
АСТ, Ед/л	443,3 $\pm$ 406,7	418,5 $\pm$ 239,9	0,1	н/д
КФК, Ед/л	91,8 $\pm$ 20,2	429,4 $\pm$ 87,8	3,7	<0,01
ЛДГ, Ед/л	275,3 $\pm$ 29,4	618,8 $\pm$ 138,9	2,4	<0,05
Амилаза, Ед/л	56,4 $\pm$ 11,8	75,7 $\pm$ 17,2	0,9	н/д
Триглицериды, ммоль/л	1,1 $\pm$ 0,1	1,9 $\pm$ 0,9	0,8	н/д
Холестерин, ммоль/л	3,9 $\pm$ 0,3	6,0 $\pm$ 0,3	4,8	<0,01
Общий белок, г/л	64,9 $\pm$ 1,9	54,4 $\pm$ 2,3	3,5	<0,01
Мочевина, ммоль/л	16,0 $\pm$ 2,6	32,0 $\pm$ 1,3	3,4	<0,01
Креатинин, мкмоль/л	110,0 $\pm$ 16	290,0 $\pm$ 38,2	4,4	<0,01
IgG, МЕ/мл	62,8 $\pm$ 11,5	34,9 $\pm$ 8,2	4,2	<0,01
IgM, МЕ/мл	1,1 $\pm$ 0,5	0,6 $\pm$ 0,1	5,4	<0,01

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, СРБ – С-реактивный белок, АЛТ – аланин-аминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, IgG – иммуноглобулин G, IgM – иммуноглобулин M, н/д – недостаточно.

в данное исследование, было 36 женщин и 16 мужчин. Пациенты были разделены на 2 группы: выписанные (n = 26) и умершие (n = 26). Средний возраст выписанных пациентов составил  $76,6 \pm 2,1$  года, умерших –  $75,7 \pm 2,7$  года.

Диагноз COVID-19 был поставлен на основании временных методических рекомендаций [26], при наличии клинических проявлений в сочетании с характерными изменениями в легких по данным компьютерной томографии (КТ) или обзорной рентгенографии органов грудной клетки и/или положительного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот, вне зависимости от клинических проявлений.

Оценка изменений в легких проводилась с помощью КТ, выполненной на аппарате TOSHIBA Aquilion Prime 160 в первые 2 сут после определения вируса SARS-CoV-2 ПЦР-тестом, а в случае повторного исследования учитывалось наиболее тяжелое поражение легочной ткани. Для определения объема поражения легких по степеням использовалась Эмпирическая визуальная шкала, согласно временным клиническим рекомендациям [26], где КТ-1 – это поражение менее 25 % легочной ткани, КТ-2 – 25–50 %, КТ-3 – 50–75 %, КТ-4 – более 75 % поражения легочной ткани.

Для обработки данных использованы программы Microsoft Excel и IBM SPSS 22 Statistics Base. Количественные показатели представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Достоверность разницы полученных результатов оценивалась с помощью критерия Стьюдента. Полученные различия расценивали как статистически значимые при  $t > 1,96$ .

### Результаты исследования

Средняя длительность госпитализации пациентов составила  $14,9 \pm 2,5$  дня: у выписанных –  $15,6 \pm 2,2$  дня, у умерших –  $14,2 \pm 2,8$  дня (различия не достоверны).

Из 52 находившихся на лечении пациентов летальный исход наступил у 26: 19 (73,1 %) женщин и 7 (26,9 %) мужчин. Минимальный возраст умерших пациентов составил 43 года, а максимальный – 95 лет, выписанных – 55 лет и 93 года соответственно. Достоверной разницы по возрасту между группами выявлено не было (табл. 1). Однако при распределении пациентов по возрастным группам отчетливо видно, что среди молодых пациентов и пациентов среднего возраста летальность значительно выше.

Среди всех пациентов с ОНМК в сочетании с новой коронавирусной инфекцией 43 (82,7 %) пациента перенесли ишемический инсульт, 8 (15,4 %) – геморрагический инсульт, 1 (1,9 %) – транзиторную ишемическую атаку. В структуре причин смерти геморрагические инсульты в сочетании с COVID-19 составили 19,2 %, ишемические – 80,8 %. В подгруппе пациентов среднего возраста летальные исходы наступили от сочетания ишемического инсульта и новой коронавирусной инфекции, в подгруппе пациентов молодого возраста 1 пациент умер от сочетания геморрагического инсульта и COVID-19.

По данным нейровизуализации у пациентов с ишемическими инсультами преобладали ОНМК в каротидном бассейне: 91,7 % среди выписанных больных и 95,2 % среди умерших. При анализе по патогенетическим подтипам атеротромботический подтип диагностирован у 29,2 % выписанных пациентов и у 33,3 % умерших, кардиоэмболический подтип встречался у 12,5 % выписанных больных и у 19,0 % умерших. Доля лакунарных инсультов составила 25 % среди выписанных пациентов и 9,5 % среди умерших. Остальные пациенты с неуточненными подтипами имели либо несколько причин развития инсульта, либо не было установлено его возможной причины.

Нами был проведен анализ клинических проявлений и данных лабораторно-инструментальной диагностики (табл. 2).

Сравнительный анализ показал достоверно более низкое количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов у выписанных пациентов по сравнению с умершими. Уровень С-реактивного белка (СРБ) был достоверно значительно выше нормы в обеих группах, однако в группе умерших пациентов данный показатель был превышен в 2,5 раза. Также у умерших пациентов в несколько раз был повышен уровень креатинфосфокиназы (КФК) в сравнении с выписанными пациентами, таким образом, данный фермент может являться биомаркером неблагоприятного исхода. У умерших пациентов были достоверно повышены показатели азотистого обмена, а также снижена концентрация общего белка. Все эти изменения можно объяснить развитием полиорганной недостаточности на фоне ОНМК в совокупности с новой коронавирусной инфекцией. В группе умерших пациентов было отмечено повышение уровня D-димера и ферритина, удлинение тромбинового и протромбинового времени, активированного частичного тромбoplastического времени, снижение уровня протромбина. Уровень печеночных ферментов был повышен в обеих группах.

Среди умерших пациентов легкое течение пневмонии КТ 0–1

было выявлено в 61,5 % случаев (табл. 3). Таким образом, поражение легочной ткани не явилось ведущим в танатогенезе у пациентов, умерших от инсульта на фоне новой коронавирусной инфекции.

Достоверной разницы в частоте сопутствующей патологии между группами выявлено не было. Наиболее распространенной сочетанной патологией являлась гипертоническая болезнь (в 92 % случаев у выписанных пациентов и в 96,2 % – у умерших). Сахарный диабет у выписанных пациентов был выявлен в 19,2 % случаев, у умерших – в 96,2 %. Нарушение ритма сердца (фибрилляция/трепетание предсердий) у выписанных пациентов диагностировано в 26 % случаев, у умерших – в 34,6 %. Атеросклероз брахиоцефальных артерий был выявлен у 61,5 % выписанных пациентов и у 46,2 % умерших. При анализе с учетом возрастных групп у пациентов молодого и среднего возраста из сопутствующих заболеваний встречалась только гипертоническая болезнь, отсутствовали сахарный диабет, нарушение ритма сердца и атеросклероз магистральных артерий.

Все пациенты получали терапию согласно протоколу, утвержденному временными рекомендациями по лечению новой коронавирусной инфекции [26].

Таблица 3. Распределение пациентов обеих групп в зависимости от объема поражения легких по данным КТ

Степень поражения	Выписанные	Умершие
КТ-0	9 (34,6 %)	14 (53,8 %)
КТ-1	3 (11,5 %)	2 (7,7 %)
КТ-2	9 (34,6 %)	5 (19,2 %)
КТ-3	4 (15,4 %)	3 (11,5 %)
КТ-4	1 (3,8 %)	2 (7,7 %)

Таблица 4. Частота (в %) использования антитромботической терапии у пациентов обеих групп

Группа препаратов	Выписанные	Умершие	t	p
Нефракционные гепарины	42,3	34,6	0,6	>0,05
Низкомолекулярные гепарины	42,3	34,6	0,6	>0,05
Пероральные антикоагулянты	19,2	7,7	1,2	>0,05
Ацетилсалициловая кислота	69	57,7	0,9	>0,05

Достоверных различий по частоте назначения антикоагулянтов и антиагрегантов в группе выписанных и умерших пациентов не выявлено (табл. 4). Не получали антитромботической терапии только пациенты с геморрагическими инсультами, которые составили 7,7 % среди выписанных пациентов и 19,2 % среди умерших, достоверность различий 1,2.

Данные о проведении тромболитической терапии и тромбэкстракции будут представлены отдельно, эти пациенты не вошли в настоящее исследование.

### Обсуждение

Как показали результаты проведенного нами исследования, новая коронавирусная инфекция осложняет течение ОНМК, приводя в части случаев к летальному исходу. Чаще всего новая коронавирусная инфекция сочеталась с ишемическим инсультом, преобладал большой полушарный инсульт.

Летальность была выше в подгруппах молодых пациентов и больных среднего возраста.

Среди изменений показателей крови следует отметить выраженное повышение уровня СРБ, особенно высокое в группе умерших пациентов. По данным исследования китайских ученых [27], уровень СРБ был повышен у 60,7 % пациентов, что соответствует нашим данным. Повышенный уровень прокальцитонина (маркер вторич-

ной бактериальной инфекции, осложняющей течение COVID-19) был обнаружен у 23,5 % пациентов. В исследованиях F. Zhou et al. [28, 29] была показана значимая связь между повышенными уровнями КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ и внутрибольничной смертностью ( $p = 0,043$ ). Также было установлено, что уровень КФК был значительно выше у пациентов с COVID-19 тяжелого течения по сравнению с уровнем у пациентов с легким течением ( $p = 0,0016$ ). По нашим данным, также было выявлено повышение уровней вышеуказанных показателей в обеих группах. Нарушение функции печени может быть использовано в качестве индикатора оценки прогноза пациентов с COVID-19. Поэтому соответствующие показатели должны тщательно контролироваться во время госпитализации [29–31]. В исследовании W. Guan et al. [27], объединившем данные из различных провинций Китая, были получены схожие результаты: повышенный уровень ЛДГ был выявлен у 41 % умерших пациентов, а среди пациентов с тяжелым течением заболевания по сравнению с больными с легким течением высокие значения данного фермента выявлены у 81,5 % пациентов против 56,4 %.

В группе умерших пациентов преобладало поражение легких КТ 0–1, таким образом, поражение легочной ткани не явилось ведущей причиной внутрибольничной ле-

тальности от инсульта на фоне новой коронавирусной инфекции.

У всех пациентов молодого и среднего возраста из сопутствующих хронических заболеваний, которые являются фоном для развития ОНМК, имелась только гипертоническая болезнь, отсутствовали сахарный диабет, нарушение ритма сердца, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий.

### Заключение

Известно, что COVID-19 ассоциирован с гиперкоагуляцией. Динамическое наблюдение за биомаркерами крови в период заболевания должно определять индивидуальный подход к лечению и необходимость в интенсивной терапии, а также прогнозировать исход.

Новая коронавирусная инфекция осложняет течение инсульта, увеличивает летальность в подгруппе молодых пациентов и пациентов среднего возраста, не отягощенных тяжелыми хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет и др. ОНМК может являться атипичным симптомом COVID-19 и приводить к летальному исходу при отсутствии массивного поражения легких.

Таким образом, высокая летальность при сочетании данных заболеваний повышает актуальность дальнейшего изучения причинно-следственной связи процессов, происходящих при ОНМК на фоне новой коронавирусной инфекции.

### Список литературы:

1. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
2. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738–1742. DOI: 10.1111/jth.14850.
3. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1747–1751. DOI: 10.1111/jth.14854.
4. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
5. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):389–391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.
6. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
7. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637. DOI: 10.1002/path.1570.
8. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):34–45. DOI: 10.1038/nri3345.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», 2022;5:7–11.

# Оптимальный выбор статина для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и нарушениями углеводного обмена

Е.Е. Аверин, д.м.н., член-корр. РАЕ, зам. начальника<sup>1</sup>,  
А.Э. Никитин, д.м.н., проф., гл. врач<sup>1</sup>, Заслуженный врач России,  
И.Г. Никитин, д.м.н., проф., директор<sup>2</sup>, Заслуженный врач России,  
Е.И. Дедов, д.м.н., проф., начальник<sup>1</sup>.

А.В. Созыкин, д.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения

<sup>1</sup>Научно-образовательный центр ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, г. Москва

<sup>2</sup>ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр», г. Москва

Статины в лечении дислипидемии являются краеугольным камнем в кардиоваскулярной профилактике [1, 2, 57, 58, 59, 60]. Для пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и сахарным диабетом второго типа статины показали даже более значимые преимущества по предотвращению осложнений, чем у пациентов с таким же риском, но без диабета [3]. Кроме снижения уровня ХС ЛПНП статины обладают важными плейотропными эффектами, такими как улучшение эндотелиальной функции, стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительный эффект [18, 19, 20]. Это позволяет статинам показывать значимые клинические эффекты для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

## Choice of statin for patients with impaired carbohydrate metabolism

E.E. Averin, A.E. Nikitin, I.G. Nikitin, E.I. Dedov, A.V. Sozykin  
Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences,  
The Treatment and Rehabilitation Centre Moscow, Russia

Однако такой серьезный побочный эффект, как увеличение риска развития новых случаев сахарного диабета, заставляет искать баланс при применении статинов между их неоспоримой пользой и риском развития диабета.

Конкретизация выбора до отдельного лекарственного средства и даже до необходимой дозы представляется крайне актуальной, так как ряд исследований показали, что назначение статинов как класса в хаотичных дозах приводит к низкому значению достижений целевых уровней ХС ЛПНП и высокому остаточному риску возникновения сердечно-сосудистых катастроф [65, 66, 67, 68, 72, 73]. Важным аспектом является обучение врачей определению индивидуальных целевых значений, в том числе с учетом сопутствующих заболеваний [61, 62, 63, 64, 69, 71].

В реальной клинической практике врачи предпочитают использовать следующие дозировки статинов: аторвастатина – 10–20 мг,

розувастатина – 5–10 мг, питавастатина – 2–4 мг. Это связано с тем, что врачи опасаются негативного влияния статинов на функцию печени, возникновения миопатии, миалгии, а особенно боятся увеличения риска развития новых случаев сахарного диабета. На основании данных Корейского регистра пациентов с острым инфарктом миокарда при длительности наблю-

дения три года и использовании этих доз статинов было выявлено, что питавастатин в 2,6 раза реже вызывает новые случаи сахарного диабета, чем аторвастатин ( $p < 0,02$ ) и в 3,9 раза реже, чем розувастатин ( $p < 0,0008$ ) [4] (рис. 1).

Следует отметить, что в этом исследовании повышенные риски развития новых случаев сахарного диабета имели пациенты с повы-

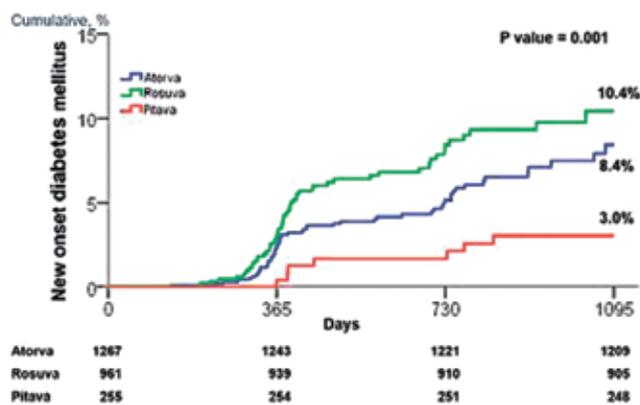


Рисунок 1. Частота развития новых случаев сахарного диабета в течение трех лет у больных, перенесших острый инфаркт миокарда

шенными уровнями триглицеридов и глюкозы [4]. Питавастатин способен снижать не только уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), но и уровень триглицеридов (ТГ) [5]. В наших работах мы указывали на важность учета уровня триглицеридов, особенно у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства [6, 7, 8]. Еще одним важным положительным свойством является способность питавастатина повышать уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Дополнительными факторами, повышающими риск развития новых случаев сахарного диабета, являются пожилой возраст, мужской пол, высокий исходный уровень глюкозы крови, наличие артериальной гипертензии и прием тиазидных диуретиков. Напротив, прием иАПФ или сартанов снижал риск развития новых случаев сахарного диабета [21]. Среди шести различных статинов аторвастатин имел самый высокий риск развития диабета, а питавастатин – самый низкий [21].

В ряде работ было показано эквивалентное снижение уровня ХС ЛПНП питавастатином и аторвастатином в сравнимых дозах. В отличие от аторвастатина питавастатин не влиял значимо на показатели углеводного обмена, что выгодно его отличает с точки зрения риска развития новых случаев сахарного диабета [9, 10].

Механизм воздействия статинов на углеводный обмен на сегодняшний день выяснен не до конца. Известно, что статины могут повышать уровень глюкозы крови и риски развития новых случаев сахарного диабета через повышение инсулинорезистентности и влияние на функцию бета-клеток [11]. Одним из возможных механизмов превосходства питавастатина над другими статинами по влиянию на обмен глюкозы может быть увеличение в плазме уровня адипонектина, который имеет обратную взаимосвязь с уровнем висцерального ожирения и инсулинорезистентностью [9, 12, 13,

14, 15]. Значительное повышение ХС ЛПВП и минимальное воздействие на коэнзим Q10 с помощью уникального фармакологического механизма могут благоприятно влиять на метаболизм глюкозы [26, 27, 28]. Длительное применение питавастатина не приводит к снижению его эффективности. Так, прием питавастатина на протяжении пяти лет приводил к увеличению концентрации ХС ЛПВП на 18 % [39].

Липофильные статины, такие как аторвастатин и симвастатин, могут снижать секрецию инсулина путем ингибирования каналов Ca<sup>2+</sup>-L-типа и экзоцитоза в бета-клетках поджелудочной железы [22]. Кроме того, они уменьшают экспрессию транспортера 4 глюкозы в адипоцитах и усугубляют чувствительность к инсулину [23, 24]. Снижение этими статинами концентрации коэнзима Q10 приводит к снижению притока Ca<sup>2+</sup>, который влияет на секрецию инсулина, что в свою очередь приводит к аномальному метаболизму глюкозы [25].

Важным положительным эффектом питавастатина следует считать его возможность ингибировать адгезию и воспаление моноцитов, а также улучшать сердечную функцию и ремоделирование путем активации eNOS и снижения окислительного стресса [29, 30, 31, 32]. Активированная эндотелиальная NO-синтаза увеличивает (нормализует) выработку оксида азота, который обладает мощным сосудорасширяющим эффектом. Более того, он подавляет активацию тромбоцитов, ограничивает воспаление за счет снижения адгезии лейкоцитов к эндотелию и их миграцию в сосудистую стенку, уменьшает пролиферацию и миграцию сосудистых гладкомышечных клеток [43, 44, 45]. Можно заключить, что оксид азота препятствует атерогенезу.

При развитии СД у пациентов ухудшается эндотелийзависимая вазодилатация [46, 47]. При гипергликемии блокируется активация эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и значимо повышается продукция активных форм кислорода как эндотелия, так и в гладкомышечных клет-

ках. В результате этого происходит снижение синтеза оксида азота [48].

Инсулинорезистентность может также приводить к снижению выработки оксида азота, а также к чрезмерному высвобождению свободных жирных кислот из жировой ткани [49]. Это в свою очередь через каскад реакций приводит к повышению выработки активных форм кислорода и снижению продукции оксида азота.

В современной клинической практике пациенты старше 45 лет имеют несколько заболеваний одновременно, что значительно увеличивает количество принимаемых лекарственных средств. По нашему опыту, пациент с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом получает от 7 до 10 лекарственных средств. Если есть ревматологические, неврологические, гастроэнтерологические и другие заболевания, то список препаратов возрастает до 12–15. В связи с этим возникает острая необходимость учета риска межлекарственных взаимодействий.

Аторвастатин и симвастатин должны пройти метаболизм в цитохроме P450 CYP3A4 для оказания терапевтического эффекта. Через этот изоэнзим метаболизируется большое количество не только сердечно-сосудистых препаратов, но и антибиотики, противовирусные и многие другие препараты.

В отличие от аторвастатина и симвастатина питавастатин не метаболизируется через цитохром P450 CYP3A4, а в небольшой степени метаболизируется через CYP2C9, который не имеет большого клинического значения. Фармакологическими преимуществами питавастатина являются высокая биодоступность, более длительный период действия и низкие риски межлекарственных взаимодействий [16, 17] по сравнению с вышеперечисленными статинами.

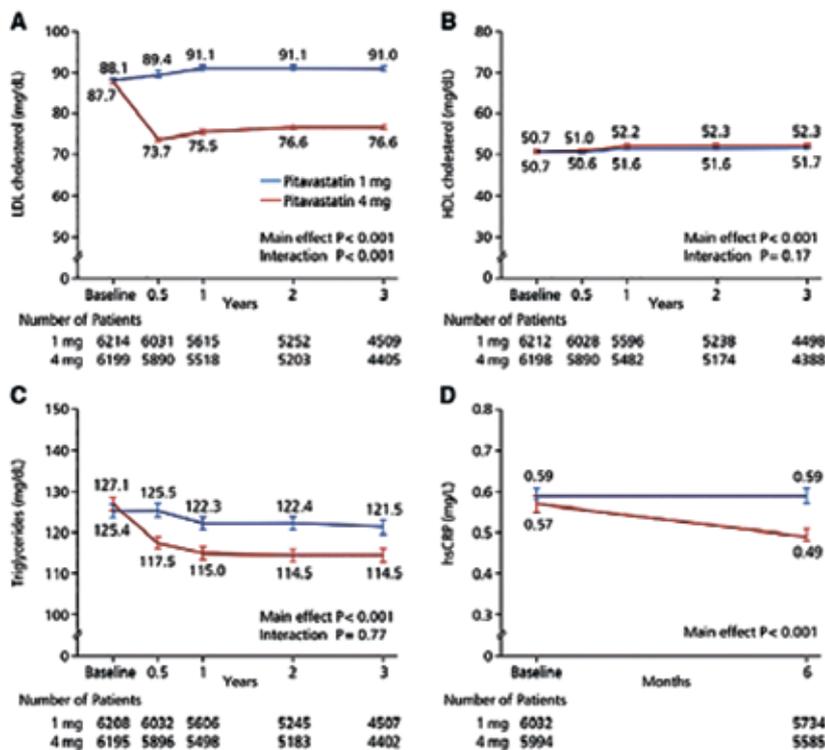
В экспериментальной работе Iqbal R. с соавт. [33] было показано, что у питавастатина присутствует дозозависимый эффект снижения гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Чем больше была при-

меняемая доза питавастатина, тем значительнее был эффект, что заметно помогает в улучшении кардиогемодинамики. Ишемия и некроз миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС) являются основной причиной развития сердечной недостаточности, а активные формы кислорода (АФК) могут играть ключевую роль в инициации и прогрессировании ИБС [34, 35, 70]. Более того, АФК в стенке сосуда способствует образованию окисленного ХС ЛПНП, что является важным звеном патогенеза атеросклероза [36].

В организме человека глутатион является сильным антиоксидантным ферментом. В работе Iqbal R. С соавт. [33], как и в работах других авторов, было показано, что на фоне приема питавастатина происходит достоверное увеличение уровней супероксиддисмутазы, каталазы и глутатиона, которые усиливают антиоксидантный потенциал организма, особенно в тканях сердца [37, 38]. Таким образом, питавастатин прерывает каскад генерации свободных радикалов и перекисного окисления липидов, что предотвращает необратимое повреждение мембран кардиомиоцитов [38]. Более того, питавастатин снижал уровень МВ фракции КФК при острых коронарных событиях [33], что говорит о сохранении целостности клеточной структуры кардиомиоцита и возможном уменьшении зоны некроза при коронарных катастрофах.

По сравнению с другими используемыми в настоящее время статинами питавастатин обладает наиболее высокой биодоступностью, равной более 60 % по сравнению с розувастатином (20 %) и аторвастатином (12 %). Можно констатировать тот факт, что питавастатин является одним из самых быстрых статинов. Так, достижение максимальной концентрации в крови человека происходит уже через час после приема внутрь [39, 40].

Важной особенностью является то, что питавастатин можно принимать как утром, так и вечером, а также вне зависимости от приема пищи [41].



**Рисунок 2.** Дозозависимые изменения липидного спектра и провоспалительных цитокинов при приеме 1 или 4 мг питавастатина

Через почки выводится только 2–3 % питавастатина [40, 41]. Проведенные клинические исследования у пациентов с тяжелым нарушением функции почек на питавастатин не показали клинически значимых изменений как максимальной концентрации препарата в крови, так и площади под кривой «концентрация – время» [42]. Таким образом, применение питавастатина возможно у пациентов с нарушенной функцией почек. Из соображений безопасности у пациентов при тяжелом нарушении функции почек рекомендуемая доза питавастатина составляет 2 мг.

В июле 2018 года опубликована важная работа по сравнительному анализу воздействия 4 и 1 мг питавастатина в течение года на пациентов с СД 2 и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и установленными покрытыми стентами [50]. Первичной конечной точкой была нормализация неоинтимального объема. Прием 4 мг питавастатина пациентами в течение года привел к достоверно большему улучшению результата, чем прием 1 мг. Также

наблюдалось достоверное улучшение потокзависимой вазодилатации при применении 4 мг питавастатина. В дополнение, 4 мг питавастатина достоверно улучшало показатели провоспалительных цитокинов и липидного профиля. Следует отметить отличную переносимость терапии в обеих дозах. Из этого можно сделать вывод о том, что применение максимальной дозы питавастатина у пациентов с СД 2 и подвергнутых эндоваскулярным вмешательствам является не только безопасным, но и высокоэффективным средством для терапии этой категории больных.

Результаты проспективного мультицентрового рандомизированного с конечными точками исследования REAL-CAD [51], в котором приняли участие 13 054 пациента со стабильной ИБС, открыли новую эпоху применения питавастатина у пациентов высокого риска. Так как на данном этапе развития медицины неэтично оставлять пациентов с ИБС без лечения статинами, тем самым повышая у них риск неблагоприятных исходов и сосудистых катастроф, было принято решение

сравнить конечные точки не с плацебо, а наименьшую дозу (1 мг) питавастатина и максимальную разрешенную к применению дозу (4 мг). Наблюдали за пациентами около пяти лет.

Первичной конечной точкой было количество сердечно-сосудистых смертей, нефатальных инфарктов миокарда и ишемических инсультов или развитие нестабильной стенокардии, требующей экстренной госпитализации. Изменения липидного спектра и провоспалительных цитокинов приведены на рис. 2.

Как видно на рис. 3, и первичная, и вторичная конечные точки достоверно отличались. Достоверно реже у пациентов на 4 мг питавастатина отмечались случаи смерти от всех причин, реже развивались инфаркты миокарда, реже требовалась процедура реваскуляризации в течение пяти лет. При этом количество серьезных побочных эффектов и количество новых случаев сахарного диабета в группах не различалось. Таким образом, можно заключить, что применение питавастатина в дозе 4 мг достоверно снижает риски смерти от всех причин и сердечно-сосудистых событий, при этом безопасно и не приводит к увеличению риска новых случаев сахарного диабета. Это значимо отличает питавастатин от других статинов.

Не до конца выясненным был вопрос влияния статинов на гликемический контроль у пациентов с уже имеющимся СД 2. Обычно контролируются гликированный гемоглобин и (или) уровень тощаковой глюкозы. Вышедший летом 2018 года метаанализ Cui J.Y. с соавт. [52] сформировал рейтинг статинов не только по влиянию на углеводный обмен у пациентов с СД 2, но и распределил их по интенсивности терапии. Оценка влияния на углеводный обмен основывалась на изменениях как гликированного гемоглобина, так и тощаковой глюкозы. Питавастатин, относящийся к умеренно интенсивной терапии, оказался на первом месте, т.е. он положительно влиял на углеводный обмен. На втором месте оказался розувастатин средней и высокой интенсивности, и на последнем месте – аторвастатин средней и высокой интенсивности. Таким образом, самое негативное влияние на углеводный обмен у пациентов с СД 2 оказывает аторвастатин.

Если выразить эти данные в цифрах гликированного гемоглобина, то по срав-

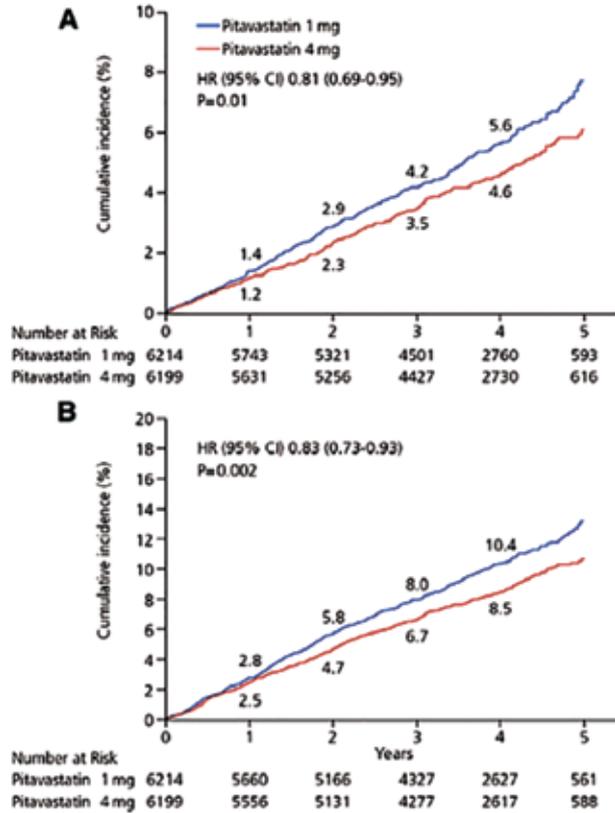


Рисунок 3. Кривые Каплана-Мейера для первичной (А) и вторичной (первичная + реваскуляризация) (В) конечных точек

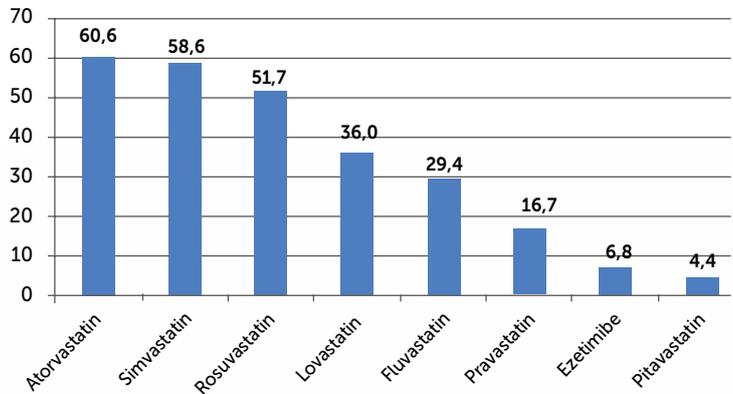


Рисунок 4. Консенсус по степени диабетогенности гиполипидемических средств

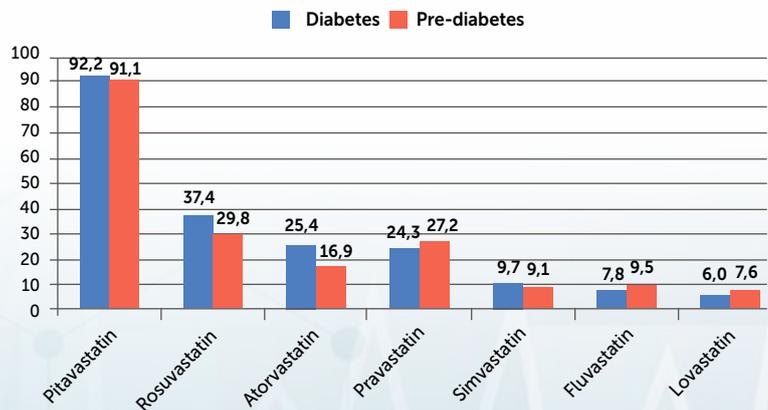


Рисунок 5. Консенсус ведущих европейских экспертов по выбору гиполипидемического средства у пациентов с преддиабетом или диабетом

нению с питавастатином аторвастатин средней интенсивности (10–40 мг) ухудшает углеводный обмен на 16 %, аторвастатин высокой интенсивности (80 мг) – на 77 %. Если опираться на тощаковую глюкозу, то по сравнению с питавастатином аторвастатин (10–40 мг) и розувастатин (10–20 мг) средней интенсивности ухудшают углеводный обмен на 65 %, аторвастатин высокой интенсивности (80 мг) – на 125 %. Более того, применение питавастатина по сравнению с плацебо улучшало показатели тощаковой глюкозы на 55 % [52].

Очень интересный опыт проведения междисциплинарного экспертного исследования по ведению дислипидемий у пациентов с отклонениями в метаболизме глюкозы был опубликован в 2016 году [53]. Были привлечены 497 ведущих европейских экспертов: 58,4 % врачей общей практики, 13,9 % терапевтов, 13,7 % эндокринологов, 7,0 % кардиологов и 7,0 % нефрологов. Специалисты этих специальностей наиболее часто принимают решение о проведении гиполипидемической терапии больных с нарушением обмена углеводов.

Из рис. 4 видно, что, по мнению подавляющего большинства междисциплинарной панели экспертов, аторвастатин может чаще всего вызывать нарушение углеводного обмена. В свою очередь, питавастатин является наиболее безопасным из всех наиболее часто используемых на данный момент гиполипидемических средств, включая эзетимиб, по риску развития нарушений углеводного обмена.

Более 90 % экспертов назвали питавастатин препаратом выбора у пациентов с преддиабетом или уже диагностированным диабетом (рис. 5). Такое единодушие европейских экспертов различных специальностей продиктовано не только их личным опытом, но и значимой доказательной базой.

В заключение своей работы авторы пишут о том, что выбор конкретного препарата должен опираться не только на возможности по снижению уровня холестерина липо-

протеинов низкой плотности, но и по его влиянию на снижение уровня триглицеридов и увеличение уровня ХС ЛПВП (остаточный сосудистый риск), характеристики пациента: возраст, расчет сердечно-сосудистого риска, множественные болезни и сопутствующие заболевания, множественные симптомы и риск взаимодействия лекарственных средств между собой, функцию почек и нарушение метаболизма глюкозы и потенциальную диабетогенность [53].

С появлением новейших методов визуализации, таких как оптическая когерентная томография (ОКТ) и внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), стало возможным увидеть и объективизировать происходящие процессы в сосудах в реальном времени. Опубликованное летом 2018 года исследование ESCORT [54] включило 53 пациентов с острым коронарным синдромом, не получавших ранее статины. Всем пациентам была выполнена ОКТ при поступлении и через 3 и 36 недель от исходного. 25 пациентов получили питавастатин 4 мг в сутки сразу после проведения процедуры ОКТ (группа раннего назначения питавастатина), а 28 пациентов получили эту же дозу статина, но только через три недели после проведенной ОКТ (группа позднего назначения питавастатина).

При рассмотрении уровней ХС ЛПНП было выявлено достоверное снижение этого показателя через три недели от ОКС в группе раннего назначения питавастатина со 117 до 63 мг/дл ( $p < 0,001$ ) с последующим сохранением уровня до следующей точки в 36 недель. В группе позднего назначения питавастатина не было изменения уровня ХС ЛПНП в первые три недели, а к 36-й неделе произошло снижение со 118 до 76 мг/дл ( $p < 0,001$ ).

По данным ОКТ, минимальная толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки в группе раннего назначения питавастатина увеличилась со 140 до 160 мкм ( $p = 0,017$ ) к третьей неделе с последующем утолщением до 230 мкм к 36-й неделе ( $p < 0,001$ ). В группе позднего назначения питавастати-

на толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки снизилась со 135 до 130 мкм ( $p = 0,02$ ) к третьей неделе и достоверно увеличилась до 200 мкм к 36-й неделе ( $p < 0,001$ ).

На рис. 6 мы можем видеть увеличение минимальной толщины покрышки атеросклеротической бляшки у пациента со 130 до 160 мкм к третьей неделе и до 370 мкм к 36-й неделе после ОКС.

При позднем назначении статинов (рис. 7) произошел бессимптомный разрыв покрышки бляшки, обнаруженный при контрольной визуализации через три недели.

По результатам этого исследования можно сделать следующие выводы: 1) назначение питавастатина в любое время от сердечно-сосудистой катастрофы значимо снижает уровень ХС ЛПНП; 2) отсутствие раннего назначения питавастатина после ОКС увеличивает уязвимость атеросклеротической бляшки за счет снижения толщины ее фиброзной покрышки; 3) отсрочка в назначении питавастатина у пациентов с ОКС может увеличивать риски повторных сердечно-сосудистых катастроф; 4) питавастатин является эффективным средством для пациентов с ОКС для снижения ХС ЛПНП и стабилизации покрышки атеросклеротической бляшки.

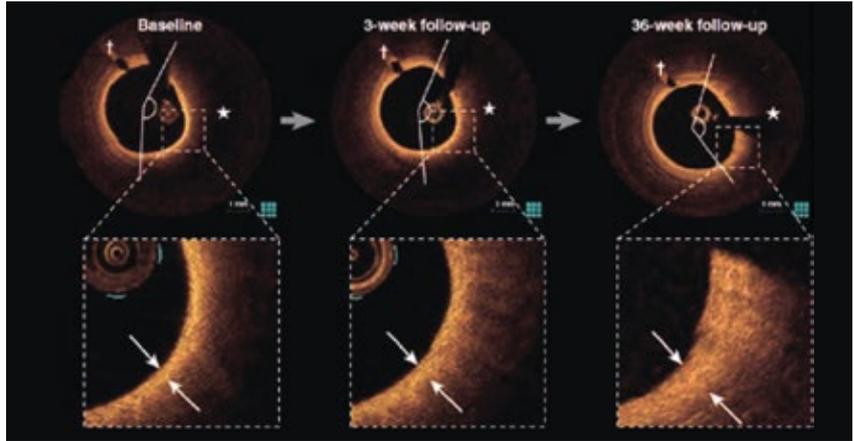
Продолжая тему ведения пациентов, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), интересной представляется работа по прямому сравнению эффектов питавастатина и аторвастатина. Так, в работе Y.B. Wang с соавт. [55] было показано, что у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в течение полугода после выполнения ЧКВ на дозе питавастатина 4 мг и аторвастатина 20 мг было схожее достоверное снижение ХС ЛПНП. Разницы в группах питавастатина и аторвастатина по серьезным кардиоваскулярным событиям, таким как возврат стенокардии, повторные реваскуляризации, внезапная смерть и сердечная недостаточность, не было обнаружено.

Значительная разница была обнаружена по влиянию на метаболизм глюкозы в группе пациентов на аторвастатине и питавастатине (табл. 1) [55]. Так, по всем четырем маркерам улучшение метаболизма глюкозы через шесть месяцев после ЧКВ было зарегистрировано только в группе пациентов на питавастатине, что обусловило достоверно лучшие показатели всех маркеров по сравнению с группой на аторвастатине.

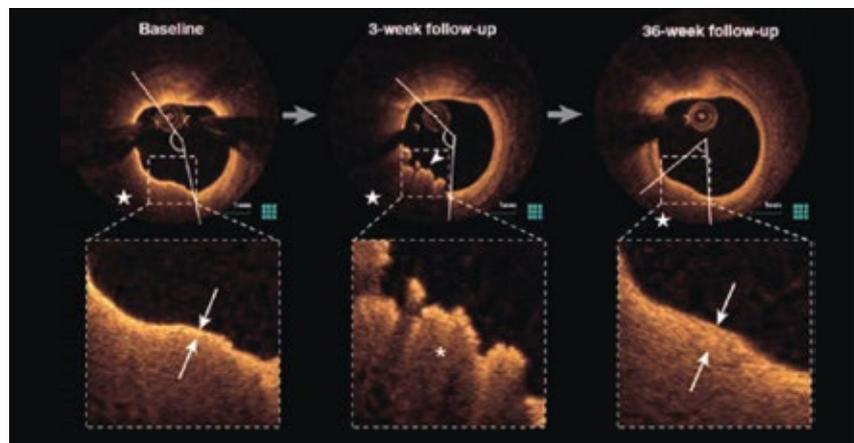
Важной с практической точки зрения была работа С.Н. Huang с соавт. [56], в которой было показано, что чем больше отклонение гликированного гемоглобина от целевых значений у пациентов с сахарным диабетом, тем сильнее питавастатин при приеме не менее шести месяцев способствует снижению уровня этого показателя. Более того, при переходе с аторвастатина на питавастатин у этих пациентов отмечено снижение уровня гликированного гемоглобина. Следует заметить, что во всех этих группах пациентов не было изменения противодиабетической терапии во время исследования.

**Выводы**

1. Питавастатин снижает уровень ХС ЛПНП так же, как аторвастатин в эквивалентных дозах.
2. Питавастатин значительно снижает уровень ТГ и повышает ХС ЛПВП.
3. Питавастатин значительно не влияет на углеводный обмен.
4. Питавастатин имеет в разы меньше риски развития новых случаев сахарного диабета по сравнению с аторва- и розувастатином.
5. Питавастатин можно принимать вне зависимости от приема пищи в любое время суток.
6. Питавастатин имеет наибольшую биодоступность и скорость наступления эффекта.
7. Применение питавастатина в дозе 4 мг снижает риски смерти от всех причин и сердечно-сосудяных событий и при этом лечение безопасно и не приводит к увеличению риска новых случаев сахарного диабета.



**Рисунок 6.** Показательный пример результатов ОКТ покрышки атеросклеротической бляшки при раннем назначении питавастатина



**Рисунок 7.** Показательный пример результатов ОКТ покрышки атеросклеротической бляшки при позднем назначении питавастатина

**Таблица. Изменение в крови маркеров метаболизма глюкозы через шесть месяцев после ЧКВ**

	Pitavastatin group (n = 65)		Atorvastatin group (n = 67)	
	Before PCI	6 months	Before PCI	6 months
FPG (mmol/L)	6,02 ± 0,84	5,78 ± 0,72#	5,99 ± 0,78	6,23 ± 0,92
IRI (pU/mL)	8,70 ± 5,32	7,56 ± 4,86#	8,68 ± 5,41	9,67 ± 6,15
НОМА-IR	2,30 ± 1,40	1,90 ± 0,80&,#	2,20 ± 1,20	2,50 ± 1,60
HbA1c (%)	5,80 ± 0,70	5,80 ± 0,50&,#	5,80 ± 0,60	6,10 ± 0,90

Примечание: FPG – уровень глюкозы в плазме крови натощак; IRI – индекс инсулинорезистентности; НОМА-IR – НОМА-инсулинорезистентность; & – по сравнению с исходным P <0,05; # – по сравнению с аторвастатином P <0,05.

8. Питавастатин является эффективным средством для пациентов с ОКС для снижения ХС ЛПНП и стабилизации покрышки атеросклеротической бляшки.
9. Питавастатин по сравнению с аторвастатином достоверно улучшает показатели метаболизма глюкозы у пациентов

10. Добавление к терапии питавастатина или замена аторвастатина на питавастатин у пациентов с сахарным диабетом, не достигающих целевого уровня гликированного гемоглобина, приводит к снижению уровня гликированного гемоглобина.

## Список литературы:

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670–81.
2. O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015; 385: 1397–405.
3. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart J, Haffner S, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: The Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1220–6.
4. Choi JY, Choi CU, Hwang SY et al. Effect of Pitavastatin Compared with Atorvastatin and Rosuvastatin on New-Onset Diabetes Mellitus in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2018 Jun 27. pii: S 0002-9149(18)31257-8. doi: 10.1016 / j.amjcard. 2018.06.017.
5. Sone H, Takahashi A, Shimano H, Ishibashi S, Yoshino G, Morisaki N, Saito Y, Kawazu S, Teramoto T, Fujita T, Shiba T, Iwamoto Y, Kuzuya N, Akanuma Y, Yamada N. HMG-CoA reductase inhibitor decreases small dense low-density lipoprotein and remnant-like particle cholesterol in patients with type-2 diabetes. *Life sciences* 2002; 71: 2403–2412.
6. Аверин Е. Е. Опыт применения таурина на этапе реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств. Журнал сердечная недостаточность. 2014. Т. 15. № 4 (85). С. 224–231.
7. Averin E. Use of taurine during rehabilitation after cardiac surgery. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015. Т. 803. С. 637–649.
8. Аверин Е. Е., Лопатин Ю. М., Деларю В. В. Реабилитация кардиохирургических больных в России: медицинские, социальные, психологические и правовые аспекты. Журнал сердечная недостаточность. 2012. Т. 13. № 1. С. 40–45.
9. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 817–828.
10. Yamakawa T, Takano T, Tanaka S, Kadonosono K, Terauchi Y. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2008; 15: 269–275.
11. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins – mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 99–110.
12. Arnaboldi L, Corsini A. Could changes in adiponectin drive the effect of statins on the risk of new-onset diabetes? The case of pitavastatin. *Atheroscler Suppl* 2015; 16: 1–27.
13. Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K, Tayama S, Nakamura S, Biwa T, Matsui K, Ogawa H, Investigators C–C. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: the COMPACT-CAD study. *J Cardiol* 2013; 62: 87–94.
14. Matsubara T, Naruse K, Arakawa T, Nakao M, Yokoi K, Oguri M, Marui N, Amano T, Ichimiya S, Ohashi T, Imai K, Sakai S, Sugiyama S, Ishii H, Murohara T. Impact of pitavastatin on high-sensitivity C-reactive protein and adiponectin in hypercholesterolemic patients with the metabolic syndrome: the PREMIUM Study. *J Cardiol* 2012; 60: 389–394.
15. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784–1792.
16. Saito Y. Pitavastatin: An overview. *Atherosclerosis Supplements* 2011; 12: 271–276.
17. Fujino H, Yamada I, Shimada S, Nagao T, Yoneda M. Metabolic fate of pitavastatin (NK-104), a new inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. Effects on drug-metabolizing systems in rats and humans. 2002: 745–753.
18. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
19. Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. *Pharmacol Res* 2014; 88: 12–9.
20. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 31: CD 004816.
21. Yoon D, Sheen S. S., Lee S., Choi Y. J., Park R. W., Lim H-S., Statins and risk for new-onset diabetes mellitus A real-world cohort study using a clinical research database *Medicine* 2016; 95: 46
22. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, et al. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca<sup>2+</sup> signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca<sup>2+</sup> channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1205–13.
23. Ganesan S, Ito MK. Coenzyme Q10 ameliorates the reduction in GLUT4 transporter expression induced by simvastatin in 3T3-L1 adipocytes. *Metab Syndr Relat Disord* 2013; 11: 251–5.
24. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC 2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia* 2006; 49: 1881–92.
25. Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, et al. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 111–9.
26. Kawashiri MA, Nohara A, Tada H, et al. Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on plasma coenzyme Q10 in heterozygous familial hypercholesterolemia: results from a crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 731–9.
27. Braut M, Ray J, Gomez YH, et al. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism* 2014; 63: 735–45.
28. Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K, et al. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: the COMPACTCAD study. *J Cardiol* 2013; 62: 87–94.
29. Morikawa S, Takabe W, Mataka C, Kanke T, Itoh T, Wada Y, Izumi A, Saito Y, Hamakubo T, Kodama T. The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC. Human umbilical vein endothelial cells. *J Atheroscler Thromb*. 2002; 9: 178–83.
30. Markle RA, Han J, Summers BD, Yokoyama T, Hajjar KA, Hajjar DP, Gotto AM Jr, Nicholson AC. Pitavastatin alters the expression of thrombotic and fibrinolytic proteins in human vascular cells. *J Cell Biochem*. 2003; 90: 23–32.

31. Tomoyuki O, Naohiko K, Takeaki H, Kohtaro Y, Shigefumi N, Schi-Ihiro M, Yusuke T, Hiaoaki M. Pitavastatin improves cardiac function and remodeling via activation of e-NOS and reduction of oxidative stress in failing rat hearts. *J Card Fail.* 2004; 10: 148–49.
32. Malik S, Sharma AK, Bharti S, Bhatia J, Nag TC, Narang R, Arya DS. In vivo cardioprotection by pitavastatin from ischemic-reperfusion injury through suppression of IKK/NF- $\kappa$ B and upregulation of pAkt-e-NOS. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011; 58: 199–206.
33. Iqbal R, Akhtar MS, Hassan MQ, Jairajpuri Z4 Akhtar M, Najmi AK. Pitavastatin ameliorates myocardial damage by preventing inflammation and collagen deposition via reduced free radical generation in isoproterenol-induced cardiomyopathy. *Clin Exp Hypertens.* 2018 Sep 7: 1–10. doi: 10.1080/10641963.2018.1501059.
34. Pennathur S, Wagner JD, Leeuwenburgh C, Litwa KN, Heinecke JW. A hydroxyl radical-like species oxidizes cynomolgus monkey artery wall proteins in early diabetic vascular disease. *J Clin Invest.* 2001; 107: 853–60.
35. Khatri JJ, Johnson C, Magid R, Lessner SM, Laude KM, Dikalov SI, Harrison DG, Sung HJ, Rong Y, Galis ZS. Vascular oxidant stress enhances progression and angiogenesis of experimental atheroma. *Circulation.* 2004; 109: 520–25.
36. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest.* 1991; 88: 1785–92.
37. Mohanty IR, Arya DS, Gupta SK. Dietary Curcuma longa protects myocardium against isoproterenol induced hemodynamic, biochemical and histopathological alternations in rats. *J App Res Nat Prod.* 2008; 1: 19–28.
38. Kobayashi N, Takeshima H, Fukushima H, Koguchi W, Mamada Y, Hirata H, Machida Y, Shinoda M, Suzuki N, Yokotsuka F, et al. Cardioprotective effects of pitavastatin on cardiac performance and remodeling in failing rat hearts. *Am J Hypertens.* 2008; 22: 176–82.
39. Baker WL, Datta R. Pitavastatin: a New 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Co-enzyme A Reductase Inhibitor for the Treatment of Hyperlipidemia. *Adv Ther.* 2011; 28: 13–27.
40. Alagona P. Pitavastatin: evidence for its place in treatment of hypercholesterolemia. *Core Evid.* 2010; 5: 91–105.
41. LivaloR (pitavastatin). Montgomery, AL: Kowa Pharmaceuticals America, Inc. 2013.
42. Morgan RE, Campbell SE, Yu CY et al. Comparison of the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of a single oral dose of pitavastatin 4 mg in adult subjects with severe renal impairment not on hemodialysis versus healthy adult subjects. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012; 60: 42–48.
43. Verma S., Anderson T. J. The ten most commonly asked questions about endothelial function in cardiology // *Cardiol. Rev.* 2001. Vol. 9. No 5. P. 250–252.
44. Sarkar R., Meinberg E. G., Stanley J. C. et al. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells // *Circ. Res.* 1996. Vol. 78. No 2. P. 225–230.
45. Kubes P, Suzuki M., Granger D. N. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991. Vol. 88. No 11. P. 4651–4655.
46. Williams S. B., Cusco J. A., Roddy M. A. et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulindependent diabetes mellitus // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996. Vol. 27. No 3. P. 567–574.
47. Johnstone M. T., Creager S. J., Scales K. M. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulindependent diabetes mellitus // *Circulation.* 1993. Vol. 88. No 6. P. 2510–2516.
48. De Vriese A. S., Verbeuren T. J., van de Voorde J. et al. Endothelial dysfunction in diabetes // *Br. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 130. No 5. P. 963–974.
49. Hennes M. M., O’Shaughnessy I.M., Kelly T. M. et al. Insulinresistant lipolysis in abdominally obese hypertensive individuals. Role of the renin-angiotensin system // *Hypertension.* 1996. Vol. 28. No 1. P. 120–126.
50. Lim JW, Jeong HS, Hong SJ, Kim HJ, Kim YC, Kang BG, Jeon SM, Cho JY, Lee SH, Joo HJ, Park JH, Yu CW. Effects of lowest-dose vs. highest-dose pitavastatin on coronary neointimal hyperplasia at 12-month follow-up in type 2 diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography analysis. *Heart Vessels.* 2018 Jul 25. doi: 10.1007/s00380–018–1227–0.
51. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, Ogawa T, Ozaki Y, Sakuma I, Nakagawa Y, Hibi K, Hiro T, Fukumoto Y, Hokimoto S, Miyauchi K, Yamazaki T, Ito H, Otsuji Y, Kimura K, Takahashi J, Hirayama A, Yokoi H, Kitagawa K, Urabe T, Okada Y, Terayama Y, Toyoda K, Nagao T, Matsumoto M, Ohashi Y, Kaneko T, Fujita R, Ohtsu H, Ogawa H, Daida H, Shimokawa H, Saito Y, Kimura T, Inoue T, Matsuzaki M, Nagai R High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. *Circulation.* 2018 May 8; 137(19): 1997–2009. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615.
52. Cui JY, Zhou RR, Han S, Wang TS, Wang LQ, Xie XH. Statin therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients: A network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2018 Aug; 43(4): 556–570. doi: 10.1111/jcpt.12690.
53. Millán Núñez-Cortés J, Cases Amenós A, Ascaso Gimilio JF, Barrios Alonso V, Pascual Fuster V, Pedro-Botet Montoya JC, Pintó Sala X, Serrano Cumplido A. Consensus on the Statin of Choice in Patients with Impaired Glucose Metabolism: Results of the DIANA Study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017 Apr; 17(2): 135–142. doi: 10.1007/s40256–016–0197–9.
54. Nishiguchi T, Kubo T, Tanimoto T, Ino Y, Matsuo Y, Yamano T, Terada K, Emori H, Katayama Y, Taruya A, Ozaki Y, Shiono Y, Shimamura K, Kameyama T, Kitabata H, Yamaguchi T, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T. Effect of Early Pitavastatin Therapy on Coronary Fibrous-Cap Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography in Patients With Acute Coronary Syndrome: The ESCORT Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Jun; 11 (6): 829–838. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.011.
55. Wang YB, Fu XH, Gu XS, Fan WZ, Jiang YF, Hao GZ, Miao Q, Cao J, Fu B, Li Y. Effects of intensive pitavastatin therapy on glucose control in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiovasc Dis* 2017; 7 (4): 89–96.
56. Huang CH, Huang YY, Hsu BR. Pitavastatin improves glycosylated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2016 Sep; 7 (5): 769–76. doi: 10.1111/jdi.12483.
57. Аверин Е.Е. Социально-правовые аспекты реабилитации кардиологических пациентов. *Врач.* 2010. № 7. С. 19–22.
58. Аверин Е.Е., Апухтин А.Ф., Деларю В.В. Реабилитация пациентов кардиохирургического профиля: критическая оценка социально-правовой базы. *Юристъ – Правоведь.* 2010. № 4. С. 42–44.

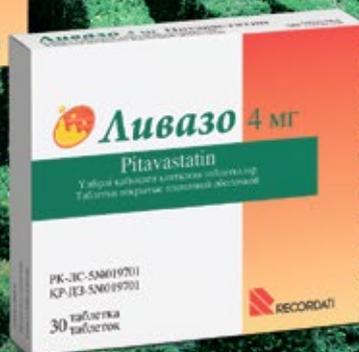
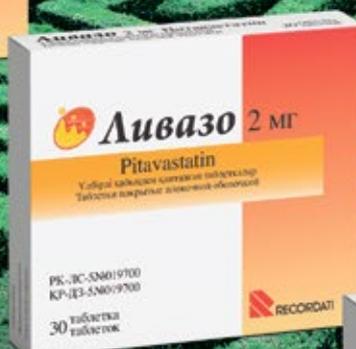
59. Аверин Е.Е. Социальные возможности реабилитации. В мире научных открытий. 2010. № 3–4. С. 130.
60. Аверин Е.Е. Социально значимые различия реабилитации кардиохирургических центров. В мире научных открытий. 2010. № 3–4. С. 131.
61. Никитин И.Г. Преподаватель и медицинское образование. Медицинское образование и профессиональное развитие. 2012. № 4, стр. 27–51.
62. Никитин И.Г. Система организации здравоохранения в Российской Федерации: необходима реализация новой идеологии. Здравоохранение. 2015. № 7, стр. 7–16.
63. Ойноткинова О.Ш., Дедов Е.И. Дислипидемия и ассоциированные метаболические заболевания. Архив внутренней медицины. 2011. № 1. С. 67–73.
64. Ойноткинова О.Ш., Баранов А.П., Дедов Е.И., Корниенко Е.А., Кушнарева Ю.Б. Гемореологические показатели крови у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика; Специальный выпуск». 2015. С. 27b
65. Руда М.Я., Кузьмин А.И., Меркулова И.Н., Самко А.Н., Меркулов Е.В., Созыкин А.В., Акашева Д.У. Спонтанная реперфузия артерии, ответственной за развитие инфаркта, у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Терапевтический архив. 2009. Т. 81. № 5. С. 20–29.
66. Самко А.Н., Беленков Ю.Н., Батыралиев Т.А., Першуков И.В., Ниязова-Карбен З.А., Серчелик А., Каленич О., Караус А., Гюлер Н., Эренучу Б., Кадайфчи С., Темамогуллари А., Озгуль С., Акгуль Ф., Левицкий И.В., Беснили Ф., Созыкин А.В., Арфуль Ф., Жамгырчиев Ш.Т., Тиряки Б. Эффективность и безопасность использования коронарного стента tais: результаты 9-месячного многоцентрового исследования. Терапевтический архив. 2003. Т. 75. № 8. С. 12–17.
67. Самко А.Н., Першуков И.В., Батыралиев Т.А., Ниязова-Карбен З.А., Каленич О., Караус А., Гюлер Н., Эренучу Б., Кадайфчи С., Темамогуллари А., Озгуль С., Акгуль Ф., Левицкий И.В., Созыкин А.В., Беснили Ф., Арфуль Ф., Жамгырчиев Ш.Т., Серчелик А., Шенгул Х., Данияров Б.С. Ближайшие и отдаленные исходы после имплантации коронарного стента EPHESES у больных стабильной или нестабильной стенокардией. Терапевтический архив. 2003. Т. 75. № 4. С. 47–51.
68. Кичин В.В., Созыкин А.В., Юрищев А.Ю., Бадиков Э.Ф., Лобода А.А. Отдаленные результаты стентирования пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа стентами с лекарственным покрытием «ЗОТАРО-ЛИМУС». Диагностическая и интервенционная радиология. 2015. Т. 9. № 1. С. 46–52.
69. Созыкин А.В., Широков Р.О., Меркулов Е.В., Жамгырчиев Ш.Т., Самко А.Н. Проспективный регистр первичных чрескожных коронарных вмешательств у больных острым инфарктом миокарда. Вестник рентгенологии и радиологии. 2007. № 3. С. 5.
70. Гордиенко А.В., Никитин А.Э., Яковлев В.В. Особенности нарушений липидно-холестеринового обмена у мужчин молодого и среднего возраста с первичным и повторным инфарктом миокарда. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2009. № 3 (27). С. 7–10.
71. Никитин А.Э., Тыренко В.В., Мазур А.Ф., Самцов А.В., Гриневич В.Б., Гордиенко А.В., Блохин М.П., Кунаков Ю.И., Беляев Н.В., Щербина Н.Н., Божченко А.А. Совершенствование образовательных технологий и методик обучения в системе послевузовского и дополнительного образования в военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2010. № 4 (32). С. 222–230.
72. Долгушев Д.А., Свистов А.С., Никитин А.Э., Рыжман Н.Н., Сухов В.Ю., Воронин С.В., Алферов П.К., Алферов С.П. Выбор антиишемической терапии с учетом взаимосвязи между показателями перфузии миокарда, динамикой течения хсн и стенокардии напряжения у больных со стабильными формами ИБС. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. Т. 3. № 2. С. 25–28.
73. Белевитин А.Б., Шелепов А.М., Савченко И.Ф., Никитин А.Э. Основные направления в развитии специализированной медицинской помощи в вооруженных силах Российской Федерации. Военно-медицинский журнал. 2009. Т. 330. № 12. С. 15–23.

*Впервые опубликовано в журнале «Медицинский алфавит. Кардиология», № 32/2018, том № 3*



# 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 циклоспорино
- 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.

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

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

**Ниазин:** монотерапия ниазином ассоциировалась с развитием миопатии и рабдомиолизом. Следует с осторожностью назначать Ливазо одновременно с ниазином.

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

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

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

**Атазанавир** является ингибитором OATP1B1 и глюкуронилтрансфераз 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).

**Зетимиб** Одновременное применение с питавастатином не влияет на уровень концентрации зетимиба или его метаболита глюкуронида в плазме крови, а зетимиб 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 заблуждение 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

PK-ЛС-5 №019699 от 19.11.2018 до 19.11.2023

PK-ЛС-5 №019700 от 16.11.2018 до 19.11.2023

PK-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 TOO «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**

# Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы



к.м.н. Е.Ю. Юпатов<sup>1</sup>, к.м.н. Т.Е. Курманбаев<sup>2</sup>, Ю.Л. Тимошкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

У человека и животных основную роль в поддержании нормальной жизнедеятельности организма играет уровень метаболизма в тканях, который напрямую зависит от скорости кровотока. Эндотелиальные клетки образуют внутреннюю оболочку сосудов и играют важную роль в процессе тканевого дыхания и метаболизма. Они обладают уникальной способностью к репарации и активно участвуют в процессе неоангиогенеза на протяжении всей жизни. Разные типы эндотелиальных клеток обладают метаболическими свойствами, которые определяют их функцию в ангиогенезе при стимуляции факторами роста. Гипоксия является одним из основных стимуляторов ангиогенеза, что занимает важное место в патогенезе атеросклероза и злокачественных новообразований. Чувствительность к повреждающим факторам обуславливает развитие дисфункции эндотелия с увеличением проницаемости сосудистой стенки и индукции синтеза цитокинов и молекул адгезии, созданием протромботической среды, де-дифференциацией клеток, что в итоге приводит к нарушению функции органа. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в ряде патологических состояний, например, преэклампсии, атеросклероза, а также осложнений COVID-19. В обзоре приводятся современные данные об особенностях метаболизма эндотелия, участии последнего в ангиогенезе, а также роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе COVID-19.

**Ключевые слова:** эндотелий, ангиогенез, дисфункция эндотелия, гипоксия, гликолиз, новая коронавирусная инфекция.

Для цитирования: Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы. РМЖ. 2022;3:20–23.

## Understanding endothelial function and dysfunction: state-of-the-art (a review)

E.Yu. Yupatov<sup>1</sup>, T.E. Kurmanbaev<sup>2</sup>, Yu.L. Timoshkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

Tissue metabolism, which directly depends on blood flow velocity, is crucial for the normal functioning of human and animal organisms. Endothelial cells have an essential role in tissue respiration and metabolism. These cells are characterized by unique reparative activity extensively involved in angiogenesis throughout life. Various endothelial cells have metabolic properties that determine their functions during angiogenesis when stimulated with growth factors. Hypoxia is one of the principal stimulators of angiogenesis, thereby having a vital role in the pathogenesis of atherosclerosis and malignancies. Susceptibility to damaging factors accounts for endothelial dysfunction with increased vascular permeability, cytokine and adhesion molecule synthesis, generation of pro-thrombotic environment, and cell dedifferentiation. The result is organ dysfunction. Endothelial dysfunction is the critical element of many disorders, e.g., preeclampsia, atherosclerosis, and COVID-19 complications. This paper reviews current data on endothelial metabolism, involvement in angiogenesis, and the role of endothelial dysfunction in the COVID-19 pathogenesis.

**Keywords:** endothelium, angiogenesis, endothelial dysfunction, hypoxia, glycolysis, COVID-19.

For citation: Yupatov E.Yu., Kurmanbaev T.E., Timoshkova Yu.L. Understanding endothelial function and dysfunction: state-of-the-art (a review). RMJ. 2022;3:20–23.

### Введение

Эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса в норме и при различных заболеваниях. Под термином «функция эндотелия» принято подразумевать регуляцию капиллярного кровотока, осуществляемую за счет

динамической смены фаз вазоконстрикции и вазодилатации сосудов резистивного типа в соответствии с потребностями клеточного обмена веществ [1, 2], соответственно, «дисфункция эндотелия» – это нарушение регуляции динамической реакции сосудов в ответ на соот-

ветствующие раздражители. Дисфункция эндотелия лежит в основе множества патологических состояний, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия, преэклампсия [1–3].

Эндотелиальные клетки (ЭК) являются клетками внутренней

оболочки сосудов и играют важную роль в процессе тканевого дыхания и метаболизма. Нормальные ЭК взрослого человека остаются в основном неподвижными, но могут быстро активироваться в ответ на травму или патологические состояния, когда требуется ангиогенез [4]. Ангиогенез регулируется тремя основными подтипами ЭК, которые выполняют специализированные задачи: клетки, инициирующие ангиогенез, которые направляют рост сосудистого отростка в ответ на факторы роста; стеблевые клетки, которые разрастаются и удлиняют росток; покоящиеся клетки, которые присутствуют в новообразующихся сосудах и регулируют сосудистый гомеостаз и функцию эндотелиального барьера [5, 6]. В обзоре представлены данные литературы о функции и дисфункции ЭК. Нами проведен поиск и анализ опубликованных полнотекстовых обзорных и оригинальных статей на иностранном (английском) и русском языках с использованием баз данных eLIBRARY.RU, Google Scholar, Web of Science, Scopus и PubMed за период с 2004 по 2021 г. Приоритет отдавался оригинальным статьям, посвященным исследованиям состояния эндотелия, а также его изменениям при различных заболеваниях у людей. Для поиска были использованы следующие ключевые слова: эндотелий, дисфункция эндотелия, физиология эндотелия.

### Процесс неоваскулогенеза

Сосудистая сеть раньше всех остальных органов формируется в процессе онтогенеза и впоследствии созревает в замкнутую сложную систему сосудов различного диаметра. Все органы и ткани организма, за исключением хрящевой ткани и роговицы, зависят от тока крови, необходимого для осуществления процессов жизнедеятельности [4, 7].

Процесс васкулогенеза начинается на раннем этапе развития эмбриона. Мезодермальные ангиобласты объединяются с образованием примитивных сосудисто-подобных трубок, лишенных стенки, также в

процессе первичного ангиогенеза принимают участие гемангиобласты, впоследствии дифференцирующиеся в эндотелиальные и гемопоэтические клетки [8, 9].

Последующее ремоделирование сосудистого русла достигается двумя механизмами: инвагинацией и прорастанием сосудов. Инвагинация приводит к расширению капиллярного русла за счет «разделения» капилляра на два соседних сосуда, при этом противоположные стенки первичного сосуда выступают в его просвет, происходит контакт ЭК друг с другом, чтобы сформировать локальный эндотелиальный бислой, с имеющимися связями между ЭК. Перициты и миофибробласты покрывают образовавшийся полый транскапиллярный столб, который увеличивается по окружности, разделяя капилляр на два параллельных сосуда [10].

Прорастание сосудов возникает в результате увеличивающейся потребности тканей в кислороде, что стимулирует выработку факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), факторов роста фибробластов и других проангиогенных факторов. VEGF стимулируют рецепторы на поверхности эндотелия, в результате чего развивается локальная релаксация сосуда, происходит разрушение контактов между эндотелиоцитами, отделение перицитов и разрушение базальной мембраны. Далее происходит миграция клеток эндотелия и удлинение будущего сосудистого ростка. При этом дифференцируются концевые и стеблевые ЭК [11].

Несмотря на то, что процесс прорастания происходит из ЭК одного и того же сосуда, концевые и стеблевые клетки в формирующемся сосуде различаются как функционально, так и морфологически. Концевые клетки имеют многочисленные филоподии и выступы, соответствующие их высокоподвижному поведению, тогда как у стеблевых клеток относительно мало филоподий [12].

Интересно, что ЭК, являющаяся клеткой-инициатором прорастания, «навязывает» фенотип клеткам

посредством экспрессии лиганда Notch Delta-like 4 (Dll4). В соседних ЭК Dll4 связывает рецепторы Notch, вызывая высвобождение внутриклеточного домена Notch и управление экспрессией рецептора VEGF1 (VEGFR1) [13], на фоне снижения экспрессии VEGFR2. Повышенное соотношение VEGFR1/VEGFR2 снижает чувствительность ЭК к VEGF и «навязывает» фенотип стеблевых клеток [14].

### Особенности метаболизма эндотелиальных клеток

В метаболизме ЭК основную роль занимает процесс гликолиза, который имеет ряд преимуществ перед окислительным фосфорилированием: во-первых, высокая скорость гликолиза поддерживает продукцию лактата, который функционирует как проангиогенная сигнальная молекула [15, 16]. Во-вторых, активные формы кислорода сохраняются на минимальном уровне, тогда как количество кислорода, доступного для передачи тканям, остается на достаточном уровне [17]; в-третьих, зависимость от гликолиза создает предпосылки для прорастания ЭК в бессосудистую, гипоксическую среду, где уровни интерстициальной глюкозы не ограничивают скорость процесса [18, 19].

Активность процесса гликолиза напрямую зависит от стимуляции VEGF, которые способны повышать уровень экспрессии переносчика глюкозы 1 и гликолитических ферментов, таких как лактатдегидрогеназа (ЛДГ) А и бифункциональная 6-фосфофрукто-2-киназа/фруктозо-2,6-бисфосфатаза-3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3, PFKFB3). Последняя является регулятором гликолиза и использует свою киназную активность (которая в 700 раз превышает фосфатазную активность) для выработки фруктозо-2,6-бисфосфата, который аллостерически активирует ограничивающий скорость гликолитический фермент фосфофруктокиназу-1. Несмотря на то, что генетически обусловленный дефицит или химическое инги-

бирование PFKFB3 лишь частично (на 40 %) снижает гликолиз, этого достаточно, чтобы существенно нарушить прорастание ЭК *in vitro*, а также ветвление и разрастание сосудов *in vivo* [20–22]. В зрелом эндотелии наблюдается снижение активности гликолиза и уменьшение количества митохондрий, что обуславливает функциональный покой эндотелия [23].

Следует отметить, что количество митохондрий в эндотелии составляет примерно 2–6 %, при этом в гепатоцитах их содержится 28 %. Однако при переходе из состояния покоя в ангиогенез потребление кислорода в ЭК усиливается в 3 раза [24]. При этом работа митохондрий эндотелия согласуется с эффектом Крэбтри, при котором более низкие уровни глюкозы (~1 ммоль/л) вызывают усиление митохондриального дыхания с противоположными эффектами (ингибирование роста и снижение дыхания) при высоких уровнях глюкозы [25].

#### Особенности обмена липидов в эндотелиальных клетках

Эндотелиальные клетки не только способны накапливать липиды, но также самостоятельно их синтезировать. Поскольку ферменты синтеза триглицеридов находятся в эндоплазматическом ретикулуме, образование липидных капель *de novo* предположительно происходит в его мембране. При необходимости липиды гидролизуются с образованием жирных кислот при участии триглицеридлипазы жировой ткани, гормоночувствительной липазы и моноглицеридлипазы [26]. Кавеолы (Cav-1–3) представляют собой белки оболочки, управляющие биогенезом кавеол, т.е. микродоменов липидных рафтов с колбообразной структурой выпячивания 60–100 нм. Потеря эндотелиального Cav-1 нарушает образование липидных капель за счет усиленного липолиза под влиянием гормоночувствительной липазы, что, возможно, объясняет, почему мышцы с дефицитом Cav-1 защищены от атеросклероза [27]. Образование ли-

пидных капель в ЭК необходимо для предотвращения липотоксичности, обеспечения процесса  $\beta$ -окисления жирных кислот для снижения интенсивности процесса гликолиза и высвобождения жирных кислот из ЭК в соседние периваскулярные клетки [26].

Таким образом, ЭК принимают активное участие в обмене липидов: синтез липидов в ЭК необходим для их миграции, ингибирование ацетил-КоА-карбоксилазы сдвигает липидный состав мембран ЭК в сторону увеличения уровня полиненасыщенных жирных кислот, что снижает текучесть мембран, образование филоподий и миграцию ЭК [28]. Наличие липидов в ЭК способно вызвать дисфункцию эндотелия: окисленные фосфолипиды, увеличивают секрецию пуринов, при этом для поддержания клеточного уровня АТФ ЭК увеличивают синтез глицина посредством регуляции митохондриальной метилтен-тетрагидрофолат дегидрогеназы/циклогидролазы [29]. ЭК транспортируют липиды в другие клетки. При этом важное значение в этом процессе имеет транслоказа жирных кислот FAT/CD36, отвечающая за перенос жирных кислот через клеточную мембрану. Внутри ЭК липиды находятся либо в свободном состоянии в виде жирных кислот, либо связаны с белками, связывающими жирные кислоты, которые транспортируют жирные кислоты к местам назначения [30].

Таким образом, эндотелий сосудов играет жизненно важную и повсеместную роль в сосудистом гомеостазе, регулируя транспорт клеток, питательных веществ и метаболитов между кровотоком и подлежащими тканями. Сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, курение способны вызывать дисфункцию эндотелия, проявлением которой могут быть: повреждение и утрата целостности с увеличением проницаемости сосудистой стенки, индукция синтеза цитокинов и молекул адгезии, метаболические нарушения, создание протромботической среды, дедифференциация клеток [31].

#### Функционирование эндотелия в условиях гипоксии

При тканевой гипоксии увеличивается экспрессия факторов, индуцируемых гипоксией (hypoxia-inducible factors, HIF-факторы), за счет пролилгидроксилазы (prolyl hydroxylase domain, PHD). PHD необходим кислород для гидроксилирования субъединицы HIF $\alpha$ . Во время гипоксии PHD теряет способность гидроксилировать HIF из-за их ферментативной зависимости от кислорода, и потеря этого механизма деградации приводит к активации HIF-опосредованной программы транскрипции, которая включает в себя индукцию ангиогенеза, метаболизма глюкозы и рассматривается как важный фактор в развитии злокачественных опухолей. HIF транскрипционно функционирует как гетеродимер, состоящий из субъединиц HIF $\alpha$  и HIF $\beta$ , который связывается с элементом ответа на гипоксию в промоторе генов-мишеней. В большинстве типов клеток HIF-1 экспрессируется при острой гипоксии. Переход от HIF-1 к HIF-2 наблюдается в случае хронизации процесса гипоксии, несмотря на то, что большинство генов регулируется и тем и другим фактором одновременно [32]. HIF-2 $\alpha$  увеличивает экспрессию тирозинфосфатазы, что, в свою очередь, снижает фосфорилирование V-кадгерина, поддерживая целостность связи, и предотвращает потерю барьерной функции эндотелия [33]. Экспрессия HIF-1 $\alpha$  в альвеолярных ЭК усиливает реакцию воспаления и способствует клеточноопосредованному воспалению с активацией CD4 $^+$  и CD8 $^+$ , а также увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ) 2 и фактора некроза опухоли- $\alpha$ , которые подавляют CD55, в результате чего происходит усиление комплемент-ассоциированного повреждения эндотелия [34]. Кроме того, HIF-1 $\alpha$  миелоидных клеток является ключевым фактором активации клеток в условиях гипоксии и воспаления за счет модуляции клеточной энергетики, активации гликолитических

ферментов и транспортеров глюкозы, что позволяет генерировать АТФ в условиях гипоксии и предотвращать апоптоз клеток врожденного иммунитета. Однако при хронических инфекциях HIF-1 $\alpha$  предотвращает чрезмерное рекрутирование лимфоцитов в интерстиций легких и иммунопатологические последствия для организма хозяина [35]. Увеличение количества циркулирующих ЭК-предшественников положительно коррелирует с выживаемостью пациентов [36].

### Повреждение эндотелия при COVID-19

Исходное повреждение эндотелия обнаруживается у пациентов с сахарным диабетом и ожирением за счет повышения содержания адипокинов в плазме: этот эффект связан с активацией на фоне воспаления криопирин и аутокринной продукцией ИЛ-1 $\beta$  [37]. Присоединение инфекции усиливает имеющееся повреждение эндотелия, что вызывает избыточное образование тромбина и снижение фибринолиза [38, 39]. Тромбин способствует дальнейшему повреждению эндотелия, которое можно предотвратить *in vitro* с помощью агонистов хемокинового (мотив С-Х-С) рецептора-4 (CXCR4), таких как убиквитин [40]. Более того, гипоксия может привести к увеличению экспрессии HIF-1 $\alpha$  и гиперкоагуляции [41]. Таким образом, у пациентов с пневмонией COVID-19 регистрируется более высокая частота тромботических эпизодов, в то время как повышенная проницаемость сосудов, по-видимому, тесно связана с повышенным тромбозом. В частности, у пациентов с пневмонией и органной недостаточностью повышенная проницаемость сосу-

дов сильно коррелировала с тяжелой лимфопенией [42].

При проведении КТ органов грудной клетки у пациентов с COVID-19 обнаружено более раннее появление интерстициального отека легких по сравнению с пациентами, имеющими острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), с последующим присоединением альвеолярного отека, что ставит под сомнение сходство повреждения легких при COVID-19 и ОРДС. При патогистологическом исследовании образцов легочной ткани, взятых у пациентов, умерших от COVID-19, обнаруживается диффузный микроциркуляторный и макрососудистый тромбоз, что не характерно для ОРДС [43]. При этом признаков васкулита и ДВС-синдрома не наблюдается: количество антитромбина-III, фибриногена и уровень тромбоцитов незначительно снижаются на ранних этапах заболевания, в то время как уровень D-димера прогрессивно увеличивается и является прогностическим признаком тяжелого течения COVID-19 [44].

Апоптоз клеток эндотелия сосудов легких может быть также вызван наличием хронического воспаления, например, при хронической обструктивной болезни легких, или остро возникать на фоне ОРДС; в последнем случае он активируется киназой Брутона, ИЛ-17. На фоне повреждения эндотелия наблюдается выделение ЛДГ в кровь апоптотными ЭК [45]. Апоптоз клеток эндотелия также может возникать на фоне вирусных инфекций путем аутофагии, которая индуцируется НАДФН-оксидазой-2 [46]. Кроме того, эндотелий лимфатических сосудов легких наиболее чувствителен

к окислительному стрессу, и при инфицировании SARS-CoV-2 именно эта популяция клеток подвергается наибольшему повреждению [47].

До настоящего времени остается спорным вопрос участия тромбоцитов в процессе повреждения эндотелия при COVID-19. Известно, что низкое количество тромбоцитов увеличивает в 5 раз смертность от COVID-19, хотя опубликованные показатели неоднородны. Чаще у пациентов с COVID-19 наблюдается увеличение уровня тромбоцитов, что, вероятно, связано с повышением содержания в сыворотке тромбопоэтина на фоне пневмонии [48–50].

### Заключение

Пандемия COVID-19 заставила обратить более пристальное внимание на изучение свойств эндотелия и предоставить практическому здравоохранению инструменты для патогенетически обоснованной терапии заболеваний, связанных с патологией эндотелия. Представленный обзор данных литературы позволяет еще раз обозначить проблему эндотелиальной дисфункции, увидеть, что эндотелий является уникальной структурой, регулирующей деятельность всего макроорганизма, а нарушение функции ЭК является важным патогенетическим механизмом, лежащим в основе генеза различных заболеваний. Несмотря на то, что имеются сведения о маркерах дисфункции эндотелия, таких как HIF, VEGF, на наш взгляд, необходим дальнейший поиск новых маркеров, применимых в рутинной клинической практике. Безусловно важным направлением выступает поиск терапевтических стратегий коррекции эндотелиальной дисфункции.

# Пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: систематический обзор с метаанализом и последовательным анализом исследований

Даниэль Калдейра<sup>a, b, c, \*</sup>, Афонсу Нуньес-Феррейра<sup>c</sup>, Ракель Родригес<sup>a, b</sup>, Юнис Висенте<sup>a, b</sup>, Фаусто Х. Пинто<sup>c</sup>, Хоаким Х. Феррейра<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Avenida Professor Egas Moniz, Lisboa, Portugal

<sup>b</sup> Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Avenida Professor Egas Moniz, Lisboa, Portugal

<sup>c</sup> Serviço de Cardiologia, Hospital Universitário de Santa Maria (CHLN), CAML, Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa - CCUL, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Avenida Professor Egas Moniz, Lisboa, Portugal

**Актуальность проблемы:** известно, что популяция пожилых людей характеризуется полипрагмазией, сопутствующими заболеваниями и измененной фармакокинетикой лекарств. Однако остается неясным, какой пероральный антикоагулянт лучше всего подходит для них с позиций относительной эффективности и безопасности.

**Методы:** Мы провели поиск рандомизированных контролируемых испытаний фазы III (MEDLINE, Cochrane Library, SciELO collection и Web of Science), сравнивающих новые пероральные антикоагулянты (НПАК), не являющиеся антагонистами витамина К, с антагонистами витамина К (АВК) у пожилых людей ( $\geq 75$  лет) с фибрилляцией предсердий (ФП). Отношения рисков (ОР) были рассчитаны с использованием модели случайных эффектов. Последовательный анализ исследований (ПАИ) был проведен в статистически значимых результатах, чтобы оценить, был ли накопленный размер выборки обоснованным.

**Результаты.** В четырех испытаниях представлены данные о пожилых ( $\geq 75$  лет) и более молодых пациентах ( $< 75$  лет) с ФП. НПАК продемонстрировали значительное снижение риска на 30% (ОР 0,70, 95% CI: от 0,61 до 0,80) у пожилых пациентов по сравнению с АВК, без неоднородности между исследованиями ( $I^2 = 0\%$ ). ПАИ показал, что совокупное доказательство этой подгруппы превышает минимальный размер информации, необходимый для снижения риска. У более молодых пациентов АВК и НПАК имели схожий риск инсульта и системной эмболии (ОР 0,97, 95% ДИ: 0,79–1,18). Что касается риска серьезных кровотечений у пожилых людей, общий сравнительный риск НПАК не отличался от АВК (ОР 0,91, 95% ДИ: 0,72–1,16;  $I^2 = 86\%$ ).

**Выводы:** НПАК значительно снижают риск инсульта и системной эмболии у пожилых пациентов, не увеличивая частоту кровотечений. Степень снижения риска инсульта была значительно выше у пожилых людей, чем у молодых.

**Ключевые слова:** аписабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан, пожилые люди, DOAC.

## 1. Введение

Население западных стран стареет, причем пожилые люди составляют значительную часть населения и, что еще более важно, значительная доля пациентов принимает лекарственные препараты. Пожилые пациенты очень специфичны, поскольку у них часто наблюдается почечная (Muhlberg &

Platt, 1999) и / или печеночная дисфункция (Le Couteur & McLean, 1998) по сравнению с более молодыми людьми, что нарушает основные пути выведения большинства лекарств. Следовательно, эта популяция связана с повышенным риском нежелательных явлений (McLean & Le Couteur, 2004). Пациенты пожилого возраста часто име-

ют несколько сопутствующих заболеваний и, следовательно, зачастую принимают несколько лекарственных препаратов одновременно. В клинических испытаниях пожилые пациенты по-прежнему недостаточно представлены (Schmucker & Vesell, 1999), и экстраполяция соотношений риск-польза с группы молодых на пожилых пациентов

\* Автор, ответственный за переписку: Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Av. Проф. Эгас Монош, Лиссабон, 1649-028, Португалия. Электронный адрес: dgcaldeira@hotmail.com (Д. Калдейра). <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.12.013>

не всегда корректна (McLean & Le Couteur, 2004). В настоящее время существует руководство для включения пожилых пациентов в клинические испытания с указанием значимых цифр, поскольку регулирующие органы очень заинтересованы в обеспечении эффективности и безопасности вмешательств у пожилых пациентов (Agency, 2006). Известно, что возраст является независимым фактором риска развития фибрилляции предсердий (ФП) (Bonhorst, Mendes, & Adragao, 2010; Kannel, Wolf, Benjamin, & Levy, 1998), причем с повышением возраста он заметно повышается, влияя на около 5% людей старше 65 лет и 10% людей старше 80 лет (Miyasaka, Barnes, & Gersh, 2006). Кроме того, ФП также связана с повышением ишемического и геморрагического риска (Lip, Nieuwlaat, Pisters, Lane, & Crijns, 2010; Pisters et al., 2010). У пожилых людей с ФП необходимо принимать во внимание повышенный риск тромботических и геморрагических заболеваний. Таким образом, назначение антикоагулянтов может быть обоюдоострым делом, хотя в большинстве случаев оно рекомендуется. В последнее время новые пероральные антикоагулянты, также называемые пероральными антикоагулянтами, не являющимися антагонистами витамина К (НПАК), такие как апиксабан, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан, оказались хорошим

терапевтическим выбором антикоагуляционной терапии (Caldeira, Barra, Pinto, Ferreira, & Costa, 2015; Caldeira, Barra, & Santos, 2014; Caldeira, Rodrigues, & Barra, 2015; Dentali et al., 2012), но профили относительной эффективности и безопасности у пожилых людей для них не установлены. По-прежнему существует неопределенность относительно наиболее адекватного перорального антикоагулянта для пожилых пациентов.

Настоящим исследованием мы стремились рассмотреть и количественно оценить с помощью метаанализа рандомизированных контролируемых исследований III фазы относительную эффективность и безопасность НПАК у пожилых людей и сравнить их эффективность у более молодых пациентов.

## 2. Методы

Этот систематический обзор был выполнен с использованием заявления PRISMA в качестве руководства (Liberati, Altman, & Tetzlaff, 2009).

### 2.1. Критерии выбора

Для этого систематического обзора мы рассмотрели опубликованные рандомизированные клинические испытания (РКИ) по оценке пациентов с неклапанной ФП, получавших НПАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан) или антагонисты витамина К (АВК) (Caldeira, David, Costa, Ferreira, & Pinto, 2017). В исследо-

ваниях должны были содержаться подробные данные о клинических исходах (инсульт, системная эмболия или сильное кровотечение) у пожилых пациентов ( $\geq 75$  лет).

В это исследование были включены только рандомизированные контролируемые испытания фазы III, чтобы получить надежные данные без систематической ошибки, связанной со статистическими эффектами небольших недостаточно мощных исследований на результаты метаанализа (Lane, 2013; Turner, Bird, & Higgins, 2013; Kjaergard, Villumsen, И Gluud, 2001; Zhang, Xu, & Ni, 2013). Кроме того, нас интересовало определение риска, связанного с одобренными НПАК и их обычно используемыми дозами при ФП (апиксабан 5 мг и 2,5 мг с критериями снижения дозы; дабигатран 110 мг и 150 мг; эдоксабан 60 мг и 30 мг с уменьшением дозы. Ривароксабан 20 мг и 15 мг с критериями снижения дозы). Не было ограничений относительно продолжительности лечения и наблюдения.

МНО: международное нормализованное отношение; НПАК: пероральный антикоагулянт, не являющийся антагонистом витамина К; НКФП: неклапанная фибрилляция предсердий; РКИ: рандомизированное контролируемое исследование; АВК: антагонист витамина К.

### 2.2. Источники данных

В базах данных MEDLINE, Cochrane Library (CENTRAL),

Таблица 1. Основные характеристики включенных исследований

Исследование	Дизайн	Средний возраст	Сравнение	Пожилые пациенты (% включенных в исследование)	Период наблюдения (лет)
ARISTOTLE	Двойное слепое РКИ	70	Апиксабан 5 мг 2 раза в сутки по сравнению с АВК, целевое МНО 2,0–3,0	5678 (31.2%)	1,8
RE-LY	Открытое РКИ	71	Дабигатран 110 мг / 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с АВК, целевое МНО 2,0–3,0	7238 (40.0%)	2
ENGAGE-AF	Двойное слепое РКИ	72	Эдоксабан 60 мг / 30 мг 1 раз в сутки по сравнению с АВК, целевое МНО 2,0–3,0	8432 (40.1%)	2,8
ROCKET-AF	Двойное слепое РКИ	73	Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки по сравнению с АВК, целевое МНО 2,0–3,0	6150 (43.4%)	1,9

SciELO collection и Web of Science (по январь 2017 г. включительно) был проведен поиск РКИ, оценивающих НПАК по сравнению с АВК. Стратегия поиска изложена в онлайн-приложении.

Был проведен всесторонний поиск списков ссылок систематических обзоров, а также списков литературы каждого включенного исследования. Мы также искали данные, доступные в открытых отчетах об этих лекарствах на веб-сайтах регулирующих органов (Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, Европейского агентства по лекарственным средствам и Австралийского управления терапевтических товаров), независимо от первоначального поиска.

**2.3. Выбор исследования**

После исключения дублирующих публикаций ссылки, полученные в результате электронного поиска, были проверены двумя авторами независимо друг от друга по заголовкам и аннотациям на соответствие критериям выбора для последующей оценки полного текста.

Характеристики и результаты исследования были извлечены в

стандартизированную форму. Данные по разным дозам НПАК были объединены в одну группу. По мере возможности данные от более молодых пациентов также были получены для сравнительного анализа. Включенные исследования были оценены на предмет риска методологической ошибки с помощью инструмента Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool (Higgins & Green, 2011). Исследования не исключались *априори* на основании оценки качества отчетов.

**2.4. Результаты**

Первичным результатом эффективности был инсульт и системная эмболия, а первичным результатом безопасности было сильное кровотечение, как определено Международным обществом тромбоза и гемостаза (Schulman & Kearon, 2005).

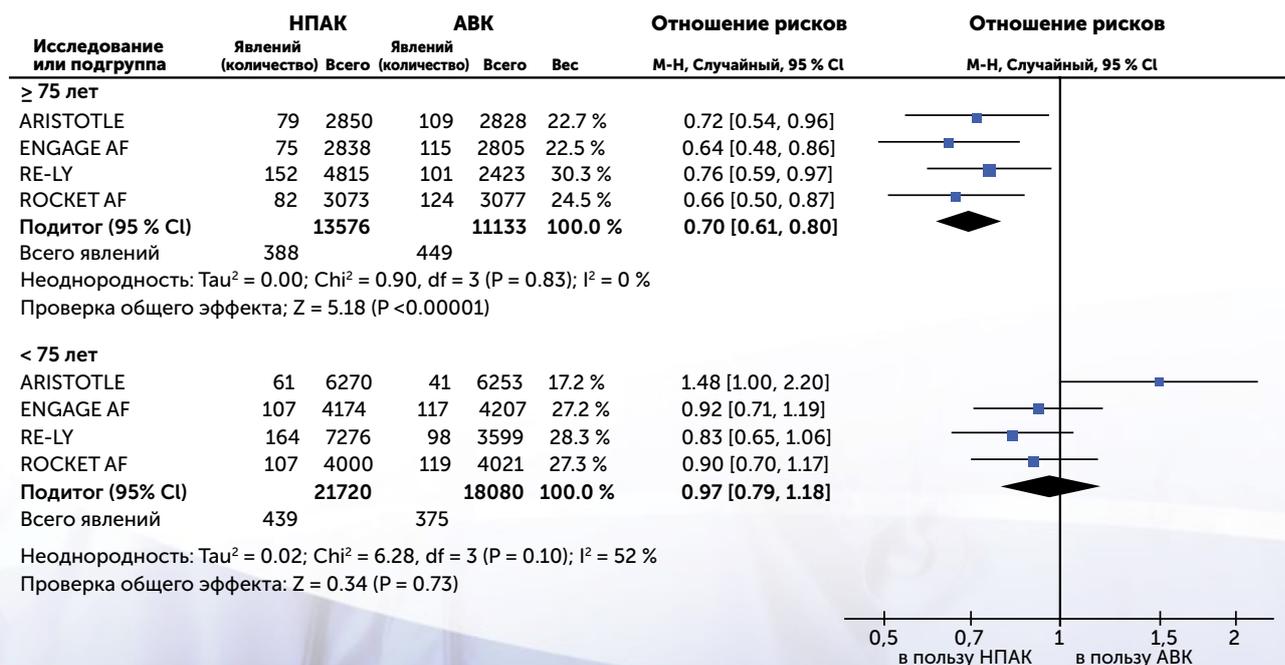
**2.5. Анализ данных**

Мы использовали программное обеспечение RevMan 5.3.3 (The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014) для статистического анализа и построения графика «форест-плот» (лесовидной диаграммы), показывающего результаты отдельных исследований и объединенного анализа.

Метаанализ проводился с использованием модели случайных эффектов для оценки объединенного отношения рисков (ОР) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ). В качестве оценки для измерения эффекта был выбран ОР, поскольку относительные показатели более схожи в исследованиях с разным дизайном, популяциями и продолжительностью наблюдения по сравнению с абсолютными показателями, такими как разница в рисках (Deeks, 2002). Когда были обнаружены существенные различия, также определялось количество, необходимое для лечения (NNT), и 95% доверительный интервал с учетом контрольного исходного риска.

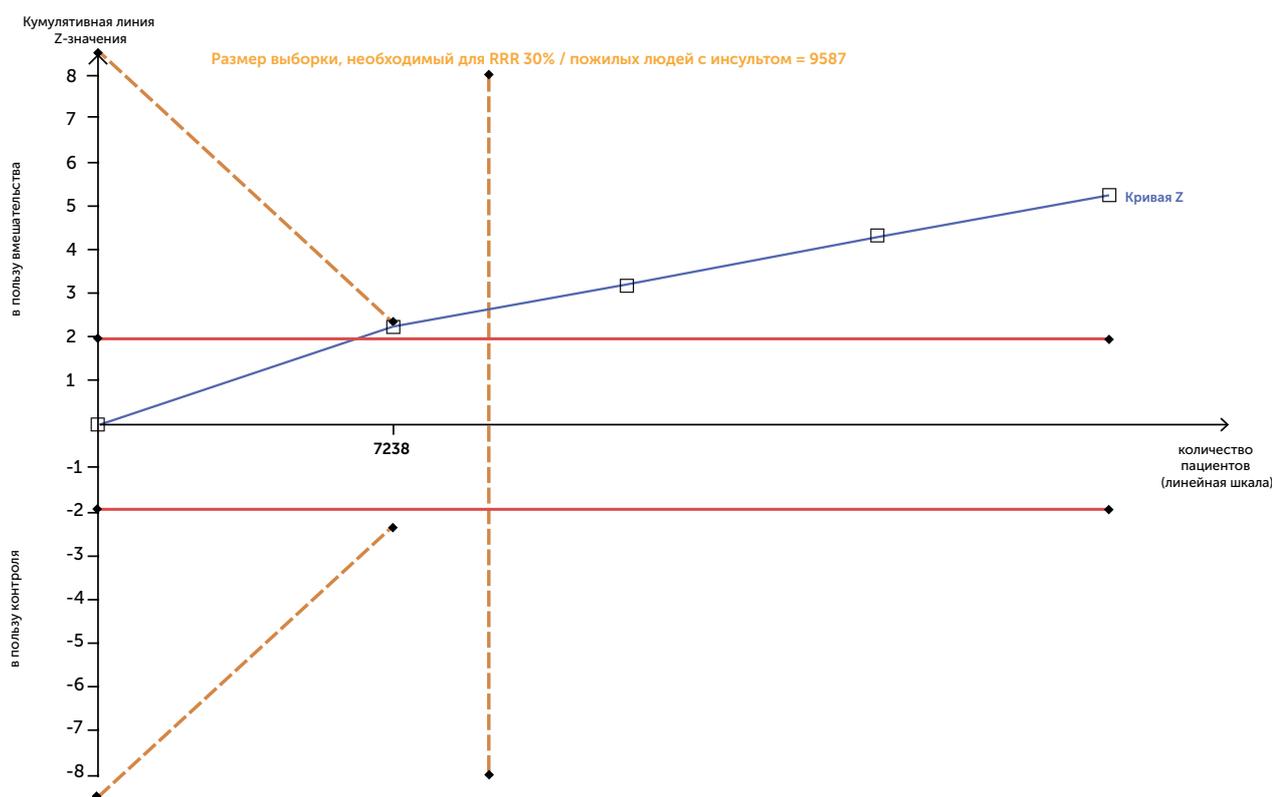
Неоднородность считается процентом общей вариации между исследованиями и оценивается с помощью теста I<sup>2</sup> (Higgins & Thompson, 2002). Результаты пожилых пациентов сравнивались с результатами более молодых пациентов.

Последовательные анализы исследований (ПАИ) были выполнены для первичных конечных результатов с использованием ПАИ версии 0.9.5.10 beta (Копенгагенское испытательное отделение, Центр



**Рисунок 1.** График «форест-плот» метаанализа оценки инсульта и системной эмболии у пожилых (≥75 лет) и более молодых пациентов (<75 лет).

Размер выборки, необходимый для RRR 30% / пожилых людей с инсультом представляет собой двусторонний график



**Рисунок 2.** График последовательного анализа исследований (ПАИ) инсульта и системной эмболии у пожилых людей. Синяя линия соответствует кумулятивной линии Z-значения. Незакрашенные ромбы соответствуют клиническим испытаниям. Сплошная горизонтальная красная линия соответствует условным границам теста двусторонних 5%. Статистическая значимость достигается, когда синяя линия (линия z-score) пересекает красную линию. Оранжевые пунктирные линии соответствуют границам О'Брайена-Флеминга, по альфа-затратам

клинических интервенционных исследований, Копенгаген, Дания, 2011), чтобы выяснить, были ли совокупные данные достаточно мощными для оценки результатов в подгруппах (Brok, Thorlund, Gluud, & Wetterslev, 2008; Caldeira, Rodrigues, Pinto, Ferreira, & Costa, 2017; Rodrigues et al., 2016). Требуемый объем информации и границы соседнего пробного последовательного альфа-контроля О'Брайена-Флеминга были рассчитаны на основе двустороннего риска ошибки I типа 5%, риска ошибки II типа 10% (степень 90%), снижение риска на основе объединенного анализа (или произвольного снижения риска на 10% в случае более низких объединенных оценок снижения риска), взвешенной частоты явлений в контрольной группе и неоднородности (Caldeira, Rodrigues et al., 2017; Rodrigues et al., 2016). Мощность результатов интерпретировалась, если значимость была достигнута либо при минимальном размере выбор-

ки, либо при пересечении границ мониторинга последовательных альфа-затрат исследования.

### 3. Результаты

Четыре клинических исследования содержат данные о пожилых и молодых пациентах с ФП, рандомизированных в группы лечения НПАК или АВК (Connolly, Ezekowitz, & Yusuf, 2009; Giugliano, Ruff, & Braunwald, 2013; Granger, Alexander, & McMurray, 2011; Patel, Mahaffey, & Garg), 2011) (дополнительный рис.1 и таблица 1). Всего было включено 24 709 пациентов в возрасте 75 лет и старше и 39 800 пациентов в возрасте до 75 лет. Риск систематической ошибки исследований подробно описан на дополнительном рисунке 2.

#### 3.1. Инсульт и системная эмболия

Что касается риска инсульта и системной эмболии, в группе лечения НПАК было продемонстрировано значительное снижение риска на 26% (ОР 0,70, 95% ДИ: от 0,61 до

0,80; NNT 83, 95% ДИ: 64–124) у пожилых пациентов по сравнению с группой лечения АВК без неоднородности исследования ( $I^2 = 0\%$ ) (рис. 1). ПАИ показало, что совокупные доказательства этой подгруппы удвоили (258%) минимальный объем необходимой информации (9587 пациентов) с поправкой на полученное снижение риска (рис. 2).

У более молодых пациентов в группах АВК и НПАК наблюдался схожий риск инсульта и системной эмболии (ОР 0,97, 95% ДИ: 0,79–1,18) (рис. 1). Этот анализ отличался умеренной статистической неоднородностью ( $I^2 = 52\%$ ). Было показано, что НПАК обладают более высокой эффективностью у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми ( $p = 0,01$  для различий в подгруппах). ПАИ показало, что размер выборки, необходимый для снижения риска на 10% (с поправкой на статистическую неоднородность), был больше, чем у оцениваемой совокупности (9,6%

KZ-LXN-71-2022-RPR-RU

минимального размера информации; дополнительный рисунок 3).

### 3.2. Сильное кровотечение

Что касается риска серьезных кровотечений у пожилых людей,

общий сравнительный риск препаратов класса НПАК не отличался от АВК (ОР 0,91, 95% ДИ: 0,72–1,16). Однако была замечена значительная неоднородность ( $I^2 = 86%$ ) (рис. 3). В основном это было

связано с нейтральными результатами дабигатрана и ривароксабана в исследованиях RE-LY и ROCKET AF соответственно. Эдоксабан и аписабан показали значительное снижение риска серьезных кро-

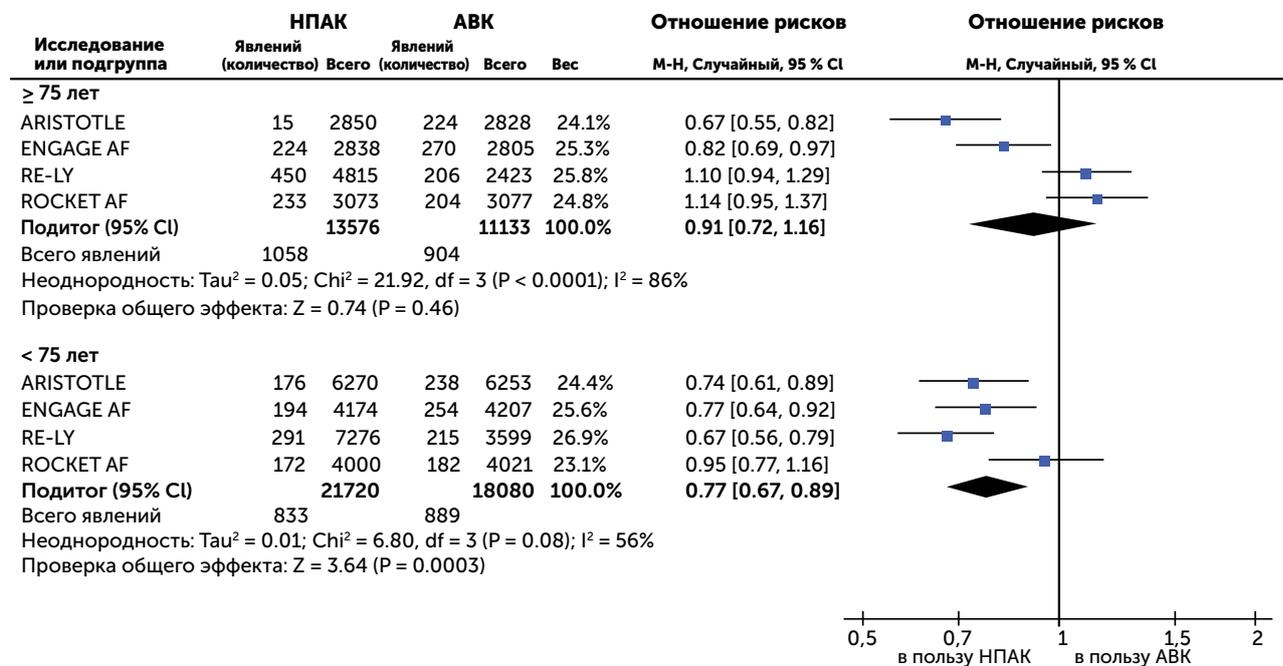


Рисунок 3. График «форест-плот» метаанализа, оценивающего риск серьезных кровотечений у пожилых (≥75 лет) и более молодых пациентов (<75 лет)

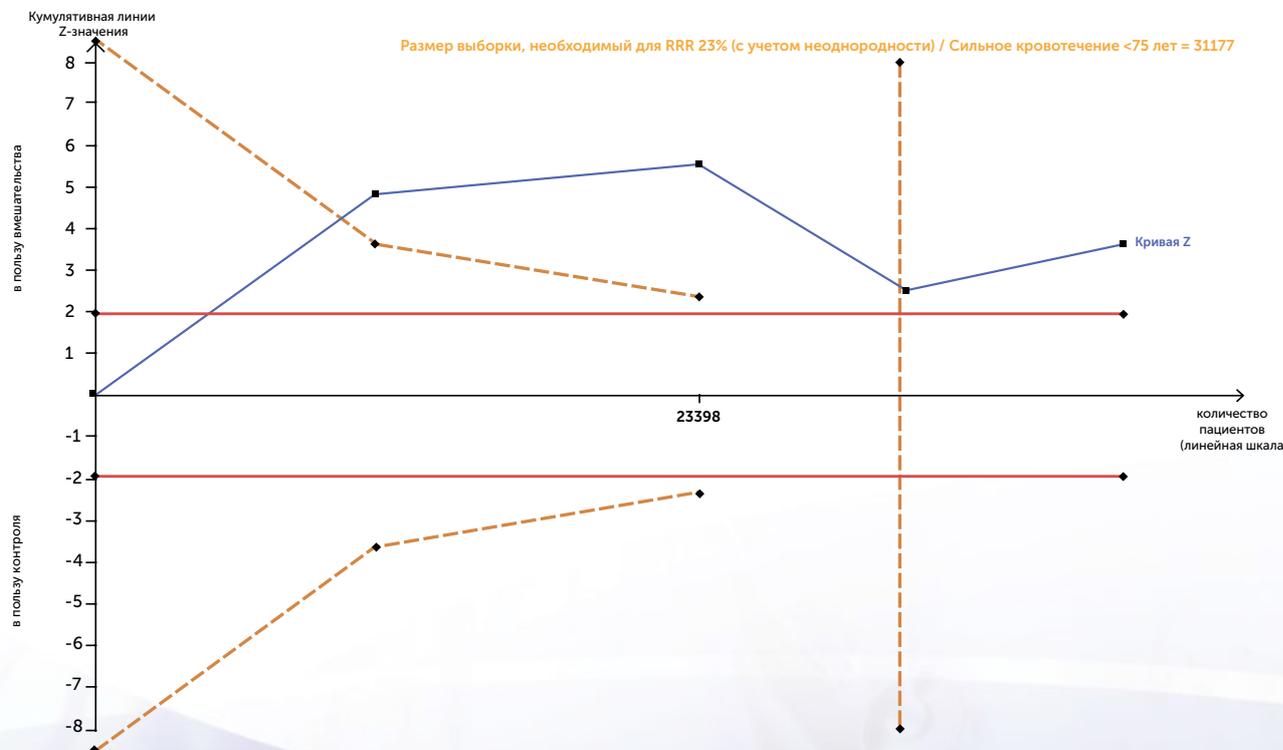
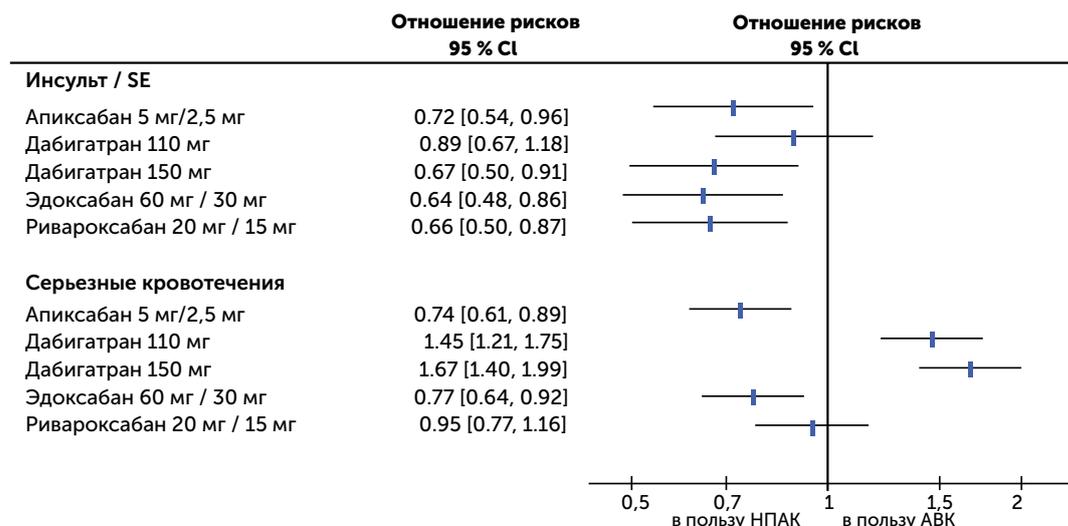


Рисунок 4. График исследования последовательного анализа (ПАИ) для большого кровотечения у пациентов в возрасте <75 лет. Синяя линия соответствует кумулятивной линии Z-score. Незакрашенные ромбы соответствуют клиническим испытаниям. Сплошная горизонтальная красная линия соответствует условным границам испытаний двусторонних 5%. Статистическая значимость достигается, когда синяя линия (линия Z-значения) пересекает красную линию. Оранжевые пунктирные линии соответствуют границам О'Брайена-Флеминга, отмеченным альфа-каналом



**Рисунок 5.** Результаты эффективности и безопасности различных одобренных схем лечения ФП у пожилых пациентов.  
\* Сниженные дозы, используемые в соответствии с критериями каждого испытания

вотечений у пожилых пациентов. ПАИ показало, что текущий размер информации с поправкой на неоднородность невелик (8,5% от минимально необходимого скорректированного размера информации) (дополнительный рисунок 4).

У более молодых пациентов НПАК значительно снижали частоту серьезных кровотечений (ОР 0,77, 95% ДИ: от 0,67 до 0,89, I<sup>2</sup> = 56%; NNT 88, 95% ДИ: 62–185) (рис. 3). Достигнут минимальный размер информации с поправкой на неоднородность для снижения риска серьезного кровотечения в подгруппе пациентов в возрасте <75 лет (128% от минимального размера информации) (рис. 4).

Как в подгруппах более молодых, так и пожилых пациентов оценка риска кровотечений отличалась значительной неоднородностью, что может быть связано с индивидуальными различиями НПАК. Апиксабан и эдоксабан показали последовательное снижение риска серьезных кровотечений в подгруппах как пожилых, так и пациентов более молодого возраста. В этой последней подгруппе наблюдалось значительное снижение риска при лечении дабигатраном.

### 3.3. Клиническое влияние различных схем у пожилых пациентов

На рис. 5 показано влияние различных доз НПАК на эффектив-

ность и безопасность в субпопуляции пожилых пациентов (≥75 лет). Все схемы НПАК, за исключением дабигатрана 110 мг два раза в день, значительно снижали риск инсульта или системной эмболии у пожилых людей. Что касается кровотечения, дабигатран значительно увеличивал риск серьезного кровотечения в зависимости от дозы (риск был значительно выше при дозе 150 мг два раза в день по сравнению с оценкой 110 мг два раза в день). Апиксабан и эдоксабан значительно снижали риск сильного кровотечения у пожилых пациентов с ФП по сравнению с АВК.

Риск серьезного кровотечения при приеме ривароксабана был аналогичен риску, присущему АВК в этой подгруппе населения. Несмотря на увеличение количества выписываемых антикоагулянтов, эти препараты все еще недостаточно используются пожилыми людьми (Gage, Boechler, & Doggette, 2000). Полученные здесь результаты обнадеживают при использовании НПАК у пожилых пациентов. Было отмечено значительное снижение риска инсульта по сравнению с АВК, в то время как риск серьезного кровотечения не увеличился. Кроме того, степень снижения риска инсульта была значительно выше у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми.

Это особенно важно для врачей,

которые не назначают пероральные антикоагулянты пожилым пациентам, а именно АВК, из-за предполагаемого высокого риска кровотечения или из-за предполагаемых сложностей в удовлетворении всех потребностей пожилых пациентов при лечении АВК (Caldeira, Cruz, & Morgado, 2014; Перейра-да-Силва, Соуто Моура и Азеведо, 2013). Исследование ВАФТА показало, что варфарин снижает риск инсульта у пожилых людей без увеличения риска обширного кровотечения, по сравнению с ацетилсалициловой кислотой, антитромбоцитарным препаратом, который некоторые врачи считают антитромботическим средством (Mant, Hobbs, & Fletcher, 2007).

Совсем недавно исследование AVEOPOES, включавшее пациентов, не подходящих для АВК, показало значительное снижение риска инсульта у пожилых людей на 67% по сравнению с ацетилсалициловой кислотой без увеличения риска серьезного кровотечения (Connolly, Eikelboom, & Joyner, 2011). Таким образом, НПАК выглядят подходящими, эффективными и безопасными для пожилых пациентов с неклапанной ФП.

Наши результаты ограничены методологическими проблемами, связанными с отдельными исследованиями и метаанализом. Результаты нашего метаанализа основаны

на данных на уровне исследования, а не на данных отдельных пациентов.

Кроме того, метаанализ в основном состоит из конкретных подгрупп ( $\geq 75$  лет и  $< 75$  лет), полученных на основе вторичного анализа РКИ, что снижает надежность данных.

Мы объединили различные НПАК, исходя из предположения о классовом эффекте этих препаратов, что можно предположить для целей эффективности у пожилых пациентов, но не для целей безопасности из-за значительной неоднородности между испытаниями, как показано на рис. 5. Последовательный анализ исследований, который был проведен (ПАИ), представляет собой дополнение к ранее опубликованным обзорам (Sharma et al., 2015). ПАИ показал силу анализов

каждой подгруппы, и мы пришли к выводу, что данные об эффективности НПАК у пожилых пациентов надежны.

#### 4. Выводы

Эти результаты продемонстрировали, что НПАК по крайней мере так же эффективны, как АВК, у пожилых людей  $\geq 75$  лет. НПАК значительно снижали риск инсульта и системной эмболии у пожилых пациентов без увеличения количества серьезных кровотечений, и результаты для этой подгруппы являются надежными. У молодых людей НПАК были столь же эффективны, как АВК, в снижении риска инсульта, но превосходили АВК в снижении серьезных кровотечений.

#### Конфликт интересов

JJF получал вознаграждение за доклады и консультации от ком-

паний GlaxoSmithKline, Novartis, TEVA, Lundbeck, Solvay, Abbott, Bial, Merck-Serono, Грюненталь, Мерк, Шарп и Дом; FJP получал гонорары в качестве консультанта и докладчик от Astra Zeneca, Bayer и Boehringer Ingelheim; у остальных авторов нет никаких конкурирующих интересов, о которых следует сообщать.

#### Благодарности

Даниэль Калдейра получил стипендию от фонда Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) [SFRH / SINTD / 96409/2013].

#### Приложение А. Дополнительные данные.

Дополнительные материалы, относящиеся к этой статье, можно найти в онлайн-версии по адресу doi: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.12.013>.

#### Список литературы:

- Agency, E. M. (2006). ICH topic E7: Studies in support of special populations: Geriatrics. Bonhorst, D., Mendes, M., Adragao, P., et al. (2010). Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: The FAMA study. *Revista portuguesa de cardiologia*, 29, 331–350.
- Brok, J., Thorlund, K., Gluud, C., & Wetterslev, J. (2008). Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many metaanalyses. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61, 763–769.
- Caldeira, D., Rodrigues, F. B., Barra, M., et al. (2015). Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Heart*, 101, 1204–1211.
- Caldeira, D., Barra, M., Santos, A. T., et al. (2014). Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: Systematic review and meta-analysis. *Heart*, 100, 550–556.
- Caldeira, D., David, C., Costa, J., Ferreira, J. J., & Pinto, F. J. (2018). Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: Systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal Cardiovascular Pharmacotherapy*, 4, 111–118.
- Caldeira, D., Barra, M., Pinto, F. J., Ferreira, J. J., & Costa, J. (2015). Intracranial hemoOPhage risk with the new oral anticoagulants: A systematic review and metaanalysis. *Journal of Neurology*, 262, 516–522.
- Caldeira, D., Rodrigues, F. B., Pinto, F. J., Ferreira, J. J., & Costa, J. (2017). Thromboprophylaxis with apixaban in patients undergoing major orthopedic surgery: Meta-analysis and trial-sequential analysis. *Clinical Medicine Insights Blood Disorders*, 10 1179545x17704660.
- Caldeira, D., Cruz, I., Morgado, G., et al. (2014). Evaluation of time in therapeutic range in anticoagulated patients: A single-center, retrospective, observational study. *BMC Research Notes*, 7, 891.
- Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., et al. (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 361, 1139–1151.
- Connolly, S. J., Eikelboom, J., Joyner, C., et al. (2011). Apixaban in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 364, 806–817.
- Deeks, J. J. (2002). Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Statistics in Medicine*, 21, 1575–1600.
- Dentali, F., Riva, N., Crowther, M., Turpie, A. G., Lip, G. Y., & Ageno, W. (2012). Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation*, 126, 2381–2391.
- Gage, B. F., Boechler, M., Doggette, A. L., et al. (2000). Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke*, 31, 822–827.
- Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., et al. (2013). Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 369, 2093–2104.
- Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J., et al. (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 365, 981–992.
- Higgins, J. P. T., & Green, S. (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (5.1.0 ed). John Wiley & Sons.
- Higgins, J. P., & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 21, 1539–1558.

18. Kannel, W. B., Wolf, P. A., Benjamin, E. J., & Levy, D. (1998). Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: Population-based estimates. *The American Journal of Cardiology*, 82, 2n–9n.
19. Kjaergard, L. L., Villumsen, J., & Gluud, C. (2001). Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Annals of Internal Medicine*, 135, 982–989.
20. Lane, P. W. (2013). Meta-analysis of incidence of rare events. *Statistical Methods in Medical Research*, 22, 117–132.
21. Le Couteur, D. G., & McLean, A. J. (1998). The aging liver. Drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. *Clinical Pharmacokinetics*, 34, 359–373.
22. Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., et al. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *BMJ*, 339, b2700.
23. Lip, G. Y., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D. A., & Crijns, H. J. (2010). 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*, 137, 263–272.
24. Mant, J., Hobbs, F. D., Fletcher, K., et al. (2007). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): A randomized controlled trial. *Lancet*, 370, 493–503.
25. McLean, A. J., & Le Couteur, D. G. (2004). Aging biology and geriatric clinical pharmacology.
26. *Pharmacological Reviews*, 56, 163–184.
27. Miyasaka, Y., Barnes, M. E., Gersh, B. J., et al. (2006). Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, 114, 119–125.
28. Muhlberg, W., & Platt, D. (1999). Age-dependent changes of the kidneys: Pharmacological implications. *Gerontology*, 45, 243–253.
29. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., et al. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 365, 883–891.
30. Pereira-Da-Silva, T., Souto Moura, T., Azevedo, L., et al. (2013). Restraints to anticoagulation prescription in atrial fibrillation and attitude towards the new oral anticoagulants. *Acta Medica Portuguesa*, 26, 127–132.
31. Pisters, R., Lane, D. A., Nieuwlaat, R., de Vos, C. B., Crijns, H. J., & Lip, G. Y. (2010). A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest*, 138, 1093–1100.
32. Rodrigues, F. B., Neves, J. B., Caldeira, D., Ferro, J. M., Ferreira, J. J., & Costa, J. (2016). Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 353, i1754.
33. Schmucker, D. L., & Vesell, E. S. (1999). Are the elderly underrepresented in clinical drug trials? *Journal of Clinical Pharmacology*, 39, 1103–1108.
34. Schulman, S., & Kearon, C. (2005). Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 3, 692–694.
35. Sharma, M., Cornelius, V. R., Patel, J. P., Davies, J. G., & Molokhia, M. (2015). Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 132, 194–204.
36. Turner, R. M., Bird, S. M., & Higgins, J. P. (2013). The impact of study size on metaanalyses: Examination of underpowered studies in cochrane reviews. *PLoS One*, 8, e59202.
37. Zhang, Z., Xu, X., & Ni, H. (2013). Small studies may overestimate the effect sizes in critical care meta-analyses: A meta-epidemiological study. *Critical Care*, 17, R2.

Впервые опубликовано в журнале «Archives of Gerontology and Geriatrics» №81 (2019) 209–214

KZ-LXN-71-2022-RPR-RU

# Антиаритмическая фармакотерапия

Читаем вместе рекомендации Европейского общества кардиологов 2020 года  
Какие антиаритмические средства выбрать, почему, сколько и в каких ситуациях?



Оскарс Калейс, профессор, д.м.н.  
Рижский университет им. Страдыня, университетская клиническая  
больница им. П. Страдыня, Латвийский кардиологический центр

2020 год – такой интересный год (это я так деликатно выражаюсь...), однако ничто не остановилось полностью и навсегда. В 2020 году Европейское общество кардиологов опубликовало четыре новых руководства, посвященных диагностике и лечению различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, одно из которых посвящено фибрилляции предсердий (далее в тексте – AFib). Что делает эти рекомендации особенными? Прагматичность и акцентный мультидисциплинарный подход. Автор не хочет утомлять читателей механическим изложением вышеупомянутых руководств, но, чтобы облегчить жизнь медицинским работникам, в нескольких статьях рассматривает некоторые из основных акцентов, которые показали ему особенно интересными в данных руководствах. Руководства – это руководства, и любой, кому интересно, может с ними ознакомиться в интернете по ссылке [www.escardio.org](http://www.escardio.org) в разделе *guidelines*, но мы выбрали немного другой путь – в нескольких статьях (получится своеобразная серия) мы опубликуем наиболее важные таблицы и алгоритмы, касающиеся как самих медикаментов, так и их применения.

Итак: первая статья об антиаритмических препаратах и их применении. Сразу предупреждаю, что в этой статье не будет схем или алгоритмов, связанных с методикой восстановления ритма и различными кардиоверсиями. Этот раздел неразрывно связан с использованием антикоагулянтов, и ему будет посвящена следующая статья в очередном выпуске. Сейчас речь пойдет только об антиаритмических средствах.

Антиаритмические препараты используются в медицине для двух целей: для контроля сердечного ритма и для контроля частоты сердечных сокращений. Для краткости воспользуемся терминами «контроль ритма» и «контроль частоты».

С тех очаровательных времен, когда мы более или менее старательно распахивали двери Замка Света, в котором мы получили медицинское образование, мы помним, что человек – это сложный механизм, который работает лучше в том случае, если все его составляющие функционируют в соответствии с базовыми положениями физиологии. Сказанное самым непосредственным образом относится к ритму сердечной деятельности. Синусовый ритм, когда активация

предсердий начинается в синусовом узле (верхняя задняя стенка правого предсердия), затем распространяется по трем основным проводящим трактам предсердий (Венкебаха, Тореля и Бахмана), собирается в атриовентрикулярном узле и, после короткой задержки (атриовентрикулярная задержка), через пучок Гиса и его левую и правую ножки переходит к стенкам желудочков и волокнам Пуркинье. Если эта система будет работать последовательно и ритмично, больших проблем не будет. Как только эта система начинает давать сбои, появляются различные аритмии, и наиболее распространенной, дорогостоящей и вызывающей наибольшее количество осложнений является фибрилляция предсердий.

В руководствах 2020 года дано четкое определение фибрилляции предсердий.

Наджелудочковая аритмия (чаще тахикардия) с хаотической электрической активностью предсердий и, как следствие, неэффективной сократительной функцией предсердий.

Изменения ЭКГ, характерные для AFib:

- Нерегулярный интервал R-R (если присутствует АВ проведение);

- Отсутствие регулярных симметричных P-волн;
- Нерегулярная хаотическая электрическая активация предсердий.

Клинический эпизод AFib определяется как задокументированный при помощи классической поверхностной ЭКГ, внутрисердечной ЭКГ или устройства для мониторинга ЭКГ эпизод и длится более 30 секунд. Из Hindriks G. et al., *European Heart Journal* (2020) 00, 1-126; doi:10.1093/eurheartj/ehaa612

Если сравнить данные 1954 г., когда около 30-35 % случаев AFib считали идиопатическими или невыясненной этиологии. В материалах, опубликованных в 2014 г., этим критериям соответствовали 3 % случаев, в 2019 г. случаи реально неидентифицируемой этиологии составляли приблизительно 1,5 % от всей популяции пациентов с AFib.

Вкратце: контроль ритма имеет приоритет над контролем частоты как с точки зрения физиологии, так и снижения риска возникновения осложнений и ухудшения клинических состояний, а также симптоматики и качества жизни. Проблемы нередко начинаются с сохранения и стабилизации ритма в долгосрочной перспективе. По собственному

опыту мы знаем, что AFib у пациентов может протекать бессимптомно, с малым количеством симптомов, с классическими симптомами, а иногда и со множеством различных симптомов. Для объективизации данной ситуации существует шкала симптомов EHRA (European Heart Rhythm Association – Европейская ассоциация сердечного ритма).

Шесть симптомов, включающих учащенное сердцебиение, усталость, головокружение, одышку, боль в груди и беспокойство во время AFib, оцениваются на основе их влияния на повседневную активность пациента, от полного их отсутствия до симптомов такой частоты или тяжести, которые приводят к значительному ограничению повседневной деятельности или ее прекращению.

Далее о медикаментах и тактике. Стратегия контроля частоты. Используется, как правило, в двух ситуациях: у пациента имеется AFib неизвестной продолжительности, он не принимал никаких медикаментов и вообще никаких антикоагулянтов, существует возможность восстановить синусовый ритм, однако это требует как медикаментозного фона, так и приема антикоагулянтов и, что наиболее важно, визуальной диагностики (эхокардиография) как для оценки полостей и функций сердца, так и идентификации возможных тромботических структур. В течение времени, требующегося на проведение вышеупомянутых процедур, мы используем стратегию контроля частоты – мы не восстанавливаем ритм, а контролируем частоту, стараясь не превышать среднюю частоту ниже 80 раз в минуту, изначально рекомендуется умеренный контроль ниже 110 раз в минуту.

Вторая версия: пациенту уже несколько раз пытались восстановить ритм, но его не удается стабилизировать, либо есть убедительные противопоказания к восстановлению ритма (обычно – подтвержденные тромботические структуры в полостях сердца). В

Таблица 1. В классификации 2020 года также есть некоторые изменения

Вид ФП	Определение
Впервые диагностированная ФП	ФП, которая ранее не диагностировалась, вне зависимости от продолжительности аритмии и тяжести симптомов
Пароксизмальная ФП	Купируется самостоятельно, в большинстве случаев в течение 48 часов. Может продолжаться до 7 дней. Эпизоды, устраненные кардиоверсией в первые 7 суток – пароксизмальные
Персистирующая ФП	Продолжается более 7 дней, включая эпизоды, устраненные кардиоверсией (медикаментозной или прямой) по истечении 7 дней
Длительно персистирующая ФП	Длительность ФП > 1 года, когда решено использовать стратегию контроля сердечного ритма
Постоянная (перманентная) ФП	ФП, принимаемая врачом и пациентом. Однако, если применяется стратегия контроля ритма, ее следует переклассифицировать как длительно персистирующую ФП

#### Некоторые понятия исчезли из клинической классификации.

Lone AF. Беспричинная AFib, AFib неустановленной этиологии ...	Исторически сложившееся понятие, которое потеряло свою актуальность в связи с растущим пониманием патофизиологии ARb. <i>Vyse G et al. Am Coll Cardio/ 2014;63:1715-1723</i>
Клапанная/неклапанная AFib	Различает пациентов с умеренным/тяжелым стенозом митрального клапана и пациентов с механическим(-и) сердечным(-и) клапаном(-ами) и других пациентов с ФП, однако данная классификация недостаточно точна и ее использовать не стоит
Хроническая AFib	Данная классификация имеет различные определения и не должна использоваться для описания групп пациентов с AFib.

Таблица 2. Шкала симптоматики EHRA

Баллы	Симптомы	Описание
1	Нет	AFib не вызывает никаких симптомов
2a	Минимально	Обычная повседневная деятельность не связана с симптомами AFib
2b	Умеренно	Обычная повседневная деятельность не связана с симптомами ARb, но у пациента имеются нарушения в связи с симптоматикой
3	Выраженно	Обычная повседневная деятельность связана с симптомами AFib
4	Оказывает существенное влияние	Обычная повседневная деятельность значительно ограничена и нарушена

таких случаях тактикой выбора является контроль частоты.

Контроль частоты может быть критическим (обычно в условиях неотложной помощи или интенсивной терапии). У пациента наблюдается тахисистолическая

AFib, как правило, прогрессирующая сердечная недостаточность, развивается кардиомиопатия, вызванная тахикардией, и в этом случае критический контроль частоты является методом первого выбора.

Таблица 3. Препараты для фармакологического контроля частоты у пациентов с фибрилляцией предсердий<sup>a</sup>

	Внутривенное применение	Поддерживающие дозы для практического применения	Противопоказания
<b>Бета-блокаторы<sup>b</sup></b>			
Метопролола тартрат	2,5-5 мг в/в болюс; до 4 доз	25-100 мг два раза в день	Применение бета-1-блокаторов у пациентов с бронхиальной астмой. Противопоказаны при острой сердечной недостаточности и тяжелом бронхоспазме
Метопролол XL (succinate)	Не имеет широкого применения	50-400 мг один раз в день	
Бисопролол	Не имеет широкого применения	1,25-20 мг один раз в день	
Атенолол <sup>c</sup>	Не имеет широкого применения	25-100 мг один раз в день	
Эсмолол	500 мкг/кг в/в болюс дольше 1 минуты; затем 50-300 мкг/кг/мин	Не имеет широкого применения	
Ландиолол	100 мкг/кг в/в болюс более 1 минуты; затем 10-40 мкг/кг/мин	Не имеет широкого применения	
Небиволол	Не имеет широкого применения	2,5-10 мг один раз в день	
Карведилол	Не имеет широкого применения	3,125-50 мг два раза в день	
Бетаксолон	Не имеет широкого применения	10 мг один раз в день, возможно два раза в день, максимальная доза 40 мг за 24 часа, при хорошей переносимости [e]	
<b>Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов</b>			
Верапамил	2,5-10 мг в/в болюс в течение 5 минут	От 40 мг два раза в день до 480 мг (ER – extended release) один раз в день	Противопоказан при СН с пониженной систолической функцией HFrEF. Корректировка дозы при нарушении функции печени и почек
Дилтиазем	0,25 мг/кг в/в болюс в течение 5 мин, затем 5-15 мг/ч	От 60 мг два раза в день до 360 мг (ER – extended release) один раз в день	
<b>Сердечные гликозиды группы наперстянки</b>			
Дигоксин	0,5 мг в/в болюс (0,75-1,5 мг за несколько введений в течение 24 часов)	0,0625-0,25 мг один раз в день	Высокий уровень в плазме связан с повышенной смертностью. Перед назначением и корректировкой дозы у пациентов с ХБП следует проверить функцию почек
Дигитоксин	0,4-0,6 мг	0,05-0,1 мг один раз в день	
<b>Другие</b>			
Амиодарон	300 мг в/в растворяют в 250 мл 5 %-ной декстрозы в течение 30-60 мин (предпочтительны катетеры для центрального венозного доступа), затем 900-1200 мг в/в в течение 24 часов, растворяя в 500-1000 мл, введение через центральный венозный доступ	200 мг один раз в день после насыщающей дозы 3 × 200 мг в день в течение 4 недель, затем 200 мг в день (снижать количество других контролирующих частоту медикаментов, исходя из частоты сердечных сокращений)	Дисфункция щитовидной железы. Только в том случае, если нет других возможных вариантов

ХБП = хроническая болезнь почек; СН = сердечная недостаточность; HFrEF = HF with reduced ejection fraction; в/в = внутривенное введение; мин = минуты;

a. все препараты для контроля частоты противопоказаны при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), включая амиодарон.

b. Другие бета-блокаторы могут использоваться, но не рекомендованы конкретно для контроля частоты у пациентов с AFib и поэтому не упоминаются (включая попролол и лабеталол).

c. Нет данных по атенололу; не применяется у пациентов с HFrEF.

d. При расчете общей нагрузки для в/в введения необходимо учитывать дозы.

e. Использование бетаксола в реальной практике связано с пунктом b, однако он широко используется для контроля частоты в некоторых странах.

Для восстановления синусового ритма используются два метода. Как я уже писал, о фармакологической и электрической кардиоверсии более подробно читайте в следующей статье, а на данный момент имеются две обзорные таблицы.

В первой: антиаритмические средства для фармакологического восстановления синусового ритма.

Таблица 4. Антиаритмические средства для восстановления синусового ритма (фармакологическая кардиоверсия – КВ) [pharmacological cardioversion]

Медикамент	Применение	Начальная доза КВ	Дальнейшие дозы КВ	Критическая эффективность и ожидаемое время до восстановления СР	Противопоказания/предупреждения/комментарии
Флекаинид <sup>а</sup>	перорально <sup>б</sup> в/в	200-300 мг 2 мг/кг в течение 10 минут	–	Итого: 59-78 % (51 % в течение 3 ч., 72 % в течение 8 ч.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не следует применять в случае ишемической болезни сердца и/или значительного структурного заболевания сердца.</li> <li>• Может вызвать гипотензию, трепетание предсердий с проведением 1:1 (3,5-5,0 % пациентов).</li> <li>• Флекаинид может вызвать небольшое расширение комплекса QRS.</li> <li>• НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ для фармакологической кардиоверсии трепетания предсердий. В случае трепетания предсердий предпочтительными методами кардиоверсии являются электрическая кардиоверсия или электрокардиостимуляция.</li> </ul>
Пропафенон <sup>а</sup>	перорально <sup>б</sup> в/в	450-600 мг 1,5-2 мг/кг в течение 10 минут	–	перорально: 45-55 % в течение 3 часов, 69-78 % в течение 8 часов; в/в: 43-89 % эффект до 6 ч., обычно эффект в течение 90-120 минут	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не следует использовать у пациентов с артериальной гипотензией (САД &lt; 100 мм рт. ст.), недавно перенесших острый коронарный синдром (в течение 1 месяца), СН класса III или IV по NYHA, удлинением QTc или тяжелым стенозом аортального клапана.</li> <li>• Может вызвать артериальную гипотензию, удлинение интервала QT, расширение комплекса QRS или нестойкую желудочковую тахикардию.</li> <li>• Наиболее высокая эффективность в первые 24 часа после начала приступа</li> </ul>
Вернакалант <sup>с</sup>	в/в	3 мг/кг в течение 10 минут	2 мг/кг 10 минут (10-15 минут после начальной дозы)	< 1 ч. (50 % конверсия (восстановление) ритма в течение 10 минут)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Может вызвать местный флебит (рекомендуется использовать периферические вены большого диаметра, следует избегать внутривенного введения в течение &gt; 24 часов и рекомендуется проводить инфузии с глюкозой или декстрозой).</li> <li>• Может вызвать гипотензию, брадикардию/атриовентрикулярную блокаду, удлинение интервала QT.</li> <li>• Пациентам с гипертиреозом применять только в том случае, если нет альтернативы (риск обострения тиреотоксикоза).</li> <li>• В литературе имеются данные до 1,8-2,4 г в течение 24 часов, но ввиду значительно возрастающего риска осложнений и доступности альтернативных методов такие дозы не рекомендуются.</li> </ul>
Амиодарон <sup>а</sup>	в/в	5-7 мг/кг в течение 1-2 ч.	50 мг/ч. (максимально 1,2 г в течение 24 ч.)	44 % (от 8-12 ч. до нескольких дней)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Может вызвать гипотензию, брадикардию/атриовентрикулярную блокаду, удлинение интервала QT.</li> <li>• Пациентам с гипертиреозом применять только в том случае, если нет альтернативы (риск обострения тиреотоксикоза).</li> <li>• В литературе имеются данные до 1,8-2,4 г в течение 24 часов, но ввиду значительно возрастающего риска осложнений и доступности альтернативных методов такие дозы не рекомендуются.</li> </ul>

Медикамент	Применение	Начальная доза КВ	Дальнейшие дозы КВ	Критическая эффективность и ожидаемое время до восстановления СР	Противопоказания/предупреждения/комментарии
Ибутилид <sup>с</sup>	в/в	1 мг в течение 10 минут; 0,01 мг/кг если масса тела < 60 кг	1 мг в течение 10 мин (10-20 мин после начальной дозы)	31-51 % (AFib) 63-73 % (AU) в течение примерно 1 ч.	Эффективен для конверсии трепетания предсердий. Не следует использовать пациентам с удлинённым интервалом QT, ГЛЖ с выраженной СН или СН с систолической дисфункцией. Должен использоваться в условиях отделения кардиологии или неотложной помощи, так как может вызвать удлинение интервала QT, полиморфную желудочковую тахикардию ( <i>torsades de pointes</i> ). Мониторинг ЭКГ в течение не менее 4 часов после введения для определения риска проаритмических явлений

AFib = фибрилляция предсердий; AU = трепетание предсердий; СН = сердечная недостаточность; в/в = внутривенно; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; NYHA = New York Heart Association; QRS = интервал QRS; QT = интервал QT; САД = систолическое артериальное давление; АВК = антагонисты витамина К.

а) Чаще всего используется для фармакологической кардиоверсии AFib, доступен в большинстве стран.

б) Выбранное амбулаторное лечение может проводиться самостоятельно в качестве стратегии лечения «таблетка в кармане».

с) Недоступен в некоторых странах.

Автор рекомендует обращать внимание на продолжительность внутривенного введения и время достижения эффекта. В реальной практике за прошедшие годы нередко приходилось видеть, что эффективность или возможные побочные эффекты выбранного медикамента бесспорно перевешивают преимущества, и невольно возникает вопрос: какая цель или мотивация побуждает коллег поступать подобным образом? Если медикамента нет в наличии в структурах больницы, включая центр неотложной помощи, тогда понятно, однако если он доступен в Латвии? Ибутилид и флекаинид в инъекционных формах недоступны в Латвии, однако доступны пропafenон, вернакалант и амиодарон.

Для сохранения или поддержания ритма могут использоваться антиаритмические препараты перорального применения. В этом случае также имеется относительно широкая палитра, и основное внимание уделяется медикаментам, используемым в Европе.

Таблица 5. Антиаритмические препараты для сохранения синусового ритма

Медикамент	Метод введения	Дозировка	Противопоказания/меры предосторожности/комментарии
Амиодарон	Перорально	3 × 200 мг в день 4 недели, затем 200 мг в день (24 часа)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• До сих пор самый эффективный ААП.</li> <li>• Рандомизированные клинические испытания показывают более низкую частоту рецидивов AFib по сравнению с соталолом и дронадароном.</li> <li>• Снижает частоту сокращений желудочков на 10-12 раз в минуту. Может использоваться у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью.</li> <li>• С особой осторожностью возможно применение вместе с другими препаратами, удлиняющими интервал QT.</li> <li>• При одновременном применении с АВК или группой препаратов наперстянки требуется снижение дозы ввиду лекарственного взаимодействия.</li> <li>• При использовании в сочетании со статинами повышается риск развития миопатий.</li> <li>• Требуется регулярный контроль функций печени, легких и щитовидной железы ввиду токсического действия.</li> <li>• Оказывает ингибирующее действие на проведение АВ-узла, но не является медикаментом первого выбора для контроля частоты.</li> <li>• Удлинение интервала QT наблюдается достаточно часто, но относительно редко вызывает синдром полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» [<i>torsades de pointes</i>] (&lt;0,5 %).</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Потенциальный риск <i>torsades de pointes</i> определяется путем регулярного мониторинга интервала QT и соотношения зубцов T-U.</li> <li>• Следует немедленно отменить препарат, если QTc внезапно увеличивается &gt; 500 мс.</li> <li>• ЭКГ следует проводить каждые четыре недели.</li> <li>• Противопоказан при гипертиреозидизме.</li> <li>• Многочисленные опасные для жизни и здоровья побочные эффекты амиодарона являются причиной немедленного прекращения приема амиодарона при первых признаках данных эффектов, а также основанием не назначать амиодарон в качестве препарата первого выбора, если имеется альтернатива.</li> </ul>
Флекаинид Форма пролонгированного действия флекаинида <i>Flecainide slow release</i>	Перорально	100-200 мг два раза в день или 200 мг один раз в день ( <i>flecainide slow release</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эффективен для предотвращения рецидивов AFib.</li> <li>• Не рекомендуется пациентам с CrCl &lt;35 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> и тяжелыми заболеваниями печени.</li> <li>• Обе формы противопоказаны пациентам с клинически значимой ишемической болезнью сердца или сниженной функцией левого желудочка.<sup>911-913</sup></li> <li>• Необходимо отменить препарат, если расширение QRS превышает 25 % от исходного уровня, а также у пациентов с полной блокадой левой ножки пучка Гиса или любым другим дефектом внутрижелудочковой проводимости, если QRS &gt; 120 мс.</li> <li>• Следует проявлять особую осторожность при назначении пациентам с ранее диагностированными нарушениями синоатриальной/атриовентрикулярной проводимости.</li> <li>• Ингибиторы CYP2D6 увеличивают концентрацию лекарственного средства.</li> <li>• Может влиять на продолжительность цикла трепетания предсердий и спровоцировать проводимость 1: 1. Чтобы избежать этого риска, рекомендуется одновременный прием бета-адреноблокаторов или, в некоторых случаях, недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов.</li> <li>• У пациентов с потенциальным проаритмическим риском ААП класса IC связаны со значимо низким риском нарушений.</li> <li>• ЭКГ следует провести перед началом терапии и повторить через 1-2 недели.</li> </ul>
Пропафенон Форма пролонгированного действия пропафенона <i>Propafenone slow release</i>	Перорально	150-300 мг три раза в день или 225-425 мг два раза в день ( <i>propafenone slow release</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не применяется для лечения пациентов со тяжелыми заболеваниями почек или печени, ишемической болезнью сердца, сниженной систолической функцией левого желудочка или бронхиальной астмой.</li> <li>• Необходимо отменить препарат, если расширение QRS превышает 25 % от исходного уровня, а также у пациентов с полной блокадой левой ножки пучка Гиса или любым другим дефектом внутрижелудочковой проводимости, если QRS &gt; 120 мс.</li> <li>• Следует проявлять особую осторожность при назначении пациентам с ранее диагностированными нарушениями синоатриальной/атриовентрикулярной проводимости.</li> <li>• Концентрации варфарина, аценокумарина и дигоксина повышаются при одновременном применении.</li> <li>• В некоторых ситуациях может влиять на продолжительность цикла трепетания предсердий и спровоцировать проводимость 1: 1.</li> <li>• ЭКГ следует провести перед началом терапии и повторить через 1-2 недели.</li> </ul>
Дронедазон	Перорально	400 мг два раза в сутки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В целях контроля ритма менее эффективен, чем амиодарон, однако обладает значительно меньшим риском внесердечных побочных явлений.</li> <li>• Снижает количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний и смертность у пациентов с пароксизмальной или персистирующей AFib или AU и повышенным риском сердечно-сосудистой смертности.</li> <li>• Повышает смертность при недавнем начале декомпенсации хронической сердечной недостаточности или при перманентной AFib.</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дронедарон имеет достаточно хорошие показатели безопасности, чтобы рекомендовать его использование в качестве терапии первого выбора, однако он не показан пациентам с хронической сердечной недостаточностью и перманентной AFib.</li> <li>• Не может использоваться у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III или IV функционального класса по NYHA или нестабильной хронической сердечной недостаточностью, в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT, или значимыми ингибиторами CYP3A4 (например, верапамилом, дилтиаземом) и пациентам с CrCl &lt;30 мл/мин.</li> <li>• Одновременное применение с дабигатраном противопоказано</li> <li>• При применении в сочетании с дигоксином концентрация дигоксина в сыворотке может значительно повышаться.</li> <li>• Одновременное применение бета-адреноблокаторов или дигоксина требует значительного снижения доз данных препаратов</li> <li>• Требуется отмена препарата, если наблюдается чрезмерное удлинение интервала QT (&gt; 500 мс или резкое удлинение &gt; 60 мс).</li> <li>• Обычно наблюдается небольшое повышение уровня креатинина, но это связано с действием препарата, а не с повреждением почек.</li> <li>• Обладает замедляющим атриовентрикулярную проводимость действием.</li> <li>• Сравнивают ЭКГ перед началом приема препарата и по прошествии 4 недель терапии.</li> </ul>
Соталол	Перорально	80-160 мг два раза в день	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эффекты только класса III при дозах &gt; 160 мг в сутки.</li> <li>• При сопоставлении критериев безопасности и эффективности, а также рассматривая возможные альтернативы, возможно применение соталола с соблюдением мер предосторожности.</li> <li>• Не применяется для лечения пациентов со сниженной функцией левого желудочка (HFrEF), выраженной гипертрофией левого желудочка, удлиненным интервалом QT, астмой, гипокалиемией или CrCl &lt;30 мл/мин.</li> <li>• Дозозависимый синдром torsades de pointes может наблюдаться у &gt; 2 % пациентов</li> <li>• Требуется отмена препарата, если наблюдается чрезмерное удлинение интервала QT (&gt; 500 мс или резкое удлинение &gt; 60 мс).</li> <li>• Не применяется в случаях, когда CrCl &lt; 50 мл/мин.</li> <li>• Эффект блокирования калиевых каналов усиливается с увеличением дозы и, как следствие, увеличивается риск желудочковой проаритмии (torsades de pointes).</li> <li>• Данные в литературе о безопасности и эффективности соталола разнятся.</li> <li>• ЭКГ следует провести перед началом терапии, на следующий день (!) и через 1-2 недели.</li> </ul>
Дизопирамид	Перорально	100-400 мг два или три раза в день (максимально 800 мг/24 ч.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Связывается со значительным увеличением смертности и редко используется в целях контроля ритма. Не применять пациентам, имеющим значительные структурные заболевания сердца.</li> <li>• Может использоваться у пациентов с вагусной формой AFib, особенно у спортсменов или у пациентов, у которых AFib начинается во сне.</li> <li>• Уменьшает симптомы обструкции выносящего тракта левого желудочка у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.</li> </ul>
Этацизин	Перорально	50 мг два раза в день. Может варьироваться от более низких доз до максимальной дозы 200 мг в течение 24 часов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Может использоваться для восстановления и поддержания ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей Afib, не имеющих значительных структурных сердечных патологий.</li> <li>• Диэтиламиновый аналог этмозина.</li> <li>• Может использоваться для восстановления и поддержания ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей Afib, не имеющих значительных структурных сердечных патологий.</li> <li>• Можно комбинировать с бета-адреноблокаторами.</li> <li>• Макс. концентр. 2,5-3 ч., продолжительность 6-9 ч. (макс. 12 ч.).</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходимо отменить препарат, если расширение QRS превышает 25 % от исходного уровня, а также у пациентов с полной блокадой левой ножки пучка Гиса или любым другим дефектом внутрижелудочковой проводимости, если QRS &gt; 120 мс.</li> <li>• Следует проявлять особую осторожность при назначении пациентам с ранее диагностированными нарушениями синоатриальной/атриовентрикулярной проводимости.</li> <li>• Не влияет на артериальное давление и незначительно влияет на частоту сердечных сокращений (можно назначать при умеренной брадикардии).</li> <li>• Может назначаться при сопутствующих заболеваниях – гипер- и гипотиреозе, хронической обструктивной болезни легких и при стабильной стенокардии напряжения без значительного поражения коронарных сосудов.</li> <li>• Нет доказанного взаимодействия с антикоагулянтами.</li> <li>• В некоторых ситуациях может влиять на продолжительность цикла трепетания предсердий и спровоцировать проводимость 1:1.</li> <li>• ЭКГ следует провести перед началом терапии и повторить через 1-2 недели.</li> <li>• Антиаритмические эффекты основаны на: <ul style="list-style-type: none"> <li>↓автоматизм, проводимость,</li> <li>↑порог возбуждения (блокада Na<sup>+</sup> каналов),</li> <li>↓влияние n.vagus на сердце (холиноблокада).</li> </ul> </li> <li>• Обладает эффектом стабилизации вегетативной нервной системы (производное фенотиазина).</li> </ul>
--	--	--	--

#### Комментарии к таблице.

Медикаменты с возможным антиаритмическим действием. Отвечают отдельным критериям антиаритмических препаратов – действуют на ионные насосы и их каналы, могут влиять на сердечный ритм и проводящую систему.

- *Christofer L Huang et al. Circulation. 2018; 138:1879-1896.*

Ивабрадин. Блокатор каналов If, по модифицированной (рекомендованной Хуангом) классификации – класс 0. Имеются показания класса IIa для лечения необоснованной синусовой тахикардии.

Ранолазин. Блокатор поздних натриевых каналов. Текущие показания – стабильная стенокардия, однако имеются данные о влиянии на желудочковую тахикардию. Потенциально новый класс антиаритмических препаратов ID. Уменьшает триггерные эффекты, вызванные ранней деполяризацией. В публикациях и отчетах подтверждаются положительные данные по снижению AFib и желудочковых аритмий у пациентов после повреждения миокарда и/или реваскуляризации. Возможно использование в сочетании с бета-адреноблокаторами.

- *J.Francis, Ch.Antzelevitch. Ranolazine as Antiarrhythmic Agent. BMJ Med. J. 2018; 6(2):58-64*
- *Jose F. Huizar et al. JACC 2019; 73:2328-2344*

#### Критика относительно публикаций в связи с неблагоприятными эффектами класса IC:

- The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991;324:781–788.
- The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol 1992;20:527–532
- The Propafenone Multicenter Study Group. Am J Cardiol 1996;78:430–434.

Все материалы являются данными 1990-1996 годов. Эта парадигма до сих пор не претерпела значительных изменений после некоторых рискованных клинических исследований. Во-вторых, эти исследования проводились на пациентах в то время, когда возможности инвазивной кардиологии и понимание лечения значительно отличались от сегодняшних.

В свою очередь, публикация о безопасном использовании класса IC появилась гораздо позже.

- Initiation and outcomes with Class Ic antiarrhythmic drug therapy. Indian Pacing Electrophysiol J 2018;18:68–72. Эффекты соталола.
- Friberg L. Ventricular arrhythmia and death among atrial fibrillation patients using anti-arrhythmic drugs. Am Heart J 2018;205:118–127.
- Freemantle N, Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalolol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. Europace 2011;13:329–345.
- Antiarrhythmic therapy and risk of death in patients with atrial fibrillation: a nationwide study. Europace 2009;11:886–891.

**Публикации по этацизину.**

- Rosenstraukh et al. Ethacizin: a new efficacious antiarrhythmic drug of the phenothiazine group. Am Heart J. 1986 Nov;112(5):932-9.
  - Satoh H, Ishii M, Hashimoto K. An electrophysiological comparison of a novel class Ic antiarrhythmic agent, NIK-244 (ethacizin) and flecainide in canine ventricular muscle. Br J Pharmacol 1989 Nov;98(3):827-32.
  - Sugiyama A, Motomura S, Hashimoto K. Comparison of cardiovascular effects of a novel class Ic antiarrhythmic agent, NIK-244, with those of flecainide in isolated canine heart preparations cross-circulated with a donor dog. 1991 May;56(1):1-12
- По сравнению с рекомендациями Европейского общества кардиологов от 2016 года в разделе фармакотерапии, посвященном антиаритмическим средствам, имеются некоторые существенные изменения.

**2016 год, класс рекомендаций Па. (этот нюанс нужно обдумать!).** Амiodарон более эффективен для предотвращения рецидивов AFib, чем другие ААП, однако внесердечное токсическое действие является обычным явлением и имеет тенденцию к увеличению с течением времени. По этой причине в первую очередь следует рассмотреть возможность использования других ААП.

**2020 год, класс рекомендации I. (убедительно доказанный факт).** Амiodарон рекомендован для использования с целью длительного контроля ритма у пациентов с AFib, включая пациентов с сердечной недостаточностью и значительно сниженной фракцией выброса левого желудочка. Однако из-за его внесердечной токсичности по возможности следует рассмотреть возможность использования других ААП.

**Более широкое применение класса IC** и его научное обоснование подтверждено в ранее опубликованных материалах, однако в 2018-2020 годах этот класс лекарственных средств, несомненно, получил более широкое распространение как с точки зрения безопасности, так и с точки зрения эффективности. Более того, по данным публикации Kirchof P. et al. August 29, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2019422 одновременно с публикацией европейских рекомендаций по AFib, в которой ранний контроль ритма показывает преимущества как с точки зрения значимых конечных целей, таких как инсульты, сердечно-сосудистая смертность и госпитализации, так и с точки зрения других результатов. А как же структурные изменения, спросит читатель? Если мы начинаем лечение раньше и более своевременно, структурные изменения не смогут развиваться так сильно. Различные профессиональные ассоциации по-разному трактуют и повреждения органов-мишеней, например, трактовка Канадского общества кардиологов намного более гибкая, чем трактовка в Америке, а также в Европе.

Таблица 6. Некоторые аспекты применения антиаритмических препаратов

Рассуждения	Критерии
Показания к применению ААП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Имеются ли у пациента симптомы?</b></li> <li>• Являются ли симптомы AFib достаточно серьезными согласно классификации симптомов EHRA, чтобы обосновать применение ААП?</li> <li>• Имеются ли сопутствующие клинические состояния, которые могут спровоцировать плохую переносимость AFib?</li> </ul>
Когда начинать применение ААП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Обычно не после первого эпизода AFib, но: это может изменить эффективность кардиоверсии, а также снизить риск возникновения осложнений AFib.</b></li> </ul>
Как выбрать ААП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Свести к минимуму проаритмические риски и токсическое повреждение органов.</b></li> <li>• Оценивают: отклонения электрокардиографической ЭКГ (продолжительность QRS, PR, QTc) и возможные изменения в результате воздействия ААП</li> <li>• влияние на функцию ЛЖ</li> <li>• важные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия (т.е. антиромботические препараты)</li> <li>• <b>Факторы риска развития проаритмии могут быть динамичными и изменяться с течением времени.</b></li> </ul>
Как минимизировать риск развития проаритмии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Провести оценку ЭКГ после лечения в соответствии с рекомендациями ESC 2020 года.</li> <li>• Периодически проводить оценку токсического воздействия на органы (амiodарон).</li> <li>• Долгосрочное холтеровское мониторирование и в отдельных случаях тесты с физической нагрузкой.</li> <li>• Избегать комбинаций ААП (кроме определенных комбинаций бета-адреноблокаторов с классом IC, блокаторы поздних Na каналов).</li> </ul>
Как подтвердить эффективность	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Оценивают развитие и частоту AFib в результате лечения (пациента просят отмечать эпизоды, их частоту и продолжительность, сравнить ситуацию до и после начала лечения).</b></li> </ul> <p>Если пациент уже принимал ААП и он был эффективным, но был отменен из-за проблем с переносимостью, рекомендуется выбрать другой ААП из того же класса (в ситуации Латвии, класс IC – этацизин или пропафенон, дронадарон или амiodарон).</p>
Различные дополнительные и вспомогательные вмешательства и гибридная терапия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>У пациентов с нарушениями атриовентрикулярной проводимости и/или дисфункцией синусового узла следует рассмотреть возможность имплантации кардиостимулятора, если терапия ААП считается необходимой и является достаточно эффективной.</b></li> <li>• Краткосрочная терапия ААП может предотвратить ранние рецидивы после абляции AFib, особенно в течение первых 3 месяцев («blanking period»).</li> </ul>

Остается вопрос, достаточно ли использования одних только антиаритмических средств? Следующая таблица может ответить на этот вопрос.

Таблица 7. Неантиаритмические фармакологические средства, обладающие непрямым антиаритмическим действием (непрямая антиаритмическая терапия)

Медикаменты	Комментарии
<b>ACEi, ARBs</b>	<p>Для пациентов с AFib характерна активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. ACEi и ARBs показали положительные результаты в предотвращении рецидивов AFib в доклинических исследованиях.</p> <p>В ретроспективных анализах и исследованиях, где AFib ранее определялась как вторичная цель исследования, ACEi/ARB показали способность предотвратить развитие и начало AFib у пациентов с дисфункцией левого желудочка, гипертрофией левого желудочка или артериальной гипертензией.</p> <p>ACEi и ARB превосходят другие антигипертензивные фармакологические средства для пациентов с AFib и поражением органов-мишеней вследствие артериальной гипертензии, но вопреки ожиданиям, ARB не снижают частоту встречаемости и прогрессирование AFib у пациентов, не имеющих структурного заболевания сердца, что не позволяет подтвердить роль ACEi или ARB во вторичной (после кардиоверсии) профилактике AFib. Следует отметить, что AFib является многофакторным заболеванием, и вышеупомянутые данные не должны препятствовать использованию ACEi или ARB у пациентов с AFib и различными структурными заболеваниями сердца.</p>
<b>MRAs</b>	<p>Альдостерон и его эффекты связаны с индуцируемостью ФП и продолжительностью эпизодов. Рандомизированные контролируемые исследования также показали, что антагонисты минеральных рецепторов снижают частоту впервые возникающей AFib у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной систолической функцией левого желудочка параллельно с клиническим воздействием на сердечно-сосудистые патологии.</p> <p>Положительный эффект MRA наблюдался у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной функцией левого желудочка [HFpEF] независимо от исходной формы AFib. В настоящее время не имеется обширного объема обоснованных данных о сравнительной эффективности, однако подтверждена эффективность MRA в снижении риска возникновения факторов, способствующих развитию AFib. Поскольку AFib является критерием клинического состояния хронической сердечной недостаточности и возможным осложнением (и наоборот!), положительный антиаритмический эффект может быть получен косвенно за счет улучшения клинических параметров сердечной недостаточности. Недавний метаанализ показал, что MRA значительно снижает развитие и частоту рецидивов ФП, но не оказывает значительного влияния на послеоперационную AFib.</p>
<b>Бета-адреноблокаторы</b>	<p>Несколько небольших исследований показали более низкую частоту рецидивов AFib при применении бета-адреноблокаторов с относительно сходной эффективностью, что и соталол. Однако большинство данных свидетельствует о том, что изолированная роль бета-адреноблокаторов в профилактике ФП переоценивается. Клинически этот эффект представляет собой снижение интенсивности симптоматики AFib вплоть до бессимптомной или «тихой» AFib. Бета-адреноблокаторы могут отлично дополнять эффекты антиаритмических средств, особенно класса IC, а при контроле частоты бета-адреноблокаторы являются препаратами первого выбора.</p>
<b>Статины</b>	<p>Статины обладают потенциальным непрямым антиаритмическим действием, поскольку роль воспаления при AFib окончательно подтверждена. В то же время в точно спланированных и оформленных рандомизированных исследованиях не получено доказательств влияния статинов на уменьшение количества рецидивов AFib. Канадское исследование AFib как потенциальную специфическую группу выделяет взаимодействие бета-адреноблокаторов и статинов у пациентов с выраженной ишемической болезнью сердца.</p>

ААП = антиаритмические препараты; ACEi = angiotensin converting enzyme inhibitor; AFib = фибрилляция предсердий; ARB = angiotensin receptor blocker; HFrEF = HF with reduced ejection fraction; HFpEF = HF with preserved ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist;

#### Обоснования для применения не прямых антиаритмических средств

- Goette A, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2000;35:1669–1677.
- Thanigaimani S, et al. Molecular mechanisms of atrial fibrosis: implications for the clinic. Expert Rev Cardiovasc Ther 2017;15:247–256.
- Swedberg K, et al; EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. J Am Coll Cardiol 2012;59:1598–1603.
- Reil JC, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. Eur Heart J 2012;33:2098–2108.

Почему эти препараты обладают непрямым антиаритмическим действием? Ответ прост: фармакотерапия, воздействующая на нейрогормональную систему, одновременно изменяет субстрат AFib, снижая вероятность возникновения благоприятной для аритмии среды. Возникают некоторые мысли: если препараты, влияющие на нейрогормональную систему, способны влиять на субстрат AFib, как насчет применения группы SGLT-2? Не менее актуален вопрос о действии не-прилизина и его ингибировании.

**В качестве заключения:**

Антиаритмические препараты не являются универсальными солдатами, но они оказывают существенное влияние на элиминацию приступов AFib и уменьшение частоты рецидивов.

При выборе каждого конкретного антиаритмического средства для каждого конкретного пациента всегда необходимо учитывать соизмеримость клинических преимуществ.

Непрямые антиаритмические эффекты – не миф.

Автор не претендует на отображение «единственной и неопровержимой истины»; данная и последующие статьи цикла задумывались как своего рода «шпаргалка», в которую можно подсмотреть, если что-то не ясно или немного забылось. В любом случае – при использовании антиаритмических средств в первую очередь следует учитывать безопасность и эффективность в долгосрочной перспективе.

**Список литературы:**

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ 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). *European Heart Journal*; 2020 (00): 1-125. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016; 388 (10046): 829-840. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31277-6.
- Chung MK, Refaat M, Shen WK, Kutyla V, Cha YM et al. Atrial Fibrillation: JACC Council Perspectives. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75 (14): 1689-1713. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.025.
- Gutierrez C, Blanchard DG. Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation. *American Family Physician* 2016; 94 (6): 442-452.
- Kirchhof P. The Future of Atrial Fibrillation Management: Integrated Care and Stratified Therapy. *Lancet* 2017; 390 (10105), 1873-1887. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31072-3.
- Rosenstraukh et al. Ethacizin: a new efficacious antiarrhythmic drug of the phenothiazine group. *Am Heart J*. 1986 Nov;112(5):932-9.
- Satoh H, Ishii M, Hashimoto K. An electrophysiological comparison of a novel class Ic antiarrhythmic agent, NIK-244 (ethacizin) and flecainide in canine ventricular muscle. *Br J Pharmacol* 1989 Nov;98(3):827-32.
- Sugiyama A, Motomura S, Hashimoto K. Comparison of cardiovascular effects of a novel class Ic antiarrhythmic agent, NIK-244, with those of flecainide in isolated canine heart preparations cross-circulated with a donor dog. 1991 May;56(1):1-12
- Friberg L. Ventricular arrhythmia and death among atrial fibrillation patients using anti-arrhythmic drugs. *Am Heart J* 2018;205:118–127.
- Freemantle N, Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:329–345.
- Antiarrhythmic therapy and risk of death in patients with atrial fibrillation: a nationwide study. *Europace* 2009;11:886–891
- Goette A, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1669–1677
- Thanigaimani S, et al. Molecular mechanisms of atrial fibrosis: implications for the clinic. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017;15:247–256
- Swedberg K, et al; EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1598–1603.
- Reil JC, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2098–2108.
- J.Francis, Ch. Antzelevitch. Ranolazine as Antiarrhythmic Agent. *BMH Med. J.* 2018; 6(2):58-64
- Jose F. Huizar et al. *JACC* 2019;73:2328-2344
- Christofer L Huang et al. *Circulation*. 2018;138:1879–1896.
- Brandes A, Crijns HJGM, Rienstra M, Kirchhof P, Grove EL et al. Cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter revisited: current evidence and practical guidance for a common procedure. *Europace* 2020; euaa057. doi: 10.1093/europace/euaa057.
- Dahya V, Taigen TL. Pharmacologic and Nonpharmacologic Management of Atrial Fibrillation. *Medical Clinics of North America* 2019; 103 (5): 835-846. doi: 10.1016/j.mcna.2019.04.004.
- Schilling RJ. Cardioversion of atrial fibrillation: the use of antiarrhythmic drugs. *Heart* 2010; 96: 333-338. doi: 10.1136/hrt.2008.155812.
- Singla S, Karam P, Deshmukh AJ, Mehta J, Paydak H. Review of Contemporary Antiarrhythmic Drug Therapy for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2012; 17 (1): 12-20. doi: 10.1177/1074248410397195.
- Lip GYH, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A et al. Atrial Fibrillation. *Nature Reviews Disease Primers* 2016; 2: 16016. doi: 10.1038/nrdp.2016.16.
- Valembos L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmi, J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 9 (9): CD005049. doi: 10.1002/14651858.CD005049.pub5.
- Ecker V, Knoery C, Rushworth G, Rudd I, Ortner A et al. A Review of Factors Associated With Maintenance of Sinus Rhythm After Elective Electrical Cardioversion for Atrial Fibrillation. *Clinical Cardiology* 2018; 41 (6): 862-870. doi: 10.1002/clc.22931.

26. Falsetti L, Viticchi G, Tarquinio N, Silvestrini M, Capeci W et al. CHA2DS2-VASc in the prediction of early atrial fibrillation relapses after electrical or pharmacological cardioversion. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)* 2014; 15 (8): 636-641. doi: 10.2459/JCM.000000000000139.
27. Vitali F, Serenelli M, Airaksinen J, Pavasini R, Tomaszuk-Kazberuk A. CHA2DS2-VASc Score Predicts Atrial Fibrillation Recurrence After Cardioversion: Systematic Review and Individual Patient Pooled Meta-Analysis. *Clinical Cardiology* 2019; 42 (3): 358-364. doi: 10.1002/clc.23147.
28. Begg GA, Holden AV, Lip GYH, Plein S, Tayebjee MH. Assessment of atrial fibrosis for the rhythm control of atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 2016; 220: 155-161. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.144.
29. Thomas DE, Yousef Z, Anderson RA. Novel Pharmacological Interventions to Maintain Sinus Rhythm after DC Cardioversion. *ISRN Cardiology* 2011; 2011: 176834. doi: 10.5402/2011/176834.
30. Lei M, Wu L, Terrar DA, Huang CL-H. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. *Circulation* 2018; 138: 1879-1896. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035455.
31. Alexandre J, Dolladille C, Douesnel L, Font J, Dabrowski R. Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on Atrial Fibrillation Occurrence: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression to Identify Modifying Factors. *Journal of the American Heart Association* 2019; 8 (22): e013267. doi: 10.1161/JAHA.119.013267.
32. Nair GM, Nery PB, Redpath CJ, Birnie DH. The Role Of Renin Angiotensin System In Atrial Fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation* 2014; 6 (6): 972. doi: 10.4022/jafb.972.
33. Neuberger H-R, Mewis C, van Veldhuisen DJ, Schotten U, van Gelder IC et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *European Heart Journal* 2007; 28 (21): 2568-2577. doi: 10.1093/eurheartj/ehm341.
34. Gonna H, Gallagher MM. The Efficacy and Tolerability of Commonly Used Agents to Prevent Recurrence of Atrial Fibrillation After Successful Cardioversion. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2014; 14 (4): 241-251. doi: 10.1007/s40256-014-0064-5.
35. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace* 2011; 13: 610-625. doi: 10.1093/europace/eur023.
36. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of Atrial Fibrillation by Renin-Angiotensin System Inhibition. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(21): 2299-2307. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.043.
37. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016; 37 (38): 2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
38. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2018; 39: 1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
39. Ferrari R, Bertini M, Blomstrom-Lundqvist C, Dobrev D, Kirchhof P. An update on atrial fibrillation in 2014: From pathophysiology to treatment. *International Journal of Cardiology* 2016; 203: 22-29. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.089.
40. Calvo D, Filgueiras-Rama D, Jalife J. Mechanisms and Drug Development in Atrial Fibrillation. *Pharmacological Reviews* 2018; 70 (3): 505-525. doi: 10.1124/pr.117.014183.
41. De Jong AM, Maass AH, Oberdorf-Maass SU, Van Veldhuisen DJ, Van Gilst WH, Van Gelder IC. Mechanisms of Atrial Structural Changes Caused by Stretch Occurring Before and During Early Atrial Fibrillation. *Cardiovascular Research* 2011; 89 (4): 754-765. doi: 10.1093/cvr/cvq357.
42. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2017; 3 (5): 425-435. doi: 10.1016/j.jacep.2017.03.002.
43. Hu Y-F, Chen Y-J, Lin Y-J, Chen SA. Inflammation and the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12 (4): 230-243. doi: 10.1038/nrcardio.2015.2.
44. Wijesurendra R.S.; Casadei, B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart* 2019; 105 (24): 1860-1867. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314267.
45. Iwasaki Y-K, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial Fibrillation Pathophysiology: Implications for Management. *Review Circulation* 2011; 124 (20): 2264-2274. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893.
46. Rajagopalan B, Curtis AB. Contemporary Approach to Electrical and Pharmacological Cardioversion of Atrial Fibrillation. *Postgraduate Medical Journal* 2012; 124 (6): 26-35. doi: 10.3810/pgm.2012.11.2610.
47. Gwag HB, Chun KJ, Hwang JK, Park S-J, Kim JS et al. Which Antiarrhythmic Drug to Choose After Electrical Cardioversion: A Study on Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients. *PLoS One* 2018; 13 (5): e0197352. doi: 10.1371/journal.pone.0197352.
48. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace* 2018; 20 (5): 731-732an. doi: 10.1093/europace/eux373.
49. Sardar MR, Saeed W, Kowey PR. Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation. *Heart Failure Clinics* 2016; 12 (2): 205-221. doi: 10.1016/j.hfc.2015.08.017.
50. Abu-El-Haija B, Giudici MC. Predictors of Long-term Maintenance of Normal Sinus Rhythm After Successful Electrical Cardioversion. *Clinical Cardiology* 2014; 37 (6): 381-385. doi: 10.1002/clc.22276.
51. Sanders P, Elliott AD, Linz D. Upstream Targets to Treat Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70 (23): 2906-2908. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.043.

*Репринт статъи из журнала «Latvijas arsts», опубликовано (октябрь 2020)*

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

# Этацизин®

### Торговое название

Этацизин®

### Международное непатентованное название

Этацизин

### Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 50 мг

### Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – этацизин 50 мг, вспомогательные вещества:

ядро: крахмал картофельный, сахароза, метилцеллюлоза, кальция стеарат, оболочка: сахароза, повидон, красители хинолиновый желтый (Е 104) и желтый «солнечный закат» (Е 110), кальция карбонат, магния карбонат основной, титана диоксид (Е 171), кремния диоксид коллоидный, карнаубский воск.

### Описание

Таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета, круглой двояковыпуклой формы. На поперечном разрезе видны ядро почти белого цвета и оболочка.

### Фармакотерапевтическая группа

Сердечно-сосудистая. Препараты для лечения заболеваний сердца. Антиаритмические препараты I и III класса. Антиаритмические препараты 1с класса. Этацизин Код АТХ С01ВС09

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и определяется в крови через 30-60 минут. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2,5 часа. Биодоступность – 40 %. С белками плазмы крови связывается 90 %. Период полувыведения составляет 2,5 часа. Параметры фармакокинетики Этацизина подвержены значительным индивидуальным колебаниям. Этацизин интенсивно метаболизируется при «первичном прохождении» через печень. Некоторые из образующихся метаболитов имеют антиаритмическую активность. Из организма выводится с мочой в виде метаболитов.

Неподтверждена кумуляция Этацизина после длительного применения.

#### Фармакодинамика

Этацизин – антиаритмическое средство класса Ic. Обладает выраженным и длительным антиаритмическим действием. Угнетает скорость нарастания фронта потенциала действия, не изменяет потенциал покоя. Влияет преимущественно на натриевые каналы (как на внешней, так и на внутренней поверхности клеточной мембраны), уменьшает амплитуду и замедляет процессы инактивации и реактивации быстрого натриевого потока. Блокирует вход ионов кальция по медленным каналам мембраны. Удлиняет продолжительность рефрактерного пери-

ода предсердий и атриовентрикулярного (AV) узла. Замедляет скорость нарастания потенциала действия в предсердных и желудочковых волокнах, волокнах Пуркинье и дополнительных путях проведения возбуждения по AV-узлу и пучку Кента. Угнетает синоатриальное проведение, особенно при синдроме слабости синусового узла, расширяет комплекс QRS на электрокардиограмме, поскольку замедляет проводимость по миокарду желудочков (в системе Гиса-Пуркинье). Оказывает отрицательное инотропное действие, обладает местноанестезирующей и спазмолитической активностью. Этацизин не изменяет частоту сердечных сокращений при кратковременном применении и снижает при длительном. Этацизин проходит через плацентарный барьер, проникает в грудное молоко.

### Показания к применению

- желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия
- желудочковая и наджелудочковая тахикардия
- мерцание и трепетание предсердий

Применять строго по назначению врача во избежание осложнений.

### Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи. Обычно доза составляет 50 мг 2-3 раза в день. При недостаточном клиническом эффекте дозу увеличивают (под обязательным контролем электрокардиограммы – ЭКГ) до 50 мг 4 раза в сутки (200 мг) или 100 мг 3 раза в сутки (300 мг).

По достижении стойкого антиаритмического эффекта проводят поддерживающую терапию в индивидуально подобранных минимальных эффективных дозах.

Максимальная разовая доза – 100 мг.

Максимальная суточная доза – 300 мг.

Продолжительность курса лечения определяет лечащий врач.

Некоторым пациентам для достижения стабильного антиаритмического эффекта рекомендуется Этацизин в составе комбинированной терапии с бета-адреноблокатором.

**Пациентам пожилого возраста** следует соблюдать осторожность, необходимо снижать начальную дозу и осторожно увеличивать дозу.

**Детям до 18 лет** применение противопоказано, так как отсутствуют достаточные данные о безопасности и эффективности применения.

**Пациентам с нарушениями функций печени** при длительном лечении следует соблюдать осторожность, так как возможно гепатотоксическое действие (при тяжелых нарушениях функций печени применение противопоказано).

Если вовремя не была принята очередная доза, прием препарата продолжают в обычном режиме, не увеличивая дозу. При необходимости проконсультироваться с врачом.

### Побочные действия

Частота побочных действий по системе классификации MedDRA (Медицинский словарь терминологии регламентарной деятельности):

Очень частые –  $\geq 1/10$

Частые –  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$

Не частые –  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$

Редкие –  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$

Очень редкие –  $< 1/10\ 000$ , в том числе в отдельных случаях

*\*Недостаточное количество наблюдений для определения частоты встречаемости.*

Проявление побочных действий более вероятно при применении высоких доз препарата.

Часто

- головокружение
- нарушение равновесия
- нарушение аккомодации (в начале лечения)

Редко

- AV блокада
- нарушения внутрижелудочковой проводимости
- снижение сократительной способности миокарда
- головная боль
- тошнота
- боль в эпигастрии

Очень редко

- аритмогенное действие с риском внезапной смерти
- изменения в ЭКГ: удлинение интервала PQ, расширение зубца P и комплекса QRS

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к этацизину или вспомогательным веществам
- структурные повреждения сердца (в том числе острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда и на протяжении 3 месяцев после острого инфаркта миокарда, выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка, выраженная дилатация полостей сердца).

- выраженные нарушения проводимости (в т.ч. синоатриальная блокада II степени или другие случаи sinus arrest, атриовентрикулярная блокада II и III степени при отсутствии искусственного водителя ритма), нарушение внутрижелудочковой проводимости (полная блокада ножек пучка Гиса).

- выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка
- наличие постинфарктного кардиосклероза
- кардиогенный шок
- выраженная артериальная гипотензия
- тяжелая форма сердечной недостаточности III-IV стадии по классификации NYHA, снижение фракции выброса левого желудочка (данные эхокардиографии),

*\*Недостаточное количество наблюдений для определения частоты встречаемости*

- тяжелые нарушения функций печени и/или почек
- беременность, период кормления грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- одновременное применение других антиаритмических средств класса Ic
- одновременное применение антиаритмических средств класса Ia
- одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (MAO)
- любые формы нарушения ритма сердца в сочетании с блокадами проведения по системе Гиса – волокнам Пуркинье.

С особой осторожностью – при синдроме слабости синусового узла, брадикардии, AV блокаде I степени, ишемической болезни сердца, тяжелых нарушениях периферического кровообращения, хронической сердечной недостаточности I функционального класса, закрытоугольной форме глаукомы, доброкачественной гипертрофии предстательной железы, кардиомегалии (т.к. повышается риск развития аритмогенного действия), нарушении электролитного баланса (гипокалиемии, гипомagneмии, печеночной/почечной недостаточности).

#### Лекарственные взаимодействия

Противопоказано одновременное применение с антиаритмическими средствами класса Ic (морацизин, энкаинид, флекаинид, доркаимид, пропafenон) и Ia класса (хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин).

Этацизин не следует назначать одновременно с ингибиторами MAO.

Комбинация β-адреноблокаторов с этацизином усиливает антиаритмический эффект, в особенности по отношению к аритмии, провоцируемой физической нагрузкой или стрессом. Такая комбинация позволяет использовать антиаритмический препарат в невысоких дозах, что снижает частоту его побочного действия. Эта комбинация показана для лечения и профилактики пароксизмальных тахикардий, включая желудочковые.

При сочетании применении этацизина и дигоксина усиливается антиаритмическое действие препаратов и улучшается сократительная способность миокарда. При их совместном применении возможны тошнота, снижение аппетита, что связано с повышением концентрации дигоксина в сыворотке крови. В этих случаях требуется снизить дозу дигоксина.

#### Особые указания

##### Меры предосторожности

Этацизин имеет малую терапевтическую широту, поэтому легко может возникнуть тяжелая интоксикация (особенно при одновременном применении других антиаритмических средств).

Лечение аритмии, вызванной инфарктом миокарда, с осторожностью можно начинать не раньше, чем через 3 месяца после развития инфаркта миокарда при условии тщательного контроля за клиническим состоянием пациента.

С особой осторожностью, следя за при-

нимаемой дозой, назначать при синдроме слабости синусового узла, AV блокаде I степени, неполной блокаде ножек пучка Гиса, тяжелых нарушениях периферического кровообращения, закрытоугольной глаукоме, доброкачественной гипертрофии предстательной железы, кардиомегалии (повышается риск развития аритмогенного действия), нарушении электролитного баланса (гипокалиемии, гиперкалиемии, гипомagneмии), а также пациентам с электрокардиостимулятором (риск развития аритмии).

Пациентам с синдромом слабости синусового узла, особенно если препарат назначается впервые, обязателен контроль ЭКГ (комплекс QRS) через 2-3 дня после назначения этацизина.

Так же, как и другие антиаритмические средства, Этацизин может действовать аритмогенно, поэтому при назначении Этацизина следует:

- 1) строго учитывать противопоказания к применению препарата
- 2) заранее выявить и устранить гипокалиемию
- 3) лечение предпочтительно начинать в стационаре. После приема первой дозы и повторных доз на 3-5 день лечения для учета динамики следует провести контроль ЭКГ или мониторинг сердечной деятельности
- 4) немедленно прекратить лечение при учащении эктопических желудочковых комплексов, появлении блокад или брадикардии, при расширении желудочковых комплексов (QRS) более чем на 25 %, уменьшении их амплитуды, продолжительности зубца P на ЭКГ более 0,12 сек или интервала QT >500 мс.

С осторожностью применять препарат при интервале QT >400 мс.

Аритмогенное действие не зависит непосредственно от дозы. Для снижения риска аритмогенного действия рекомендуется одновременное применение Этацизина и бета-адреноблокатора в малых дозах.

С осторожностью назначать при заболеваниях печени, так как Этацизин может оказывать гепатотоксическое действие.

Во время лечения необходимо регулярно контролировать состояние пациента и функцию сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, артериальное давление, эхокардиография).

В состав таблеток входит сахароза (сахар). Препарат не следует применять пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы, мальабсорбцией глюкозы/галактозы или дефицитом сахаразы/изомальтазы.

В составе оболочки таблетки имеется краситель солнечный закат желтый, который может вызвать аллергическую реакцию.

Во время лечения нельзя употреблять алкоголь.

Этацизин проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.*

Применение препарата в отдельных случаях может вызвать головокружение, на-

рушение зрения. В этих случаях следует избегать управления транспортными средствами и обслуживания потенциально опасных механизмов.

#### Передозировка

**Симптомы:** удлинение интервалов PR и расширение комплекса QRS, увеличение амплитуды зубцов T, брадикардия, синотриальная и AV блокада, асистолия, пароксизмы полиморфной и мономорфной желудочковой тахикардии, снижение сократимости миокарда, стойкое снижение артериального давления, головокружение, затуманенность зрения, головная боль, желудочно-кишечные расстройства.

**Лечение:** промывание желудка и симптоматическое лечение. За состоянием пациента необходимо тщательно следить, контролировать кровяное давление и показатели ЭКГ (наблюдение следует вести не менее чем 6 часов, пока исчезают изменения на ЭКГ). Для лечения желудочковой тахикардии не использовать антиаритмические средства Ia и Ic классов; натрия гидрокарбонат способен устранить расширение комплекса QRS, брадикардию и артериальную гипотензию.

#### Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

#### Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### Срок хранения

3 года

Не применять после истечения срока годности.

#### Условия отпуска из аптек

По рецепту

#### Производитель

АО "Олайнфарм".

Адрес: ул. Рупницу 5, Олайне, LV-2114, Латвия.

#### Владелец регистрационного удостоверения

АО "Олайнфарм".

**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:**

050009 г. Алматы,  
пр. Абая 151/115, офис 807  
Телефон /факс 007 727 333 46 52,  
E-mail: [olainfarm.instr@mail.ru](mailto:olainfarm.instr@mail.ru)

## Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина: есть ли основания говорить о равенстве двух классов препаратов с позиций доказательной медицины



**С.Ю. Марцевич** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, г. Москва

Оценивает результаты основных крупных контролируемых исследований, доказавших влияние ингибиторов АПФ (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) на исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Приводит данные последних метаанализов, сравнивающих влияние иАПФ и АРА на прогноз жизни больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Делает заключение о более доказанной эффективности иАПФ в сравнении с АРА.

**Ключевые слова:** ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, отдаленные результаты лечения.

S.Yu. Martsevich

State Research Centre for Preventive Medicine, Moscow

**Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: is there a reason to consider an equivalence of two drug classes from the evidence based medicine standpoint**

The results of the main large controlled trials that had proven effect of ACE inhibitors (ACEi) and angiotensin receptor blockers (ARB) on cardiovascular diseases outcomes are evaluated. Data of the recent meta-analyses comparing ACEi and ARB effects on the life prognosis in patients of the high cardiovascular risk are presented. Better validity of ACEi efficacy versus this of ARB is concluded.

**Keywords:** angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, long-term outcomes.

### Введение

Проблема оптимального выбора лекарства для конкретного больного не одну сотню лет стоит перед практическим врачом. Правда, с годами набор лекарств, из которых приходится выбирать, существенно меняется. Взглянув, например, на список лекарств (достаточно обширный), предлагавшийся для лечения артериальной гипертензии (АГ) менее 100 лет тому назад [1], мы не найдем в нем ни одного препарата, использующегося в настоящее время.

Внедрение методов объективной оценки эффективности лекарственных препаратов, базирующихся на результатах современных

контролируемых исследований, предоставило возможность делать выбор лекарства максимально научно обоснованным. Позиции доказательной медицины в вопросе выбора лекарственного препарата в силу ряда причин оказались особенно сильны в кардиологии. Как известно, основным источником знаний в области доказательной медицины в кардиологии являются так называемые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), именно они лежат в основе современных клинических рекомендаций, в конечном счете призванных определять деятельность практического врача.

К сожалению, несмотря на отмеченную выше возможность делать выбор лекарства в кардиологии максимально объективизированным, именно в этом вопросе мы часто встречаемся с обратным, убеждаясь, что принцип доказательности далеко не всегда является определяющим. В этой публикации мы попытаемся остановиться на проблеме объективного выбора лекарства на примере двух хорошо известных классов лекарственных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА). Данные группы препаратов достаточно схожи между собой по

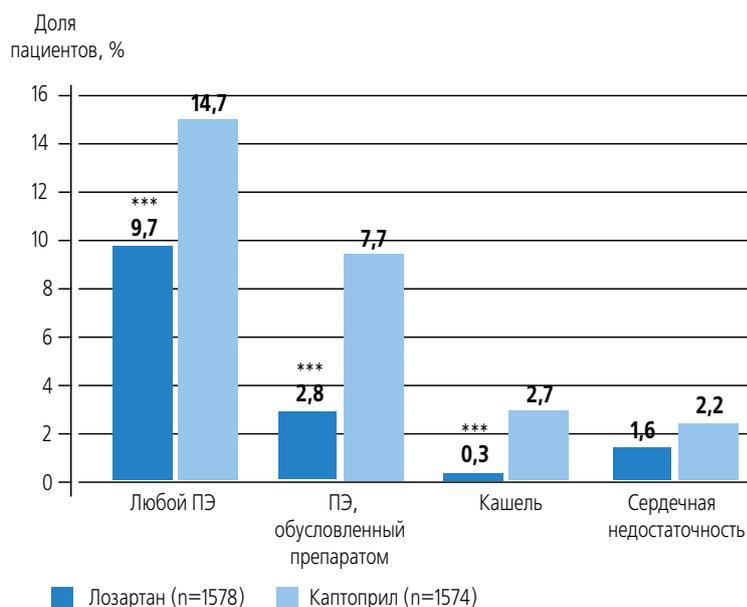
механизму действия и клинической эффективности, что, собственно, и определяет остроту проблемы: какому из этих классов отдать предпочтение, назначая лекарство конкретному больному? Ответственность врача в вопросе выбора препарата становится особенно очевидной в тех случаях, когда речь идет о лекарствах, способных повлиять на исход заболевания. Учитывая, что любой выбор в пользу того или иного препарата затрагивает не только интересы больного, но и финансовое благополучие выпускающей лекарство фармацевтической компании, становится понятным, почему дискуссии о выборе лекарства часто принимают такую остроту и, без преувеличения, приобретают политический оттенок.

Прежде, чем перейти к сравнению этих двух классов препаратов, кратко опишем историю их изучения и те основные факты, которые ложатся в основу доказательств эффективности этих препаратов.

### Ингибиторы АПФ – история изучения и основные свойства

ИАПФ появились в конце 70-х гг. XX века. Они стали первой группой препаратов, способных воздействовать на ренин-ангиотензиновую систему, а, следовательно, потенциально способных вмешиваться в патогенез целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Первоначально основная роль им отводилась в лечении АГ, однако вскоре стало понятно, что реальные возможности этих препаратов значительно шире. С иАПФ был проведен целый ряд крупных РКИ, многие из которых до сих пор рассматриваются как классика доказательной медицины (CONSENSUS, SOLVD) [2, 3]. ИАПФ стали первыми препаратами, отчетливо продемонстрировавшими способность снижать самый важный для клинициста показатель – общую смертность одной из наиболее тяжелой группы больных – с хронической сердечной недостаточностью.

Практически сразу же вслед за этим была проведена серия РКИ,



Умершие пациенты исключены из группы всех побочных эффектов и побочных эффектов, связанных с препаратом. \*\*\* $p \leq 0,001$  по сравнению с противоположной группой.

**Рисунок 1.** Сравнение побочных эффектов (ПЭ) АРА (лозартана) и иАПФ (каптоприла) по данным исследования ELITE-2 [по 15]

доказавших не менее важный факт: иАПФ существенно снижали смертность больных, перенесших острый инфаркт миокарда. В исследованиях SAVE (использовали каптоприл) [4], AIRE (рамиприл) [5] и TRACE (трандолаприл) [6] было четко продемонстрировано, что иАПФ в сравнении с плацебо статистически значимо снижали общую смертность больных острым инфарктом миокарда, который осложнялся сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка. Результаты этих исследований отражены в табл. 1.

Следующим шагом была попытка доказать, что иАПФ способны улучшать прогноз жизни больных на более ранних этапах сердечно-сосудистого континуума. В исследовании HOPE было показано, что добавление иАПФ рамиприла к терапии достаточно широкого круга больных с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом, имевшими высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, приводило к достоверному снижению вероятности появления первичной конечной точки: смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда,

мозгового инсульта [7]. Это исследование стало эталоном демонстрации возможности улучшения прогноза жизни больных, не имевших явных признаков сердечной недостаточности или АГ с помощью иАПФ. В исследовании HOPE был проведен ряд дополнительных анализов в различных подгруппах больных (так называемые подисследования), а также оценено влияние рамиприла на вторичные конечные точки. Так, в исследовании MICRO-HOPE было продемонстрировано, что назначение рамиприла значимо снижало частоту макро- и микроваскулярных осложнений у больных сахарным диабетом. При оценке влияния рамиприла на вероятность возникновения инсульта или транзиторной ишемической атаки (вторичная конечная точка) было показано достоверное снижение вероятности этих осложнений у больных, получивших рамиприл [8].

В исследовании EUROPA было доказано, что добавление иАПФ периндоприла к стандартной терапии пациентов со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца существенно снижало вероятность сердечно-сосудистой смер-

ти, инфаркта миокарда, остановки сердца [9]. Не все исследования с иАПФ, однако, повторили этот результат: в исследованиях QUIET (квинаприл) [10] и PEACE (трандолаприл) [11] добавление этих иАПФ к стандартной терапии не повлияло на риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Весьма важные для практики результаты были получены в исследовании PROGRESS [12]. В нем было показано, что периндоприл (в комбинации с диуретиком индапамидом) достоверно снижал вероятность повторного инсульта у больных, ранее перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

В исследовании ADVANCE было продемонстрировано, что добавление к терапии фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом больных с сахарным

диабетом 2-го типа (как с повышенным, так и с нормальным артериальным давлением) способствовало достоверному снижению микро- и макрососудистых осложнений заболевания [13].

**Антагонисты рецепторов ангиотензина: доказательства эффективности**

Чуть более чем через 10 лет после появления иАПФ были созданы АРА. Многие полагали, что эти препараты вследствие особенности механизма действия (более полное блокирование ангиотензина) будут иметь вполне конкретные преимущества перед ингибиторами АПФ и заменят их. Первые небольшие исследования, действительно, дали очень обнадеживающие результаты [14], что позволило ряду

специалистов бодро заявить о том, что АРА вскоре вытеснят иАПФ.

Поскольку ингибиторы АПФ доказали свое действие раньше, чем АРА, именно первые стали стандартом лечения, вторым же приходилось постоянно доказывать если не преимущества перед ними, то хотя бы равенство с ними путем прямых сравнительных исследований. Был и другой вариант доказательства ценности АРА: продемонстрировать их благоприятную роль там, где иАПФ еще не успели изучить.

**Прямые сравнения ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина**

Если брать прямые сравнительные РКИ иАПФ и АРА, то все они закончились не в пользу послед-

Таблица 1. Основные РКИ, доказавшие способность иАПФ влиять на прогноз жизни больных после перенесенного инфаркта миокарда

Характеристика	SAVE (n=2231) [4]	AIRE (n=6090) [5]	TRACE (n=1749) [6]
Препарат	Каптоприл	Рамиприл	Трандолаприл
Максимальная доза	50 мг × 3 р./д.	5 мг × 2 р./д.	4 мг в день
Время после ОИМ	3–16 дней	3–10 дней	<7 дней
Больные	ФВ<40%, без СН	Клиника СН (IV класс)	ФВ<35%
Длительность наблюдения	42 мес.	15 мес.	2,0–4,1 года
Первичная конечная точка	Общая смертность	Общая смертность	Общая смертность
Основные результаты	Снижение на 19%; p=0,014	Снижение на 27%; ОР=0,73; p=0,002	Снижение на 22%, ОР=0,78; p=0,001

ФВ – фракция выброса; СН – сердечная недостаточность; ОР – относительный риск.

Таблица 2. Основные крупные контролируемые исследования по прямому сравнению иАПФ и АРА

Исследование	Препараты	Больные	Срок наблюдения	Первичная конечная точка	Результат сравнения по влиянию на первичную конечную точку
ELITE-2 (n=3152)	Каптоприл/ лозартан	ХСН	555 дней	Общая смертность	Нет различий
VALIANT (n=14 703)	Каптоприл/ валсартан	ОИМ+СН	24,7 мес.	Общая смертность	Нет различий
OPTIMAAL (n=5477)	Каптоприл/ лозартан	ОИМ+СН	2,7 лет	Общая смертность	Нет различий, тенденция к более высокой смертности при приеме лозартана
ONTARGET (n=25 260)	Рамиприл/ телмисартан	СС заболевания или СД	56 мес.	СС смерть + ИМ + МИ + госпитализации по поводу СН	Нет различий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОИМ – острый инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; МИ – мозговой инсульт; СС – сердечно-сосудистый.

Таблица 3. Сравнение побочных эффектов АРА (валсартана) и VALUE [18] иАПФ (каптоприла) по данным исследования

Побочный эффект	Потребовавший снижения дозы		Потребовавший отмены препарата	
	Валсартан	Каптоприл	Валсартан	Каптоприл
Гипотония, %	15,1	18,2	1,4	0,8
Гиперкалиемия, %	1,3	0,9	0,1	0,1
Кашель, %	0,7	1,3	0,3	0,8
Ангионевротический отек, %	0,2	0,5	0,2	0,3
Любое побочное действие, %	29,4	28,4	5,8	7,7

них. У больных с хронической сердечной недостаточностью исследование ELITE II (3152 больных) не выявило никаких различий между каптоприлом и лозартаном во влиянии на общую смертность больных (которая в этом исследовании была первичной конечной точкой) [15]. Не оправдались надежды доказать преимущества АРА перед иАПФ и у больных, перенесших острый инфаркт миокарда: два крупных РКИ, проводившихся у больных, перенесших инфаркт миокарда, – OPTIMAAL (сравнивали каптоприл и лозартан) [16, 17] и VALIANT (сравнивали каптоприл и валсартан) [18], не продемонстрировали никаких преимуществ во влиянии на показатели смертности АРА перед иАПФ.

Наконец, в крупнейшем исследовании ONTARGET (более 25 000 больных) напрямую сравнивали телмисартан (АРА) и рамиприл (иАПФ) в способности предупреждать вероятность сердечно-сосудистых осложнений у больных высокого риска (практически таких же, каких включали в исследование HOPE). Вероятность возникновения первичной конечной точки (смерти от сердечно-сосудистого заболевания, развития нефатальных инфаркта миокарда или мозгового инсульта, госпитализации по поводу сердечной недостаточности) оказалась сопоставимой для рамиприла и телмисартана (16,46% и 16,66%, соответственно), что позволило с высокой степенью достоверности утверждать об отсутствии превосходства телмисартана над рамиприлом [19]. Результаты прямых сравнительных РКИ иАПФ и АРА представлены в табл. 2.

Достоинство упоминания и исследование TRANSCEND (хотя в нем не было прямого сравнения иАПФ и АРА), в которое включали больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (всего 5926 человек), не переносящих прием ингибиторов АПФ (рамиприла) и не вошедших по этой причине в исследование ONTARGET. Всем этим больным, получавшим современную медикаментозную терапию, добавляли либо телмисартан, либо плацебо. Наблюдение за больными продолжалось в среднем в течение 56 мес. Частота достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности) оказалась одинаковой в основной и контрольной группах, иными словами, по данным этого исследования телмисартан по своему эффекту вообще не отличался от плацебо [20].

#### Косвенные сравнения ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина

В ряде исследований была изучена эффективность АРА у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Назначение кандесартана в исследовании CHARM Alternative (проводилось у 2028 больных ХСН II–IV функционального класса с фракцией выброса менее 40%, плохо переносящих ингибиторы АПФ) достоверно уменьшило вероятность достижения первичной конечной точки – смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации [21]. Следует отметить, что в

РКИ с иАПФ у таких же больных (см. выше) было доказано их влияние на значительно более жесткую конечную точку – общую смертность. Поэтому данное исследование не дает нам права даже уравнять АРА с иАПФ у этой категории больных.

Весьма важным является вопрос о возможности использования иАПФ/АРА для вторичной профилактики мозгового инсульта. В исследовании MOSES было показано, что назначение эпросартана больным, перенесшим мозговой инсульт в течение последних двух лет, достоверно лучше предупреждает вероятность сердечно-сосудистых осложнений, чем назначение антагониста кальция нитрендипина [22]. Трудно сравнивать результаты исследований PROGRESS и MOSES из-за различий в протоколах и других особенностей их проведения, однако в целом надо отметить, что результаты исследования PROGRESS представляются более убедительными в отношении возможности вторичной профилактики инсульта хотя бы потому, что первичная конечная точка в этом исследовании (повторный инсульт) полностью отражала его цель, в исследовании же MOSES первичная конечная точка была комбинацией (цереброваскулярные и сердечно-сосудистые события), при этом эпросартан значимо не влиял на вероятность ишемического инсульта и срок наступления повторного цереброваскулярного события. Еще в одном исследовании – PROFESS назначали АРА телмисартан в максимально ранние сроки после перенесенного мозгового инсульта или ТИА, при

этом не было выявлено никакого влияния этого препарата на вероятность повторного мозгового инсульта [23].

### Антагонисты рецепторов ангиотензина в ситуациях, где ингибиторы АПФ ранее не изучались

Безусловно, наиболее удачным для АРА в этой области стало исследование LIFE [24]. В нем было показано, что у больных АГ и четкими признаками гипертрофии левого желудочка терапия, основанная на лозартане, вызывала такое же снижение АД, как и терапия, основанная на ателололе, а также достоверно лучше предупреждала возникновение сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный мозговой инсульт).

В исследовании IDNT ирбесартан, назначаемый больным АГ и диабетической нефропатией имел преимущество перед амлодипином во влиянии на первичную конечную точку, включавшую удвоение уровня креатинина, развитие терминальной почечной недостаточности, смерть от любых причин [25]. В исследовании RENAAL было показано, что лозартан обладал существенными преимуществами перед плацебо в отношении снижения темпов прогрессирования сердечной недостаточности и возникновения сердечно-сосудистых осложнений, включая смертельные [26].

Эти три последних исследования (LIFE, IDNT, RENAAL) являются немногими удачными для АРА примерами, определившими приоритетность использования именно этой группы препаратов в конкретной клинической ситуации.

Попытки использовать АРА при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (там, где иАПФ ранее фактически не изучались) не дали никаких результатов (исследования I-PRESERVE с ирбесартаном [27] и CHARM-Preserved с кандесартаном [28]). Справедливости ради отметим, что проведен-

ное позже исследование PER-CHF с иАПФ периндоприлом у такой же категории больных также не выявило его положительного влияния на исходы заболевания [29].

Из относительно недавних исследований можно упомянуть исследование SCAST, где назначение кандесартана в острой стадии мозгового инсульта не привело к улучшению прогноза жизни больных: частота достижения «комбинированной сосудистой конечной точки» (смерть, инфаркт миокарда или инсульт в течение 6 мес. наблюдения) не отличалась в двух группах (кандесартана и плацебо), имелась даже недостоверная тенденция к большей частоте сердечно-сосудистых событий в группе кандесартана [30]. В исследовании ROADMAP (4447 больных АГ и сахарным диабетом) олмесартан достоверно задерживал развитие микроальбуминурии (первичная конечная точка), но парадоксально увеличивал смертность от ИБС [31]. В исследовании NAVIGATOR валсартан не влиял на частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных с высоким сердечно-сосудистым риском и нарушенной толерантностью к глюкозе, при этом, правда, этот препарат достоверно предотвращал развитие новых случаев сахарного диабета [32].

Таким образом, резюмируя в целом полученные результаты отдельных РКИ с АРА, можно заключить, что эти препараты (за несколькими исключениями), как правило, не оправдывали возлагавшихся на них надежд, в лучшем случае, демонстрировали равенство с иАПФ, но чаще проигрывали им (либо в прямых, либо в косвенных сравнениях). До сих пор неизвестно ни одного исследования, где бы АРА доказали свое преимущество перед иАПФ.

### Сравнение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина по данным метаанализов

Огромное количество РКИ, проведенное с иАПФ и с АРА, а также существующая с достаточно

давних времен неоднозначность суждений о первенстве между этими двумя классами препаратов регулярно инициировали попытки обобщить результаты таких исследований, воспользовавшись методом метаанализа. Хотя, как было сказано выше, данные отдельных РКИ, проанализированные с жестких позиций доказательной медицины, и без метаанализов позволяют прийти к довольно определенному выводу: АРА несколько уступают иАПФ в большинстве клинических ситуаций.

Из многочисленных метаанализов, позволяющих сравнить эффективность иАПФ и АРА, отметим лишь два самых последних, позволяющих, с нашей точки зрения, подвести черту под долгой дискуссией о первенстве этих двух групп препаратов. Это метаанализ, включивший 20 РКИ у больных с АГ (71 401 пациент получали иАПФ или АРА, а 87 597 – препарат сравнения или плацебо) [33], и показавший, что назначение иАПФ достоверно снижало общую смертность больных [относительный риск (ОР)=0,90; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,84–0,97], а назначение АРА не влияло на нее (ОР=0,99; 95% ДИ 0,94–1,04).

И, наконец, последний метаанализ, позволяющий сравнить эффективность иАПФ и АРА, выполненный в 2013 г. Savarese G. et al., с целью сравнения эффективности иАПФ и АРА у больных без сердечной недостаточности, но имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [34]. В мета-анализ включались только те исследования, в которых эффект иАПФ или АРА сравнивался с плацебо (всего 26 РКИ). Прямое сравнение этих двух классов препаратов между собой не проводилось. Общее количество включенных больных составило 108 212. Метаанализ подтвердил, что АРА, безусловно, являются эффективными препаратами, снижающими риск сердечно-сосудистой смерти (не влияя при этом в отличие от иАПФ на общую смертность), инфаркта миокарда и инсульта. ИАПФ продемонстрировали более выраженное

и многообразное действие, снижая также вероятность развития сердечной недостаточности и новых случаев сахарного диабета. Вывод, сделанный авторами, был конкретен: АРА, безусловно, эффективные препараты, но по большинству показателей, отражающих влияние на долгосрочные исходы заболевания, уступают иАПФ. Поэтому АРА отводится четко определенная роль: их следует назначать тогда, когда иАПФ плохо переносятся или не могут быть назначены по каким-либо причинам.

### Безопасность и переносимость

Начиная с первых РКИ, сравнивавших иАПФ и АРА, отмечали несколько лучшую переносимость последних. В первую очередь это касалось частоты такого побочного эффекта, как кашель. Например, по данным исследования ELITE II (сравнение лозартана и каптоприла), частота побочных эффектов, по

причине которых пациенты прекратили участие в исследовании, была значительно ниже в группе лозартана по сравнению с группой каптоприла (9,7% против 14,7%,  $p < 0,001$ ), в том числе кашля (0,3% против 2,7%) [15]. При этом напомним, что по влиянию на первичную конечную точку лозартан не имел преимуществ перед каптоприлом [15].

Схожая ситуация наблюдалась и в исследовании VALIANT (сравнение валсартана и каптоприла), где при несколько лучшей переносимости лечения валсартаном по сравнению с каптоприлом (табл. 3), АРА не продемонстрировал никаких преимуществ во влиянии на показатели смертности [18].

### Заключение

Дискуссии о том, какие препараты лучше – иАПФ или АРА, продолжаются до сих пор. Мы попытались продемонстрировать с позиций доказательной медицины, что с самого начала изучения АРА

стало очевидным, что они немного «не дотягивали» до уровня иАПФ и уже давно многие клинические рекомендации, по крайней мере, у определенных категорий больных (в первую очередь, с ХСН и перенесенным инфарктом миокарда) отмечают: место АРА там, где невозможно назначить иАПФ. Последние метаанализы существенно расширили круг больных, где назначение иАПФ является приоритетным. Остается ждать, когда эти, достаточно очевидные для специалистов по доказательной медицине выводы, отразятся на реальной клинической практике. Хотелось бы надеяться, чтобы этот период не затянулся, так как речь идет о влиянии на прогноз жизни больных.

**Конфликт интересов.** Марцевич С.Ю. является лектором и проводит исследовательскую работу для компаний Bayer, Boehringer Ingelheim, Доктор Рэддис, Pfizer, Промед ЦС Прага, Эгис, MSD, Genzyme, Servier, Novartis.

### Список литературы

1. Ayman D. An evaluation of therapeutic results in essential hypertension. JAMA. – 1930; 95: 246–9.
2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study N Engl J. Med. – 1987; 316: 1429–35.
3. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J. Med. – 1991; 325: 292–302.
4. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al., for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction and myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. N Engl J. Med. – 1992; 327: 669–77.
5. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet. – 1993; 342: 821–8.
6. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E. et al, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J. Med. – 1995; 333: 1670–76.
7. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J. Med. – 2000; 342: 145–53.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet. – 2000; 355: 253–9.
9. Fox K.M. European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet. – 2003; 362: 782–8.
10. Pitt B., O'Neill B., Feldman R. et al. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. Am J. Cardiol. – 2001; 87: 1058–63.
11. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al. Angiotensin converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. PEACE Trial Investigators. N Engl J. Med. – 2004; 351: 2058–2068.
12. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindoprilbased bloodpressurelowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. – 2001; 358: 103–111.
13. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. – 2007; 370: 829–40.
14. Pitt B., Segal R., Martinez F.A. et al on behalf of the ELITE Study Investigators. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. Lancet. – 1997; 349: 747–752.
15. Pitt B., Poole-Wilson P., Segal R. et al on behalf of the ELITE II Study Investigators. Effects of losartan versus captopril on

- mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the losartan heart failure survival study ELITE II. *J. Card Fail.* – 1999; 5: 146–54.
16. Dickstein K., Kjekshus J. for the OPTIMAAL Study Group. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design – Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. *Am J. Cardiol.* – 1999; 83: 477–81.
  17. Dickstein K., Kjekshus J. and the OPTIMAAL Steering Committee for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet.* – 2002; 360: 752–60.
  18. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J. Med.* – 2003; 349: 1893–906.
  19. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J. Med.* – 2008; 358: 1547–59.
  20. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S., Teo K. et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* – 2008; 372: 1174–83.
  21. Granger C., McMurray J., Yusuf S. et al., for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* – 2003; 362: 772–6.
  22. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke.* – 2005; 36: 1218–26.
  23. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. et al., for the PROfESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J. Med.* – 2008; 359: 1225–1237.
  24. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* – 2002; 359: 1004–10.
  25. Lewis E., Hunsicker L., Clarke W. et al., For the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J. Med.* – 2001; 345: 851–60.
  26. Brenner B.M., Cooper M.E., De Zeeuw D. et al., for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J. Med.* – 2001; 345: 861–9.
  27. Massie B., Carson P., McMurray J. Irbesartan in patients with heart failure and preserves ejection fraction. *N Engl J. Med.* – 2008; 359: 2456–67.
  28. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* – 2003; 362: 7777–81.
  29. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* – 2006; 27: 2338–45.
  30. Sandset E.C., Bath P.M., Boysen G. et al., the SCAST Study Group. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet.* – 2011; 377: 741–50.
  31. Haller H., Viberti G.C., Mimran A. et al. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J. Hypertens.* – 2006; 24: 403–8.
  32. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J. Med.* – 2010; 362: 1477–90.
  33. Van Vark L., Bertrand M., Akkerhuis M., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 988 patients. *Eur Heart J.* – 2012; 33: 2088–97.
  34. Savarese G., Costanzo P., Cleland J. et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J. Am Coll Cardiol.* – 2013; 61: 131–42.

Министерство здравоохранения РК  
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»  
НАО «Казахский национальный медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова»

# IV Международный Евразийский Конгресс

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ:  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ  
ПРОБЛЕМЫ **24 ноября 2022**

Генеральный  
партнер



Научные  
партнеры



По вопросам участия обращаться:  
+7 (727) 327 72 45, +7 (775) 820 41 44  
e-mail: [laura.abayeva@mail.ru](mailto:laura.abayeva@mail.ru)

## Диагностика $V_{12}$ -дефицитной анемии и способы ее коррекции в разных клинических ситуациях

О. А. Полякова, врач-терапевт, ассистент кафедры,

М. В. Клепикова, к.м.н., доцент кафедры,

О. Д. Остроумова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой

Кафедра терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

**Анемия – наиболее распространенная гематологическая патология, представляющая серьезное бремя для здоровья и социально-экономического благополучия населения во всем мире [1].**

**Заболевание выступает в роли важного фактора риска с летальным исходом, вызывает снижение качества жизни, способствует развитию психических расстройств, в особенности депрессивных состояний и когнитивных нарушений, и повышенной восприимчивости к инфекциям [2]. Согласно обновленным данным «Global Burden of Disease» (2021 г.) [3], полученным от 204 стран с 1990 по 2019 г., глобальная частота встречаемости анемии увеличилась с 1,4 (1990 г.) до 1,8 (2019 г.) миллиарда случаев, что отчасти сопряжено со старением населения, улучшением выживаемости пациентов с хроническими заболеваниями и повышением качества диагностики данного состояния на амбулаторном и госпитальном этапах. Основной вклад в высокую распространенность анемии вносят лица женского пола старше 15 лет (496 миллионов), в том числе беременные (32 миллиона), а также дети дошкольного возраста (237 миллионов) [4].**

Большинство случаев анемий диагностируют врачи первичного звена (терапевт, врач общей практики), которые чаще всего сталкиваются с необходимостью верификации и постановки диагноза. При этом один из первых признаков, свидетельствующих о наличии у пациента анемии, – изменение уровня гемоглобина и/или количества эритроцитов в клиническом анализе крови. Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), анемию определяют как состояние снижения концентрации уровня гемоглобина в периферической крови ниже нормального уровня, зависящего от пола и возраста: <130 г/л у взрослых мужчин (в возрасте 15 лет и старше), <120 г/л у детей обоих полов в возрасте 12–14 лет и небеременных женщин (в возрасте 15 лет и старше), <115 г/л у детей обоих полов в возрасте 5–11 лет, <110 г/л у детей обоих полов в возрасте от 6 месяцев до 4,9 лет и беременных женщин [5]. Однако в связи со скорым завершением 5-летнего проекта ВОЗ, инициированном в

2016 г., по пересмотру глобальных рекомендаций по пороговым значениям гемоглобина, используемых для определения анемии, эти пороговые уровни будут изменены, предположительно, в соответствии не только с гендерными, но и с этническими особенностями и генетическими вариациями [6]. Также в классификацию планируется добавить категории лиц пожилого возраста и различия в пороговых значениях гемоглобина между лицами разного пола для всех возрастных групп [6]. Соответствующий подход очень важен для клинической практики, в особенности для врачей первичного звена, поскольку подавляющее большинство пациентов, обращающихся за помощью в амбулаторно-поликлинические учреждения, составляют лица пожилого возраста [7].

При выявлении анемии по уровню гемоглобина следует помнить, что она является прежде всего выражением или признаком основного заболевания, а не первичной нозологической единицей, поэтому в последующем диагностическом

алгоритме необходимо определить ведущие этиологические факторы, от которых зависит эффективность лечебных мероприятий. В решении данной задачи помогают классификации анемий.

### Классификация анемий

На биологическом уровне анемия развивается из-за дисбаланса между разрушением/потерей эритроцитов и их синтеза. Это может быть следствием неэффективного или недостаточного эритропоэза (например, из-за генетических нарушений в структуре гемоглобина, хронического воспалительного процесса или недостаточности питания) и/или чрезмерной потери эритроцитов (например, из-за гемолиза, кровопотери или того и другого).

В целом, анемию можно классифицировать на основании регенеративной способности костного мозга (гипо- или гиперрегенеративная), морфологии эритроцитов (по среднему корпускулярному объему: микро-, нормо- и макроцитарная; по цветовому показателю: гипо-, нормо- и гиперхромная),

этиологии или механизму причинной связи (например, гемолитическая анемия, анемия воспаления, железодефицитная анемия, В12-дефицитная анемия и др.) и динамики развития анемии (острая, хроническая) [8, 9]. При этом большинство анемий имеют характерный вид эритроцитов, отличающих их друг от друга. С другой стороны, на основании среднего объема эритроцита также можно предположить наиболее вероятный патогенетический вариант анемии и причину ее развития (рис. 1).

Особое место в структуре анемического синдрома, диагностируемого врачами первичного звена, занимает макроцитарная анемия. По данным недавно опубликованного датского популяционного кросс-секционного исследования (2021 г.), в котором изучались особенности анемии, впервые выявленной на амбулаторном приеме врачами общей практики (62 731 пациент в возрасте 40–90 лет), встречаемость макроцитарной анемии была довольно высокой и составляла 7,7 % среди лиц мужского пола и 7 % среди женского [11]. В другом ретроспективном исследовании, проведенном в Великобритании на основе анализа баз данных учреждений первичной медико-санитарной помощи пациентам в возрасте старше 65 лет (53 890 пациентов, из них всего с анемией 29,6 %), показано, что частота макроцитарной анемии до-

стигала 10,3 %, в то время как на долю микроцитарной приходилось всего 7,3 % [12]. Также стоит отметить, что макроцитоз был выявлен у 1542 пациентов, из них 486 человек (32 %) имели макроцитарную анемию установленной этиологии. Предполагается, что у остальных 68 % пациентов мог быть дефицит витамина В12 и/или фолиевой кислоты, но данные показатели оценили только у половины (!) пациентов с макроцитозом [12].

Таким образом, примерно у каждого десятого пациента в возрасте старше 65 лет, проходящего на прием к врачу общей практики, может быть макроцитарная анемия, что, безусловно, требует от специалистов проведения более углубленного осмотра для выявления этиологического фактора. Вместе с тем, учитывая, что с увеличением численности пациентов пожилого возраста прогнозируется и рост встречаемости случаев макроцитарной анемии, врачу необходимо знать актуальные подходы в диагностике и новые возможности лечения данного типа анемий.

Наиболее частой причиной макроцитарной анемии является мегалобластная анемия (до 40 %) [13, 14], развитие которой, в свою очередь, в 40 % случаев провоцируется дефицитом витамина В<sub>12</sub> [14]. В связи с этим некоторые физиологические особенности витамина В<sub>12</sub> и В<sub>12</sub>-дефицитная анемия будут рассмотрены более подробно.

## Витамин В<sub>12</sub>

Витамин В<sub>12</sub>, также известный как кобаламин, выступает в качестве кофактора во многих метаболических процессах, таких как синтез или метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), он незаменим для нормального функционирования кровеносной и нервной систем [15]. Среднее содержание витамина В<sub>12</sub> в организме здорового взрослого человека составляет примерно 2–3 мг (диапазон от 1 до 6 мг), основным депо является печень, хотя при этом значительная часть В<sub>12</sub> также обнаруживается и в почках [16]. В связи с отсутствием способности к эндогенному синтезу витамина В<sub>12</sub>, люди получают его исключительно из своего рациона [16]. В основном витамин В<sub>12</sub> содержится в продуктах животного происхождения, особенно в мясе, морепродуктах, яйцах и молоке [16].

Метаболизм и процесс усвоения витамина В<sub>12</sub> довольно сложны. Высвобождение витамина из пищи происходит в желудке с помощью соляной кислоты и пепсина, после чего он связывается с гаптокоррином (около 70–90 %), секретиремым слюнными железами и желудком (данный комплекс представляет инертную форму витамина) [16, 17]. Попав в двенадцатиперстную кишку, витамин В12 высвобождается из белкового комплекса за счет протеолитических ферментов поджелудочной железы (например, трипсина,



**Рисунок 1.** Классификация анемий по среднему корпускулярному объему эритроцитов (совмещено из источников [2, 10])  
ХБП – хроническая болезнь почек; МДС – миелодиспластический синдром; MCV (от англ. mean corpuscular volume) – средний корпускулярный объем эритроцита.

химотрипсина, эластазы) [15]. Затем свободный витамин В<sub>12</sub> связывается с внутренним фактором Кастла, гликопротеином, секретируемым париетальными клетками слизистой оболочки желудка [16]. Данный комплекс остается в этой форме до тех пор, пока не достигнет терминального отдела подвздошной кишки, где он абсорбируется путем эндоцитоза. После этого комплекс разрушается в лизосомах, и витамин В<sub>12</sub> в конечном счете, попадает в кровоток, связываясь со своим переносчиком – транскобаламином (около 10–30 %).

Этот комплекс «витамин В<sub>12</sub>+транскобаламин» носит название голотранскобаламин и соответствует биологически активной форме витамина В<sub>12</sub> [16, 17].

Помимо решающего значения в эритропоэзе, синтезе ДНК, нейромедиаторов и структур миелиновой оболочки, витамин В<sub>12</sub> также участвует и во внутрицитоплазматических биохимических путях, выступая в роли кофактора для 2 ферментов: митохондриальной метилмалонил-кофермента А (КоА) мутаза и цитозольной метионин-синтазы [16]. Первый участвует в метаболизме пропионата, катализируя изомеризацию метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, а второй – в цитозольном транسمетилировании гомоцистеина до метионина-5-метилтетрагидрофолата. Описание данных физиологических функций витамина В<sub>12</sub> необходимо для понимания последующей диагностики В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, поскольку при дефиците витамина субстраты обеих В<sub>12</sub>-зависимых реакций будут накапливаться и приводить к повышению уровня гомоцистеина и метилмалоновой кислоты в плазме крови [15].

### В<sub>12</sub>-дефицитная анемия

Распространенность впервые выявленной В<sub>12</sub>-дефицитной анемии в популяции в среднем составляет около 10–20 случаев на 100 тысяч населения в год [18]. Заболеваемость В<sub>12</sub>-дефицитной анемией увеличивается с возрастом: у лиц старше 60 лет составляет 2 %, а старше 70 лет – около 6–7 % [19].

В связи с этим в некоторых странах проводят скрининг дефицита витамина В<sub>12</sub> при диспансеризации лиц пожилого возраста.

Клинические проявления В<sub>12</sub>-дефицитной анемии довольно многогранны и включают в себя слабость, усталость, одышку при физической нагрузке, ломкость ногтей, покраснение кожи, лихорадку, выпадение и поседение волос, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (снижение аппетита, ощущение дискомфорта в полости рта, вызванного повышенной чувствительностью языка, дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога), неврологические симптомы (онемение конечностей, ощущение покалывания, нарушение мелкой моторики пальцев рук, шаткость при походке, положительный симптом Ромберга, ортостатическое головокружение), а также расстройства, связанные с психологическими и психическими изменениями (раздражительность, снижение памяти и интеллектуальных способностей, депрессия, слабоумие, делирий) [19–21]. При этом стоит отметить, что, хотя дефицит витамина В<sub>12</sub> преимущественно влияет на гематологические и неврологические параметры, первым клиническим проявлением часто становятся психоневрологические симптомы [20].

Диагностику В<sub>12</sub>-дефицитной анемии осуществляют на основании клинической, гематологической картины и наличия лабораторных критериев дефицита витамина В<sub>12</sub> [19]. Среди последних выделяют 4 основных биологических маркера дефицита В<sub>12</sub>: общий сывороточный витамин В<sub>12</sub>, голотранскобаламин («активный В<sub>12</sub>»), гомоцистеин и метилмалоновая кислота. У каждого из них есть свои ограничения, о которых врач должен помнить (табл. 1).

Указанные в таблице 1 пороговые значения маркеров дефицита витамина В<sub>12</sub>, наряду с клинико-гематологическими признаками анемии, являются основными критериями для назначения патогенетической терапии препаратами витамина В<sub>12</sub>.

### Лечение В<sub>12</sub>-дефицитной анемии

Традиционное лечение В<sub>12</sub>-дефицитной анемии состоит из внутримышечных инъекций цианокобаламина, применяемых во многих странах мира по схеме 1000 мкг/день в течение 1 недели, затем 1000 мкг/неделю в течение месяца и далее 1000 мкг каждые 1–2 месяца до устранения дефицита, либо, в случае пернициозной анемии или состояния после резекции желудка, пожизненно [23, 24]. Согласно Российским клиническим рекомендациям «Витамин В<sub>12</sub> дефицитная анемия» (2021 г.) [19], дозы несколько ниже и зависят от наличия/отсутствия признаков неврологического дефицита. Также необходимо отметить, что лечение В<sub>12</sub>-дефицитной анемии начинают только после выполнения лабораторного этапа диагностики, так как даже однократный прием витамина В<sub>12</sub> может привести к исчезновению патогномичных признаков заболевания в анализе крови, что существенно затруднит оценку состояния пациента и снизит эффективность проводимых мероприятий [19].

Положение о применении инъекционных форм для коррекции дефицита витамина В<sub>12</sub> основано на том, что ведущая причина данного патологического состояния – наличие у пациентов желудочно-кишечных заболеваний, резекции кишечника, желудка, а также отсутствие внутреннего фактора Кастла, поэтому с помощью инъекций можно «обойти данные препятствия». Однако в настоящее время известно, что пероральная форма витамина В<sub>12</sub> может всасываться как пассивно (без связывания с внутренним фактором Кастла), так и активно (после связывания с внутренним фактором Кастла) в терминальной части подвздошной кишки [25]. При этом пассивная диффузия даже у пациентов с пернициозной анемией или желудочно-дуоденальной резекцией составляет 1,2 % от общей абсорбции, позволяющей сохранить необходимый уровень биодоступности витамина [25]. Еще 60 лет

Таблица 1. Особенности лабораторных маркеров дефицита витамина B<sub>12</sub> (суммировано из источников [16, 20, 22])

Маркер и его пороговый уровень	Особенности
Сывороточный витамин B <sub>12</sub> < 148 пмоль/л	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Комплексный показатель (B<sub>12</sub>+белки)</li> <li>• Нет эталонных значений</li> <li>• Возможно выявление ложнонормального уровня при хронических заболеваниях печени, миелопролиферативных заболеваниях, в присутствии антител к внутреннему фактору Кастла</li> </ul>
Голотранскобаламин < 25 пмоль/л	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Полезен для выявления дефицита транскобаламина</li> <li>• Нет эталонных значений</li> <li>• При дефиците гаптокоррина его концентрация нормальная/высокая, в то время как общий уровень B<sub>12</sub> может указывать на серьезный дефицит</li> </ul>
Гомоцистеин > 15 мкмоль/л	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Уровень зависит от возраста</li> <li>• Уровень выше у мужчин</li> <li>• Почечная недостаточность, гипотиреоз, дефицит фолиевой кислоты, дефицит витамина B<sub>6</sub>, саркопения влияют на его уровень</li> <li>• Высокий уровень гомоцистеина позволяет заподозрить дефицит фолиевой кислоты</li> </ul>
Метилмалоновая кислота > 350 нмоль/л (при отсутствии нарушения функции почек)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дорогостоящий и малодоступный маркер</li> <li>• Уровень зависит от возраста</li> <li>• Почечная недостаточность, гипотиреоз, вероятная контаминация биологического материала повышают ее уровень</li> </ul>

назад идентификация этого альтернативного механизма абсорбции витамина B<sub>12</sub>, происходящего независимого от внутреннего фактора Кастла, привела к открытию, что пероральное введение высоких доз (1000 мкг и более) позволяет удовлетворить суточную потребность в этом витамине [26]. При этом важно отметить, что ключевым моментом является именно доза перорального витамина B<sub>12</sub> (1000 мкг и выше), которая сможет обеспечить адекватное всасывание витамина даже при наличии дефицита внутреннего фактора Кастла, и, следовательно, быть альтернативой внутримышечному введению.

Доказательная база применения пероральных форм витамина B<sub>12</sub> стремительно расширяется. Так E. Andres et al. [27, 28] продемонстрировали эффективность перорального приема витамина B<sub>12</sub> с точки зрения улучшения как биохимических, так и клинических проявлений дефицита в 2-х отдельных исследованиях. В другой работе после ежедневного перорального приема 2000 мкг цианокобаламина также наблюдалось устойчивое повышение уровней сывороточного витамина B<sub>12</sub>, а

через четыре месяца уровни витамина B<sub>12</sub> в сыворотке крови превысили значения, полученные в ответ на парентеральную терапию [29]. Кроме того, в обеих группах число пациентов, продемонстрировавших улучшение неврологических симптомов, таких как двухсторонняя парестезия нижних конечностей и атаксия, значительно не отличалось (22 % в группе перорального введения витамина B<sub>12</sub> и 27 % в группе внутримышечного введения витамина B<sub>12</sub>) [29]. В аналогично спланированном исследовании, проведенном M.C. Castelli et al. [30], были получены схожие результаты: пероральная форма витамина B<sub>12</sub> в дозе 1000 мкг в сутки была столь же эффективна в восстановлении нормального уровня кобаламина в сыворотке, как и внутримышечная форма витамина B<sub>12</sub> в дозе 1000 мкг.

**B<sub>12</sub>-ДЕФИЦИТНУЮ АНЕМИЮ ДИАГНОСТИРУЮТ НА ОСНОВАНИИ КЛИНИЧЕСКОЙ, ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И НАЛИЧИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ КРИТЕРИЕВ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА B<sub>12</sub>**

В недавно опубликованном Кокрейновском обзоре (2018 г.) [25], оценивающем эффекты перорального приема витамина B<sub>12</sub> (1000–2000 мкг) по сравнению с внутримышечным введением витамина B<sub>12</sub> (1000 мкг) при дефиците витамина B<sub>12</sub>, было установлено, что пероральный и внутримышечный пути введения витамина B<sub>12</sub> имеют сходные эффекты с точки зрения нормализации уровня витамина B<sub>12</sub> и профиля безопасности. При этом авторы отмечают, что применение витамина B<sub>12</sub> в таблетках является более выгодным как для пациента, так и для системы здравоохранения.

Одним из наиболее крупных и продолжительных исследований по сравнению перорального и внутримышечного пути введения витамина B<sub>12</sub> в первичной медико-санитарной помощи является рандомизированное контролируемое клиническое исследование «Oral versus intramuscular administration of vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency in primary care» (OB<sub>12</sub>) [31], результаты которого опубликованы в 2020 году. В ходе данного исследования, включающего 283 пациента в возрасте старше 65 лет

с дефицитом витамина В<sub>12</sub> (срок наблюдения – 52 недели), выявлено, что пероральное введение 1000 мкг цианокобаламина не только не уступает по эффективности внутримышечным инъекциям, но и является терапией выбора у большинства пациентов (83,4 %) [31].

При этом схема лечения для внутримышечного способа введения была следующей: 1000 мкг через день в течение 1 и 2 недели, 1000 мкг в неделю в течение 3–8 недель и 1000 мкг месяц в течение 9–52 недели [31]. В пероральной группе витамин В<sub>12</sub> схема терапии включала назначение витамина В<sub>12</sub> в дозе 1000 мкг в сутки в течение 1–8 недели и 1000 мкг в неделю в течение последующих 9–52 недель [31]. В соответствии с полученными результатами авторы предложили дифференцированный подход к ведению больных, прежде всего в плане выбора поддерживающей пероральной дозы витамина В<sub>12</sub> на основании исходных и повторных значений уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови: если за первые 8 недель на пероральной терапии в дозе 1000 мкг достигается сывороточный уровень витамина В<sub>12</sub> >380 пг/мл (> 281 пмоль/л), следует продолжить прием витамина В<sub>12</sub> в дозе 1000 мкг в неделю в течение года; если за этот срок достигается уровень витамина В<sub>12</sub> от 281 до 380 пг/мл (207–281 пмоль/л), то между 8-й и 26-й неделями нужно провести анализ сыворотки крови на витамин В<sub>12</sub> и в случае снижения уровней перейти на пероральную дозу 2000 мкг в неделю; если в течение первых 8 недель уровень достиг значений 211–280 пг/мл (156–207 пмоль/л), то сразу рекомендован переход на 2000 мкг в неделю без лабораторного контроля [31].

**ВАЖНЫМ АСПЕКТОМ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В<sub>12</sub> ЯВЛЯЕТСЯ ЕГО ВЫСОКАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В ПОПУЛЯЦИИ, ВЫХОДЯЩАЯ ЗА РАМКИ ТОЛЬКО В<sub>12</sub>-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ**

Критерием выбора инъекционных или таблетированных форм в настоящее время считается наличие у пациента неврологической симптоматики, соответствующей тяжести анемического синдрома. Однако эффект перорального лечения витамином В<sub>12</sub> у пациентов с тяжелыми неврологическими нарушениями еще не задокументирован должным образом, поэтому пока эти данные не будут доступны, таким пациентам все еще рекомендована парентеральная терапия витамином В<sub>12</sub> [32].

Однако следует отметить, что использование перорального пути введения витамина В<sub>12</sub> возможно и по типу «Step down» терапии (сначала инъекции, затем переход на таблетированные формы витамина В<sub>12</sub>) в случае, если изначально у пациента с дефицитом витамина В<sub>12</sub> наблюдаются симптомы тяжелого неврологического дефицита или критически низкий уровень витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови [33]. Это необходимо для быстрого пополнения запасов витамина в организме и предотвращения необратимых последствий дефицита. Вместе с тем, при отсутствии данных клинических ситуаций у перорального пути введения высокодозированных (1000 мкг) форм витамина В<sub>12</sub> есть целый ряд преимуществ:

- отсутствие дискомфорта и болевого синдрома: увеличение приверженности пациентов к лечению;
- нивелирование риска, связанного с внутримышечным введением: пациентам, которым внутримышечные инъекции противопоказаны из-за коагулопатии или использования антикоагулянтных/анти тромботических препаратов, замена на пероральную форму – лучший вариант;
- удобство применения и сокращение плановых посещений клиник: многие пациенты с дефицитом витамина В<sub>12</sub> – пожилые люди с множественными сопутствующими заболеваниями, которые часто посещают

клиники (амбулаторный прием, периоды госпитализаций), в связи с этим необходимость назначения инъекций витамина В<sub>12</sub> – это увеличение стоимости лечения и лишние визиты пациента в медицинское учреждение, которых можно избежать;

- экономия социально-экономических ресурсов здравоохранения.

В связи с очевидной выгодой использования высокодозированных (1000 мг) пероральных форм витамина В<sub>12</sub> страны Северной Европы, Нидерланды и Канада уже давно считают пероральную форму витамина В<sub>12</sub> более предпочтительным вариантом лечения [32]. Так, в Швеции назначение пероральных форм витамина В<sub>12</sub>, прописываемого еще с 1980-х годов, составляет более 70 % от общего числа назначений витамина В<sub>12</sub> [32].

#### **ВЫБОР ИНЪЕКЦИОННЫХ ИЛИ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ФОРМ ЗАВИСИТ ОТ НАЛИЧИЯ У ПАЦИЕНТА НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ, СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ ТЯЖЕСТИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Следующим важным аспектом лечения дефицита витамина В<sub>12</sub> является его высокая распространенность в популяции, выходящая за рамки только В<sub>12</sub>-дефицитной анемии. По данным эпидемиологических исследований, распространенность дефицита витамина В<sub>12</sub> составляет около 6 % во всем мире и до 10 % – в Европе, причем этот показатель увеличивается в соответствии с возрастом, достигая от 10–19 % у лиц старше 60 лет до 30–40 % у пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями, что существенно превышает распространенность В<sub>12</sub>-дефицитной анемии [22, 34].

#### **Анемия при хронической болезни почек (ХБП)**

Анемия при ХБП является одной из ведущих причин развития гипертрофии миокарда левого

желудочка, диастолической, а затем систолической дисфункции сердца и сердечно-сосудистых заболеваний, влияющих на прогноз и смертность в данной категории пациентов. Генез анемии при ХБП многофакторный: недостаточность питания, нарушение метаболизма витаминов, железодефицит, снижение эритропоэза и сокращение продолжительности жизни эритроцитов рассматривают в качестве ключевых факторов, способствующих анемии при ХБП [35]. В связи с тем, что у пациентов с ХБП при исследовании биоптата костного мозга обнаруживается мегалобластоз, были высказаны предположения, что неадекватный гемопоэз при уремии возникает в том числе и вследствие дефицита витамина  $B_{12}$ , провоцируемого множественным лекарственным взаимодействием, диетическими ограничениями и недоеданием [36]. Кроме того, при терминальной стадии ХБП сама процедура гемодиализа может вызывать потерю витамина  $B_{12}$ , а последующий дефицит витамина  $B_{12}$  способен повышать резистентность к эритропоэтин-стимулирующим факторам/препаратам, значимо ухудшая прогноз и эффективность проводимой терапии [37, 38]. В одном из недавних обсервационных кросс-секционных исследований, включающем 80 % с ХБП в возрасте от 18 до 80 лет (60 % пациентов – 40–60 лет), было показано, что дефицит витамина  $B_{12}$  у данной категории пациентов наблюдался в 59 % случаев и был тесно связан с длительностью ХБП [36]. При этом стоит отметить, что пациенты с  $B_{12}$ -дефицитной анемией не были включены в исследование. В другой работе, при обследовании 50 пациентов с ХБП и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (моложе 60 лет; сахарный диабет – 52 %), получены схожие результаты: дефицит витамина  $B_{12}$  наблюдался у 56 % больных и был статистически значимо ( $<0,01$ ) ассоциирован со средней продолжительностью течения ХБП [39].

Число исследований использования препаратов витамина  $B_{12}$

для коррекции дефицита у пациентов с анемией ХБП в настоящее время ограничены. В большинстве случаев, коррекция дефицита витамина  $B_{12}$  изучалась среди пациентов с терминальными стадиями почечной недостаточности. Так, в исследовании С. Saifan et al. [37] показано, что дефицит витамина  $B_{12}$  по данным сывороточного уровня витамина  $B_{12}$  и метилмалоновой кислоты у диализных пациентов встречался в 92,4 % случаев (всего приняло участие 163 человека), и коррекция дефицита внутримышечным введением 1000 мкг витамина  $B_{12}$  еженедельно в течение первого месяца, а затем ежемесячно в течение 3 месяцев подряд приводила к достоверному снижению потребности во введении эритропоэтина, эти данные статистически значимо отличались от таковых в группе, не получавшей лечение витамином  $B_{12}$  ( $p = 0,014$ ).

#### ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ДЕФИЦИТА $B_{12}$ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ДОВОЛЬНО ВЫСОКА

Кроме того, необходимо отметить, что через определенный период времени после прекращения приема витамина  $B_{12}$  у пациентов с подтвержденным его дефицитом снова возникла потребность в большем количестве эритропоэтина. Авторы пришли к выводу, что поддержание уровня витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови улучшает функциональные возможности диализных пациентов и позволяет сократить использование эритропоэтина, избегая его токсичности и значительных затрат на лечение. В другом многоцентровом рандомизированном контролируемом двойном-слепом клиническом исследовании, включающем 659 пациентов (медиана периода наблюдения – 5 лет) с ХБП и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $\leq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, было выявлено, что ежедневная высокая (2000 мкг) пероральная доза витамина  $B_{12}$  в комбинации с фолиевой кислотой и пиридоксином приводила к до-

стоверному снижению исходно повышенного уровня гомоцистеина на 26,7 %, который, как известно, является маркером неблагоприятного исхода как у пациентов с ХБП, так и у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [40]. Также важно отметить, что пероральное введение высоких доз витамина  $B_{12}$  имеет перспективы и в лечении острой почечной недостаточности, вызванной ишемией/реперфузионным повреждением почек, так как по данным экспериментальных исследований высокие дозы витамина  $B_{12}$  демонстрировали нефропротективный эффект как *in vivo*, так и *in vitro*, однако этот вопрос еще требует дальнейшего изучения [41]. Таким образом, в связи с тем, что между анемией при ХБП и дефицитом витамина  $B_{12}$  существует значимая взаимосвязь, врачи первичного звена должны выявлять дефицит витамина  $B_{12}$  у пациентов с ХБП, регулярно проводить диагностику сывороточного уровня витамина  $B_{12}$  (поддерживается текущими Российскими клиническими рекомендациями «Анемия при хронической болезни почек» (2020 г.) [42]) и принимать соответствующие меры предотвращения связанной с этим заболеваемости и смертности от ХБП путем назначения витамина  $B_{12}$ , предпочтительнее в виде пероральных форм.

#### Анемия при злокачественных новообразованиях

Анемия – одно из наиболее частых проявлений злокачественных новообразований [43]. Этиология данного вида заболевания довольно сложна и включает как прямые, так и опосредованные эффекты опухолевого процесса, приводящие к кровопотере, инфильтрации опухолевыми клетками костного мозга с дальнейшим подавлением эритропоэза, нарушению метаболизма витаминов, микроэлементов и многое другое.

Встречаемость дефицита витамина  $B_{12}$  среди пациентов с новообразованиями довольно высокая. По данным G. Kenar et al. [43], при об-

следовании 310 пациентов с впервые выявленной онкологической патологией (44,7 % – метастатическое заболевание без верификации первичной опухоли, 35,8 % – онкология желудочно-кишечного тракта, 21,3 % – рак груди и 12,9 % – рак легких) установлено, что дефицит витамина В<sub>12</sub> встречался в 39,3 % случаев. В связи с этим в существующих Российских клинических рекомендациях «Анемия при злокачественных новообразованиях» (2020 г.) [44] подчеркивается необходимость рутинного измерения уровня сывороточного витамина В<sub>12</sub> в крови этих больных.

Наиболее изученным аспектом применения препаратов витамина В<sub>12</sub> в лечении онкологических больных, является коррекция дефицита витамина В<sub>12</sub> у пациентов с анемией и раком желудка, перенесших тотальную гастрэктомию. Так, в одном из открытых проспективных исследований с участием 60 пациентов с гастрэктомией, анемией и дефицитом витамина В<sub>12</sub> было установлено, что ежедневный прием высокодозированной (1500 мкг) пероральной формы витамина В<sub>12</sub> в течение 3-х месяцев приводил к оптимальному увеличению уровня витамина В<sub>12</sub> в крови после 30 дней лечения и его стабильности на протяжении всего периода наблюдения, а также к устранению сопутствующего неврологического дефицита [45]. При этом отмечалась хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов.

По данным метаанализа 18 рандомизированных клинических исследований (74 498 пациентов, из них 4103 случая рака, 731 случай летального исхода от онкологического заболевания) установлен интересный факт: добавление витаминов группы В (в группах вмешательства доза витамина В<sub>12</sub> ва-

рьировала от 20 до 2000 мкг в день) тесно ассоциировалось со статистически значимым снижением риска развития меланомы (ОР 0,47; 95 % ДИ: 0,23–0,94; p = 0,032) [46].

#### Терапия пациентов с анемией и ХСН

Анемия – частый спутник ХСН, ассоциированный с худшим прогнозом. Несмотря на появление все большего числа доказательств сложных механизмов развития анемии при ХСН, доступные в настоящее время алгоритмы лечения по-прежнему включают только препараты железа и эритропоэтина [47]. В Российских клинических рекомендациях «Хроническая сердечная недостаточность» (2020 г.) лечение анемии подразумевает применение преимущественно внутривенных форм железа [48]. При этом дефицит витамина В<sub>12</sub> часто упускается из виду у пациентов с анемией и ХСН, поскольку макроцитоз маскируется сопутствующим дефицитом железа. Число исследований, изучающих распространенность дефицита витамина В<sub>12</sub> и методов его коррекции у пациентов с анемией и ХСН, ограничено, хотя это кажется весьма странным, учитывая более высокую восприимчивость к дефициту витамина В<sub>12</sub> данной категории лиц из-за возраста и плохого нутритивного статуса.

В исследовании, проведенном В.Н. Лариной и соавт. [49], выявлено, что среди 282 амбулаторных пациентов с ХСН II–IV функционального класса по New York Heart Association (NYHA) в возрасте от 39 до 85 лет анемия встречалась в 18,8 % случаев (53 человека), из них дефицит витамина В<sub>12</sub> отмечен у 6,5 % пациентов. В другом клиническом исследовании, в котором приняли участие 112 стабильных пациентов с ХСН с фракцией вы-

броса левого желудочка <40 %, в большинстве случаев с III функциональным классом по NYHA и анемией (гемоглобин ниже 115 г/л), показано, что ни у одного пациента не было в крови макроцитоза, в то время как дефицит витамина В<sub>12</sub> присутствовал у 30 % больных [47]. После лабораторной диагностики дефицита пациентам назначали сочетанную терапию внутривенным препаратом железа и внутримышечным витамином В<sub>12</sub> (1000 мкг в день в течение 1 недели, затем 1000 мкг в неделю до момента устранения дефицита). Авторы также оценили качество жизни больных ХСН с помощью специального опросника по дисфункции левого желудочка-36 (Left Ventricular Dysfunction – 36, LVD-36). Период наблюдения составил в среднем 6–8 месяцев. В результате установлено, что лечение витамином В<sub>12</sub> в дополнение к терапии железом улучшает качество жизни и переносимость физических нагрузок у этих пациентов [47].

#### P.S.

Рост количества полиморбидных пациентов в практике врача первичного звена тесно сопряжен с тем, что на приеме специалист все чаще сталкивается с анемией, имеющей многофакторный генез своего развития, при которой, к сожалению, гематологические проявления вследствие одной причины могут быть маскированы другой. В связи с этим знание диагностики и стратегий лечения дефицита витамина В<sub>12</sub>, в том числе возможности использования высокодозированных пероральных форм витамина В<sub>12</sub>, в разных клинических ситуациях является необходимым для успешного выявления таких групп пациентов и проведения последующих эффективных лечебных мероприятий.

# ТЕПЕРЬ У ВАС ЕСТЬ ВЫБОР



## B12 Анкерманн®

Цианокобаламин Cyanocobalamin  
Таблетки, покрытые оболочкой

**Состав:** Одна таблетка содержит:  
**активное вещество:** цианокобаламин 1.0 мг  
**вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат, повидон К30, кислота стеариновая, кроскармеллоза натрия.  
**Состав оболочки:** сахароза, титана диоксид (E171).

**Дозировка:** Согласно прилагаемой инструкции.

50 таблеток



## B12 АНКЕРМАНН® - ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА B12



**ВЫСОКАЯ  
ДОЗИРОВКА:  
1 000 МКГ**



**ДОЛГОСРОЧНАЯ  
ПЕРЕНОСИМОСТЬ**



**ВСЕГО  
1 ПРИЕМ  
В СУТКИ**



**БЕЗБОЛЕЗНЕННОЕ  
ЛЕЧЕНИЕ**

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля» Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 26 августа 2022 г. № N055666

### Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата B12 Анкерманн®

**Торговое наименование B12 Анкерманн®**  
**Международное непатентованное название**  
Цианокобаламин

### Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые оболочкой, 1.0 мг

### Показания к применению

Препарат B<sub>12</sub> Анкерманн® показан к применению у взрослых для лечения дефицита витамина B<sub>12</sub>:

- при его недостаточном поступлении с пищей, длительном нарушении сбалансированности питания (например, при строгой вегетарианской диете);
- при нарушении его всасывания вследствие синдрома мальабсорбции (вследствие недостаточной выработки внутреннего фактора), атрофии слизистой желудочно-кишечного тракта, применения некоторых лекарственных препаратов (например, ингибиторов протонной помпы, блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, метформина), при заболеваниях терминального отдела подвздошной кишки (например, целиакии), синдроме слепой кишки, после гастрэктомии или операции шунтирования желудка;
- при гиперхромной мегалобластной макроцитарной анемии, пернициозной анемии, а также других формах макроцитарной анемии.

### Способ применения

Таблетки, покрытые оболочкой, принимаются внутрь, с небольшим количеством жидкости, не разжевывая, предпочтительно утром натощак.

### Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Витамин B<sub>12</sub> имеет широкий терапевтический диапазон. Симптомы отравления или передозировки неизвестны. При случайной передозировке при необходимости следует проводить симптоматическое лечение.

### Рекомендации по применению

#### Режим дозирования

Доза устанавливается в зависимости от симптоматики:

В отсутствие иных предписаний для взрослых суточная доза составляет 1-2 таблетки B12 Анкерманн® при лечении клинического дефицита витамина B<sub>12</sub>

### Перечень сведений, необходимых до начала применения

#### Противопоказания

- гиперчувствительность к цианокобаламину или к любому из вспомогательных веществ;
- нарушение зрения, вызванное курением или употреблением алкоголя (табачно-алкогольная амблиопия) или воспаление зрительного нерва (ретробульбарный неврит) вследствие пернициозной анемии;
- дегенерация зрительного нерва;
- состояние, требующее детоксикации цианида (в этом случае следует принимать другие производные кобаламина).

### Специальные предупреждения

#### Беременность

Витамин B<sub>12</sub> распределяется практически во все ткани, включая плаценту. Рекомендуемое суточное потребление витамина B<sub>12</sub> во время беременности составляет 4 мкг.

Имеющийся опыт применения более высоких доз витамина B<sub>12</sub> свидетельствует об отсутствии какого-либо вредного действия на плод или младенца. Данная дозировка цианокобаламина (1 мг) не предназначена для применения в период беременности. Лактация

Рекомендуемое суточное потребление витамина B<sub>12</sub> во время лактации составляет 4 мкг. Имеющийся опыт применения более высоких доз витамина B<sub>12</sub> свидетельствует об отсутствии какого-либо вредного действия на младенца.

Контролируемые клинические исследования у кормящих женщин не проводились.

### Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Рекомендувано перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению

**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 «WÖRWAG PHARMA GmbH & Co.KG» A15T0G9, Казахстан, г. Алматы, Бостандыкский район, улица Тимирязева, дом 28В, офис 310.  
Тел./факс: +7 (727) 341-09-75, +7 (727) 341-09-76  
e-mail: info@woerwagpharma.kz  
Сайт: www.woerwagpharma.kz  
Сайт: www.b12anker mann.kz

# Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19)



В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина, И.Ж. Лория, А.Е. Покровская, Е.Е. Быкова, А.А. Иванников, И.И. Шведов, Д.Д. Ванина  
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

**Ранняя диагностика предикторов возникновения фибрилляции предсердий (ФП) при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), назначение дополнительной терапии для профилактики аритмии позволят улучшить прогноз пациентов.**

**Цель.** Выявить предикторы возникновения ФП у больных с COVID-19.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование было включено 1473 пациента, госпитализированных с COVID-19. В зависимости от возникновения ФП пациенты были разделены на 2 группы: в I группу включены 95 больных, у которых во время пребывания в стационаре был диагностирован пароксизм ФП; II группу составили 1378 пациентов, у которых во время пребывания в стационаре ФП не было. Всем больным выполнялись общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, электрокардиография в 12 отведениях, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, эхокардиография.

**Результаты.** При проведении КТ органов грудной клетки было обнаружено, что объем поражения легочной ткани у больных I группы был достоверно больше, чем у пациентов II группы ( $p < 0,05$ ). Число пациентов со значительным поражением легких  $>50\%$  (КТ-3 и КТ-4) было значительно больше в группе с развитием ФП, чем в группе сравнения. Средние значения сатурации кислорода на воздухе при поступлении в стационар были достоверно ниже у пациентов с диагностированным пароксизмом ФП, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). При проведении многофакторного анализа статистически значимым влиянием на развитие ФП у пациентов с COVID-19 были: возраст старше 60 лет, наличие артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, увеличение объема левого предсердия, большой объем поражения легочной ткани и повышение уровня интерлейкина-6.

**Заключение.** Существуют две группы предикторов, инициирующих ФП при COVID-19: общеизвестные в популяции (пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, увеличение объема левого предсердия) и определяющие тяжелое течение COVID-19 (большой объем поражения легких и высокий уровень интерлейкина-6).

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, фибрилляция предсердий, предикторы.

Отношения и деятельность: нет.

Подзолков В.И. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2, директор клиники факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Тарзиманова А.И.\* – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Брагина А.Е. – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Лория И.Ж. – к.м.н., доцент факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0001-8908-7381, Покровская А.Е. – к.м.н., доцент факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-8875-9032, Быкова Е.Е. – ассистент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-4830-624X, Иванников А.А. – аспирант кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-9738-1801, Шведов И.И. – аспирант кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0001-9722-6097, Ванина Д.Д. – аспирант кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0003-1959-370X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tarzimanova@mail.ru

АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИЛ – интерлейкин, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ФВ – фракция выброса, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ – эхокардиография, COVID-19 – coronavirus disease-19 (новая коронавирусная инфекция 2019), SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром).

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Лория И.Ж., Покровская А.Е., Быкова Е.Е., Иванников А.А., Шведов И.И., Ванина Д.Д. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5095. doi:10.15829/1560-4071-2022-5095. EDN VVXNLB

## Predictors of atrial fibrillation in patients with COVID-19

Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Bragina A.E., Loria I.Zh., Pokrovskaya A.E., Bykova E.E., Ivannikov A.A., Shvedov I.I., Vanina D.D. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Early diagnosis of atrial fibrillation (AF) predictors in coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the appointment of additional therapy to prevent arrhythmias will improve the prognosis of patients.

Aim. To identify predictors of AF in patients with COVID-19.

Material and methods. This retrospective study included 1473 patients hospitalized with COVID-19. Depending on AF occurrence, the patients were divided into 2 groups as follows: group I included 95 patients with AF episodes during hospitalization; group II consisted of 1378 patients who did not have AF during hospitalization. All patients underwent a complete blood count and urine tests, a biochemical and coagulation blood tests, 12-lead electrocardiography, chest computed tomography (CT), and echocardiography.

Results. Chest CT found that lung tissue involvement in patients of group I was significantly greater than in group II ( $p < 0,05$ ). The number of patients with significant lung involvement  $> 50\%$  (CT-3 and CT-4) was significantly higher in the AF group than in the control group. The average room air oxygen saturation upon admission to the hospital were significantly lower in patients with AF than in the comparison group ( $p < 0,05$ ). Multivariate analysis showed that following factors have a significant effect on AF development in COVID-19 patients: age  $> 60$  years, hypertension, coronary artery disease, heart failure, increased left atrial volume, large lung tissue involvement, and increased interleukin-6 level.

Conclusion. There are two following groups of predictors initiating AF in COVID-19: generally known (older age, cardiovascular disease, increased left atrial volume) and those that determine the severe COVID-19 course (large lung damage and high interleukin-6 levels).

**Keywords:** coronavirus disease 2019, SARS-CoV-2, atrial fibrillation, predictors.

Relationships and Activities: none.

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Tarzimanova A.I.\* ORCID: 0000-0001-9536-8307, Bragina A.E. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Loria I.Zh. ORCID: 0000-0001-8908-7381, Pokrovskaya A.E. ORCID: 0000-0002-8875-9032, Bykova E.E. ORCID: 0000-0002-4830-624X, Ivannikov A.A. ORCID: 0000-0002-9738-1801, Shvedov I.I. ORCID: 0000-0001-9722-6097, Vanina D.D. ORCID: 0000-0003-1959-370X.

\*Corresponding author: tarzimanova@mail.ru

Received: 03.06.2022 Revision Received: 15.06.2022 Accepted: 20.06.2022

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Bragina A.E., Loria I.Zh., Pokrovskaya A.E., Bykova E.E., Ivannikov A.A., Shvedov I.I., Vanina D.D. Predictors of atrial fibrillation in patients with COVID-19. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5095. doi:10.15829/1560-4071-2022-5095. EDN VVXNLLB

Коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), остается одной из глобальных проблем современного мирового сообщества<sup>1</sup>. Наряду с поражением органов дыхания, COVID-19 имеет серьезные последствия для сердечно-сосудистой системы, вызывая повреждение миокарда, тромбоэмболические осложнения и аритмии. Нарушения ритма сердца или проводимости возникают более чем у 20 % больных с тяжелым течением COVID-19, наиболее часто диагностируют фибрилляцию предсердий (ФП) [1, 2].

В метаанализе Romiti GF, et al. (2021) при обследовании 187716 пациентов с коронавирусной инфекцией было показано, что распространенность ФП у больных с COVID-19 примерно в 2 раза выше, чем в общей популяции [3]. В исследовании Bhatia KS, et al. (2021), включавшем 644 пациента с тяжелым течением COVID-19, было выявлено, что у 20 (3,6 %) больных на электрокардиограмме впервые был диагностирован эпизод ФП [4].

Появление ФП приводит к росту тромбоэмболических осложне-

ний и ухудшает прогноз больных с COVID-19. Смертность среди пациентов с ФП в 2 раза выше, чем у больных с синусовым ритмом.

Обсуждается несколько возможных механизмов возникновения ФП при COVID-19: нарушение метаболизма и гипоксия; гипокалиемия, генез которой связан с воздействием вируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему; прямое вирусное повреждение кардиомиоцитов с развитием вирусного миокардита [1-6].

Остается предметом дискуссий вопрос о предикторах появления ФП у больных с COVID-19. Ранняя диагностика предикторов ФП и назначение дополнительной терапии для профилактики аритмии может улучшить не только клинический статус пациентов, но и их прогноз. Изложенные позиции определили цель нашего исследования.

Цель исследования: выявить предикторы возникновения ФП у больных с COVID-19.

### Материал и методы

В ретроспективное исследование было включено 1473 пациента

(средний возраст  $57,6 \pm 3,9$  лет) с COVID-19, которые были госпитализированы в УКБ № 4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

В зависимости от возникновения ФП пациенты были разделены на 2 группы: в I группу включены 95 больных, у которых во время пребывания в стационаре был диагностирован пароксизм ФП; II группу составили 1378 пациентов, у которых во время пребывания в стационаре ФП не было. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом (протокол № 04-21 от 18.02.2021 г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Больные I группы были старше, чем пациенты II группы, достоверно чаще страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа. Артериальная гипертензия (АГ) была диагностирована у 88 (92 %) больных с ФП и у 772 (56 %) пациентов в группе сравнения, ишемическая болезнь серд-

<sup>1</sup>Министерство здравоохранения РФ "Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" Версия 14 (27.12.2021)".

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика	I группа	II группа	p
Количество пациентов	95 (100 %)	1378 (100 %)	-
Средний возраст, лет	75,9 ± 2,3	56,4 ± 3,9	<0,00001
Женщины	45 (47 %)	670 (49 %)	0,57709
Мужчины	50 (53 %)	708 (51 %)	0,62924
Артериальная гипертензия	88 (92 %)	772 (56 %)	<0,00001
1 степени	0 (0 %)	183 (13 %)	0,03018
2 степени	9 (10 %)	195 (14 %)	0,44518
3 степени	79 (90 %)	394 (29 %)	<0,00001
ИБС	77 (81 %)	358 (26 %)	<0,00001
Инфаркт миокарда в анамнезе	25 (27 %)	104 (8 %)	0,00002
ХСН	78 (82 %)	428 (31 %)	<0,00001
Сахарный диабет 2 типа	34 (36 %)	205 (15 %)	0,00066
Ожирение	24 (25 %)	303 (22 %)	0,60119

Сокращения: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2. Маркеры воспаления у больных I и II группы

Показатель	I группа	II группа	p
С-реактивный белок, мг/л	90,18 [24,4; 146]	63,47 [12; 93]	0,00023
Интерлейкин-6, пг/мл	144,54 [16,7; 186,6]	129,16 [11,5; 95,7]	<0,00001
Ферритин, ммоль/л	285,4 [105,8; 310,4]	256,2 [93,2; 298,8]	0,06936

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ у больных I и II групп

Показатели	I группа	II группа	p
ФВ ЛЖ, %	46,19 [38; 54]	57,54 [55; 62]	<0,00001
КДО ЛЖ, мл	118,32 [98; 129]	110,49 [101; 113]	0,97108
КСО ЛЖ, мл	61,56 [42; 71]	46,99 [41; 49]	0,000006
ТЗС ЛЖ, мм	10,56 [10; 11]	10,1 [10; 11]	0,82301
ТМЖП, мм	11,2 [10; 12]	10,9 [10; 12]	<0,00001
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	104,82 [195; 245]	105,18 [155; 215]	0,00291
Объем ЛП, мл	78,44 [68; 91]	63,5 [58; 69]	<0,00001

Сокращения: КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ТЗС – толщина задней стенки, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ФВ – фракция выброса.

Таблица 4. Маркеры развития ФП при тяжелом течении COVID-19

Показатель	RR	95 % ДИ	p
Пожилой возраст старше 60 лет	15,172	7,410-31,066	<0,00001
Артериальная гипертензия	8,961	4,179-19,213	<0,00001
ИБС	10,208	6,186-16,843	<0,00001
ХСН	27,429	12,084-62,261	<0,00001
Объем поражения легочной ткани >50 %	1,694	1,089-2,636	<0,00001
Высокий уровень интерлейкина-6	2,667	1,201-5,921	<0,00001
Увеличение объема полости ЛП	5,047	2,943-8,656	<0,00001
Снижение ФВ ЛЖ <50 %	4,495	2,939-6,875	<0,00001

Сокращения: ДИ – доверительный интервал, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ФВ – фракция выброса, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, RR – относительный риск.

ца (ИБС) – у 77 (81 %) и 358 (26 %) больных, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 78 (82 %) и 428 (31 %) пациентов, соответственно (p <0,05). Исследуемые группы были сопоставимы по полу и распространенности ожирения.

Всем больным выполнялись общеклиническое обследование, включающее общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, электрокардиограмма в 12 отведениях, компьютерная томография органов грудной клетки, эхокардиография (ЭхоКГ).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы STATISTICA 10.0 с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Цифровые результаты описывались с помощью средней арифметической M и ее среднеквадратического отклонения ±σ. Среднее значение и стандартная ошибка среднего определялись в случае нормальности распределения параметра. В противном варианте определялся квартильный интервал (25-й, 50-й и 75-й процентиля). Статистический анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия χ<sup>2</sup>. Влияние количественных показателей на развитие аритмии оценивалось методом линейной регрессии Кокса. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки p <0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Многофакторный регрессионный логистический анализ применялся с целью определения прогностических маркеров развития событий.

### Результаты

При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки было обнаружено, что объем поражения легочной ткани у больных I группы составил в среднем 44,14 ± 2,15 % и был достоверно больше, чем у пациентов II группы –

35,96 ± 2,37 % (p < 0,05). Средние значения сатурации кислорода на воздухе при поступлении в стационар были достоверно ниже у пациентов с диагностированным пароксизмом ФП – 91,93 ± 9,00 %, чем в группе сравнения – 94,42 ± 12,50 % (p < 0,05).

Достоверных изменений в параметрах общего анализа крови и общего анализа мочи между группами выявлено не было. При оценке результатов биохимического анализа крови у пациентов с COVID-19 и пароксизмом ФП наблюдалось достоверное увеличение С-реактивного белка и интерлейкина (ИЛ)-6, чем в группе сравнения (табл. 2). Плазменные концентрации калия находились в пределах нормальных значений и не имели достоверных различий между группами.

При проведении ЭхоКГ было выявлено, что значения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) у больных I группы были достоверно ниже, чем у пациентов II группы (p < 0,05). Показатели конечного систолического объема ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ и объем левого предсердия (ЛП) были достоверно больше у пациентов с ФП, чем у больных без аритмии. Результаты ЭхоКГ представлены в таблице 3.

В нашем исследовании была оценена прогностическая значимость клинических показателей, объема поражения легких, степени гипоксии, уровня плазменных концентраций биохимических маркеров и параметров ЭхоКГ на вероятность возникновения ФП у больных с COVID-19. При проведении многофакторного анализа статистически значимым влиянием на развитие ФП у пациентов с COVID-19 были: возраст старше 60 лет, наличие АГ, ИБС, ХСН, объем поражения легочной ткани >50 %, повышение уровня ИЛ-6, увеличение объема ЛП >70 мл и низкие значения ФВ ЛЖ (<50 %). Для каждого маркера были рассчитаны относительный риск и доверительный интервал (табл. 4).

### Обсуждение

Появление ФП в большинстве случаев возникает при наличии у больного предрасполагающих факторов, которые приводят к электро-

физиологическому и структурному ремоделированию предсердий. Подавляющее большинство больных ФП имеют “вторичную” форму аритмии, возникающую при наличии патологии сердца. В последние годы наиболее частой причиной возникновения ФП считают АГ, при этом отмечается значительное уменьшение пациентов с пороками сердца. В исследовании ALFA было показано, что распространенность ФП значительно увеличивается при появлении выраженной гипертрофии ЛЖ [7, 8]. К наиболее значимым изменениям, способствующим возникновению ФП, относят жировую и амилоидную инфильтрацию предсердной ткани с развитием фиброза и дилатации полости ЛП [7].

Более чем у 20 % больных с ФП диагностируют ИБС [9]. До настоящего времени остается предметом для дискуссии вопрос: оказывает ли влияние на течение ФП распространенность атеросклероза коронарных артерий и могут ли неосложненные формы ИБС предрасполагать к появлению аритмии.

ХСН является одной из наиболее частых причин возникновения ФП. У пациентов с ХСН риск развития ФП увеличивается в 5 раз, при этом значительно возрастает риск смерти от тромбоэмболических осложнений. Существует прямая зависимость между стадией недостаточности кровообращения и распространенностью ФП. Так, среди больных с ХСН II-III функционального класса по NYHA ФП диагностируют в 30 % случаев, а у пациентов с ХСН IV функционального класса в 30-40 % [8].

В нашем исследовании было показано, что возникновение пароксизма ФП во время острого течения COVID-19 достоверно чаще возникало у пациентов пожилого возраста или при наличии сердечно-сосудистых заболеваний – АГ, ИБС или ХСН. Больные с аритмией имели достоверно более низкие значения ФВ ЛЖ и увеличение объема ЛП. Схожие результаты были получены в исследовании Peltzer B, et al. Авторы показали, что наджелудочковые аритмии при COVID-19 возникают достоверно чаще у пациентов пожилого возраста и у больных с АГ

[10]. Bhatla A, et al. при исследовании >700 пациентов с COVID-19 выявили взаимосвязь между увеличением возраста пациентов и риском развития ФП [11].

Наряду с общеизвестными предикторами развития ФП в нашем исследовании было установлено, что увеличение объема поражения легких и возрастание воспалительных показателей крови также способствует увеличению риска развития аритмии. В настоящее время доказано, что COVID-19 проявляется развитием системного воспаления [12-14]. В ряде случаев при COVID-19 возникает усиленная активация иммунных клеток, что приводит к “цитокиновому шторму” и повышению в плазме крови уровня цитокинов, таких как ИЛ-1β, ИЛ-2, 6 и 7; интерферон-гамма, фактор некроза опухоли-α, моноцитарный хемоаттрактантный белок и макрофагальный воспалительный белок [13].

Возрастание уровня воспалительных цитокинов может сопровождаться развитием апоптоза кардиомиоцитов, изменением реполяризации и нарушением проводимости. Некоторые цитокины, такие как ИЛ-6, способствуют возникновению дисфункции эндотелия и активации тромбоцитов, что приводит к острому повреждению миокарда и повышает восприимчивость к аритмиям [14]. Вирус SARS-CoV-2 также индуцирует образование семейства Nod-подобных рецепторов, которые могут значительно изменить функцию ионных каналов, повысить возбудимость предсердной ткани и способствуют развитию ФП.

### Заключение

Таким образом, существуют две группы предикторов, инициирующих ФП при COVID-19: общеизвестные в популяции (пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, увеличение объема ЛП) и определяющие тяжелое течение COVID-19 (высокий уровень ИЛ-6 и объем поражения легких >50 %).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Список литературы:

1. Chazova IE, Mironova OYu. COVID-19 and cardiovascular diseases. Therapeutic Archive. 2020;92(9):4-7. (In Russ.) Чазова И. Е., Миронова О. Ю. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Терапевтический архив. 2020;92(9):4-7. doi:10.26442/00403660.20.20.09.000742.
2. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020;31(5):1003-8. doi:10.1111/jce.14479.
3. Romiti GF, Corica B, Lip GYH, Proietti M. Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021;10(11):2490. doi:10.3390/jcm10112490.
4. Bhatia KS, Sritharan HP, Chia J, et al. Cardiac Complications in Patients Hospitalised With COVID-19 in Australia. Heart Lung Circ. 2021;30(12):1834-1840. doi:10.1016/j.hlc.2021.08.001.
5. Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2630. (In Russ.) Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. doi:10.15829/1728-8800-2020-2630.
6. Shlyakhto EV, Parmon EV, Berngardt ER, Zhabina ES. Features of electrocardiographic changes in non-coronarogenic syndromes in patients with COVID-19. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):4019. (In Russ.) Шляхто Е.В., Пармон Е.В., Бернгардт Э.Р., Жабина Е.С. Особенности электрокардиографических изменений при некоронарогенных синдромах у пациентов с COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):4019. doi:10.15829/1560-4071-2020-4019.
7. Rav-Acha M, Orlev A, Itzhaki I, et al. Cardiac arrhythmias among hospitalized Coronavirus 2019 (COVID-19) patients: prevalence, characterization, and clinical algorithm to classify arrhythmic risk. Int J ClinPract. 2020:e13788. doi:10.1111/ijcp.13788.
8. Zylla MM, Merle U, Vey JA, et al. Predictors and Prognostic Implications of Cardiac Arrhythmias in Patients Hospitalized for COVID-19. J. Clin. Med. 2021;10:133. doi:10.3390/jcm10010133.
9. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
10. Kirchhof P, Schotten U. Hypertension begets hypertrophy begets atrial fibrillation? Insights from yet another sheep model. Eur Heart J. 2006;27(24):2919-20. doi:10.1093/eurheartj/ehl374.
11. Murakami N, Tanno M, Kokubu N, et al. Distinct risk factors of atrial fibrillation in patients with and without coronary artery disease: a cross-sectional analysis of the BOREAS- CAG Registry data. Open Heart. 2017;4(1):e000573. doi:10.1136/openhrt-2016-000573.
12. Peltzer B, Manocha KK, Ying X, et al. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020;31(12):3077-85. doi:10.1111/jce.14770.
13. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. Heart Rhythm. 2020;17(9):1439-44. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.016.
14. Gawalko M, Kapłon-Cieślicka A, Hohl M, et al. COVID-19 Associated Atrial Fibrillation: Incidence, Putative Mechanisms and Potential Clinical Implications. Int J Cardiol Heart Vasc. 2020;30:100631. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100631.

# Симпатический овердрайв и внезапная кардиальная смерть. Возможности бета-блокаторов с акцентом на бисопролол



Л.Н. Яковлева,  
д.м.н., профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики  
Харьковской медицинской академии последипломного образования

В Рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению желудочковых нарушений ритма и профилактике внезапной кардиальной смерти (2015) выделено более 20 факторов риска внезапной смерти, среди них 3 обусловлены симпатическим овердрайвом (симпатической гиперактивацией): увеличение частоты сердечных сокращений в покое, снижение variability сердечного ритма (стандартное отклонение интервалов RR менее 40–50 мс в сут.), удлинение и увеличение дисперсии интервала QT более 85–100 мс.

Бета-блокаторы – единственные препараты, которые воздействуют на все звенья патогенеза внезапной кардиальной смерти. Поэтому они выступают как препараты первой линии (IA) как в вышеупомянутых Рекомендациях, так и в Рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016) в качестве первоочередного компонента комбинированной терапии симптоматической хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Как свидетельствуют результаты клинических исследований хронической сердечной недостаточности, бета-блокаторы эффективно снижают риск внезапной кардиальной смерти. Лидером среди них является бисопролол: в исследовании CIBIS II он уменьшил риск внезапной смерти на 44 %, а в исследовании CIBIS-III – на 46 %.

**Ключевые слова:** симпатический овердрайв, частота сердечных сокращений, внезапная кардиальная смерть, бета-блокаторы, бисопролол.

## **Sympathetic overdrive and sudden cardiac death. Beta-blocker`s capabilities with a focus on bisoprolol**

L.N. Yakovleva

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

The recommendations of the European Society of Cardiology for the treatment of ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death (2015) identified more than 20 risk factors for sudden death, 3 of them due to sympathetic overdrive (sympathetic hyperactivation): increased heart rate at rest, decreased heart rate variability (standard deviation of the RR intervals is less than 40–50 ms per day), the elongation and increase in the variance of the QT interval is more than 85–100 ms.

Beta-blockers are the only drugs that affect all parts of the pathogenesis of sudden cardiac death. Therefore, they act as first-line drugs (IA) both in the aforementioned Recommendations and in the Recommendations of the European Society of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure (2016) as a primary component of the combination therapy of symptomatic chronic heart failure with a reduced ejection fraction of the left ventricle.

According to the results of clinical trials of chronic heart failure, beta-blockers effectively reduce the risk of sudden cardiac death. Bisoprolol is the leader among them: in the CIBIS II study, it reduced the risk of sudden death by 44 %, and in the CIBIS-III study, by 46 %.

**Key words:** sympathetic overdrive, heart rate, sudden cardiac death, beta-blockers, bisoprolol.

В структуре всей сердечно-сосудистой смертности внезапная кардиальная смерть (ВКС) составляет 25 %, то есть 4,3 млн в год на 17 млн сердечно-сосудистых смертей в мире. Внезапная смерть – это

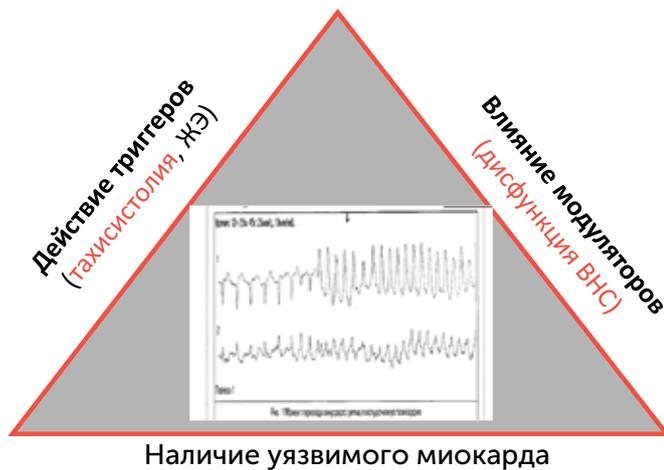
более широкое понятие, потому что внезапно можно умереть не только от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). В Украине на данный момент нет собственных статистических данных, поэтому

проведен анализ зарубежных регистров. В Европе насчитывается от 1100 до 9000, в США – от 800 до 6200 ВКС в год. Причем ее риск выше у мужчин и увеличивается с возрастом [1].

Впервые случай внезапной смерти был официально описан в 490 году до н. э. у Фидипида – здорового мужчины, атлета, который пробежал 42 км 195 м от Марафона до Афин [2]. Очевидно, у него были для этого какие-то предпосылки, то есть был некий субстрат. Фидипид был атлетом – значит, наверняка, у него была гипертрофия миокарда. Что еще могло послужить причиной внезапной смерти? Безусловно, тахисистолия, которая сама по себе является дополнительным фактором риска смерти, в том числе внезапной. Возможно, были и какие-то другие составляющие: спортсмен долго бежал и, скорее всего, был обезвожен – значит у него могли быть электролитные нарушения. Это мы можем предположить с позиции современных знаний о патогенезе ВКС.

На самом деле человечество поняло, почему человек может умереть внезапно, когда стали понятны электрофизиологические условия развития ВКС [1]. К ним относятся:

- **механическая дисфункция** (растяжение волокон со структурным и электрическим ремоделированием камер сердца, а также гипертрофия отдельных



Philippe Coumel: a founding father of modern arrhythmology\* Jerónimo Farré, Hein J. Wellens Author Notes EP Europace, Volume 6, Issue 5, 2004, Pages 464–465, <https://doi.org/10.1016/j.eupc.2004.06.001>

Рисунок 1. «Треугольник» Ph. Coumel

кардиомиоцитов, например, как при гипертрофической кардиомиопатии);

- **наличие электрически неомогенного миокарда – рубцовой ткани или другого поражения миокарда:**

- воспаления;
- ишемии (у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) соседствуют рубцовая ткань и ишемизированный гибернированный миокард);
- ишемических синдромов.

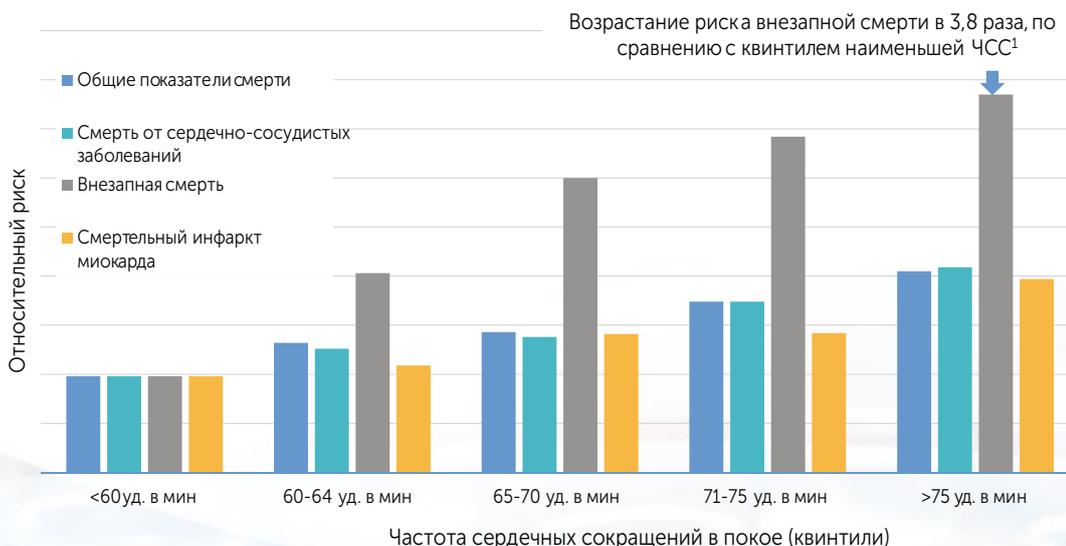
Это будет приводить к:

- неравномерности и неполноте реполяризации в различных фрагментах миокарда;
- дисперсии рефрактерности;
- нарушению функции ионных каналов (врожденному или приобретенному (вследствие того же повреждения при ишемии));
- замедлению проводимости.

**Патогенез ВКС** можно изобразить в виде треугольника, предложенного Ph. Coumel (рис. 1). Он включает три главных звена [3]:

- **наличие уязвимого миокарда** (гипертрофированного, ишеми-

Проспективное исследование 7079 мужчин в возрасте 42-53 лет, за которыми наблюдали в среднем на протяжении 23 лет<sup>1</sup>



1. Jouven X, Zureik M, Desnos M et al. Resting heart rate as a predictive factor for sudden death in middle-aged men. Cardiovasc Res. 2001;50:373–8.

Рисунок 2. Повышенная частота сердечных сокращений в покое увеличивает риск внезапной смерти у мужчин среднего возраста

зированной миокарда, ранее реанимированного сердца вследствие сердечной недостаточности (СН) с наличием фрагментов миокарда с различными физиологическими свойствами: разной возбудимостью, проводимостью и, соответственно, – ЭКГ);

■ **действие триггеров** (для реализации механизма ВКС нужно наличие симпатического овердрайва (гиперактивации симпатической нервной системы (СНС)), и, как следствие, – тахисистолии или желудочковой экстрасистолии);

■ **влияние модуляторов** – это снижение порога фибрилляции желудочков (ФЖ) вследствие **дисфункции вегетативной нервной системы**: повышения тонуса СНС и снижения тонуса парасимпатической нервной системы (ПНС) в структурах головного мозга (чем выше тонус симпатикуса, тем ниже порог ФЖ, тем меньшей силы экстрасистола или сама тахисистолия при наличии электрически нестабильного миокарда может реализовать риски).

Проспективное исследование 7079 мужчин в возрасте 42–53 лет, за которыми наблюдали в среднем на протяжении 23 лет, показало, что не только относительный риск сердечно-сосудистой смерти, но и риск внезапной смерти увеличивается в 3,8 раза, как только частота сердечных сокращений (ЧСС) превышает 75 уд./мин [4]. (рис. 2).

В Рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology; далее – Рекомендации ESC) по лечению желудочковых нарушений ритма (ЖНР) и профилактике ВКС (2015) выделено более 20 факторов риска ВКС. Среди них три обусловлены симпатическим овердрайвом (симпатической гиперактивацией) [1]:

- увеличение ЧСС в покое;
- снижение вариабельности сердечного ритма (BCP) – стандартное отклонение интервалов RR менее 40–50 мс в сут.;
- удлинение и увеличение дисперсии интервала QT более

Таблица 1. Прогностическая значимость желудочковых нарушений ритма (J.T. Bigger, 1984 г.) [5]

Критерии	Не опасные	Потенциально опасные	Опасные
Риск ВКС	Очень низкий (<5 %)	Низкий или умеренный (5–15 %)	Высокий (15–50 %)
ФВ ЛЖ	Нормальная	30–50 %	Менее 30 %
Рубцовые изменения, ГЛЖ, девиация сегмента ST	Нет	Есть	Есть
Частота ЖЭ (класс по В. Lown)**	I–II	II–III	II–III
Парные ЖЭ или пробежки ЖТ	Нет	Есть	Есть
Устойчивая ЖТ	Нет	Нет	Есть

Примечания: 1. ВКС – внезапная кардиальная смерть; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ЖЭ – желудочковые экстрасистолии; ЖТ – желудочковая тахикардия.

2. \*Частота ЖЭ (класс по В. Lown): I – единичные ЖЭ (менее 30/час);

II – частые монорморфные ЖЭ (более 30/час); III – полиморфные ЖЭ;

IUa – парные ЖЭ;

IUb – пробежки ЖТ;

U – ранние (R на T) ЖЭ.

Таблица 2. Бета-блокаторы – препараты первой линии в лечении желудочковых нарушений ритма и профилактике внезапной кардиальной смерти (Рекомендации ESC, 2015)

Показания	Класс	Уровень доказательств
Бета-адреноблокаторы	I	A
Амиодарон может применяться для устранения симптомов желудочковых аритмий у лиц, перенесших ИМ, но на смертность он не влияет	II b	B
Применение блокаторов натриевых каналов (класс IC) не рекомендовано для предотвращения ВКС у пациентов с ИБС, в том числе перенесших ИМ	III	B

85–100 мс (свидетельство электрической неомогенности миокарда, увеличения неоднородности реполяризации и склонности к ФЖ). Ярко выраженным примером гиперактивации симпатoadренальной системы являются последствия феохромоцитомного криза, когда после «удара катехоламинов» сразу развивается гипокалиемия и, как следствие, – удлинение интервала QT, а также, что немаловажно, увеличение дисперсии интервала QT.

К **предикторам ВКС**, связанным с клиническими проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС), относят [1]:

- острый коронарный синдром (ОКС) и ИМ;
- площадь ишемии миокарда >10 % и такие связанные с ней состояния, как гибернированный, или «оглушенный», миокард;
- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ниже 40 % и III–IV функциональный класс (ФК) хронической СН (ХСН) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association Functional Classification; NYHA);
- синкопальные состояния в анамнезе;
- желудочковые нарушения ритма (желудочковая тахикардия, ранние желудочковые экстраси-

Таблица 3. Бета-блокаторы эффективно снижают риск внезапной кардиальной смерти в клинических исследованиях хронической сердечной недостаточности\*

Исследование	Препарат	Плацебо, %	Препарат с действующим веществом, %	CAP2, %	COP2, %
CIBIS II	Бисопролол	6,3	3,6	2,7	44
MERIT-HF	Метопролол	6,6	4,0	2,6	41
COPERNICUS	Карведилол	6,1	3,9	2,2	36
CAPRICORN	Карведилол	7,0	5,2	1,8	26
BEST	Буциндолол	15,0	13,4	1,6	12
SENIORS	Небиволол	6,6	4,1	2,5	38

Примечания: 1. CAP – снижение абсолютного риска; COP – снижение относительного риска;

2. \* – Cardioprotection: the role of  $\beta$ -blocker therapy/B. M. Egan, J. Basile, R. J. Chilton [et al.]/J. Clin. Hypertens. – 2005. – No. 7. – P. 409–416.

столы (ЖЭ), прогрессирование желудочковой экстрасистолии, ЖЭ II класса по В. Lown – более 30 экстрасистол в течение часа) (табл. 1). Следует отметить, что ЖЭ II класса могут не быть жизнеугрожающими и, соответственно, не требуют назначения антиаритмической терапии у пациентов с отсутствием факторов сердечно-сосудистого риска: нормальной ФВ ЛЖ, отсутствием рубцовых изменений на ЭКГ, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и девиации сегмента ST. При наличии у больного нескольких факторов риска и жизнеугрожающей аритмии (в том числе, вышеупомянутой ЖЭ II класса по В. Lown) риск смерти в течение года возрастает до 50 %.

В Рекомендациях ESC по лечению ЖНР и профилактике ВКС (2015) ББ определены как препараты первого ряда (класс и уровень доказательности – IA) [1] (табл. 2).

**Почему ББ? Потому что ББ – единственные препараты, которые воздействуют на все три звена патогенеза ВКС, предложенного Ph. Coumel, и тем самым способствуют профилактике ее возникновения. Они влияют на субстрат аритмии, оказывая [6–8]:**

1) антиишемическое действие:

- снижение потребности миокарда в кислороде (снижение сократимости, ЧСС);
- удлинение диастолы и улучшение перфузии миокарда;
- снижение артериального давления (АД);

2) улучшение хронотропной функции при ХСН:

- контроль нейрогуморальных сдвигов;
- ограничение парадоксального снижения сердечного выброса при тахисистолии;
- увеличение коронарного перфузионного давления и улучшение перфузии миокарда;

3) антиаритмическое действие, которое реализуется через:

- замедление частоты синусового ритма;
- уменьшение спонтанной импульсации эктопических водителей ритма (ограничение роли СНС в реализации триггерного механизма, ингибирование рианодиновых рецепторов и высвобождения Ca<sup>2+</sup>);
- замедление проведения и повышения рефрактерного периода AV-узла;
- предотвращение индуцируемой катехоламинами гипокалиемии (эффективны при синдроме удлинённого интервала QT (>45 с));
- повышение порога ФЖ (только липофильные ББ (бисопролол), проникая через гематоэнцефалический барьер, снижают тонус СНС, тем самым повышая тонус ПНС, и, таким образом, повышают порог ФЖ. Поэтому липофильные ББ (бисопролол) – единственные препараты, которые эффективны при лечении пируэтных желудочковых тахикардий).

В мета-регрессивном анализе 17 рандомизированных двойных сле-

пых плацебо-контролируемых исследований ББ (n = 14) или антагонистов кальция (n = 3) у пациентов с ранее перенесенным ИМ было показано, что **снижение ЧСС на 10 уд./мин** снижает относительный риск коронарной смерти на 30 %, **риск внезапной смерти на 39 %**, а также риск смерти от всех причин на 20 %, в том числе в течение 1 года [9].

В таблице 3 представлены результаты клинических исследований различных ББ, которые упоминаются в Рекомендациях ESC по диагностике и лечению острой и хронической СН (2016) (далее – Рекомендации ESC по СН (2016)). Как видно из данных, приведенных в таблице 3, все ББ снижают относительный риск ВКС, и лидером среди них является бисопролол: в исследовании CIBIS II он **уменьшил риск внезапной смерти на 44 %** [10].

Если говорить об ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), то, несмотря на то, что они довольно хорошо себя зарекомендовали в снижении смертности от прогрессирования ХСН, данные метаанализа рандомизированных исследований по влиянию на внезапную смерть довольно-таки скромные (снижение риска ВКС всего на 9 %) [11].

В соответствии с Рекомендациями ESC по СН (2016), медикаментозную терапию пациентам с симптоматической ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (II–IV класс по NYHA) следует начинать с ББ, присоединяя к нему дополнительно ИАПФ, или наоборот – с ИАПФ, потом добав-

Таблица 4. Стратегия медикаментозной терапии пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (II–IV класс по NYHA) (Рекомендации ESC, 2016)\*

Показания	Класс	Уровень доказательств
ИАПФ рекомендованы дополнительно к ББ симптоматическим пациентам с СН со сниженной ФВ ЛЖ с целью снижения риска госпитализации и смерти	I	A
ББ рекомендованы дополнительно к ИАПФ симптоматическим пациентам с СН со сниженной ФВ ЛЖ с целью снижения риска госпитализации и смерти	I	A
АМР рекомендованы пациентам с СН со сниженной ФВ ЛЖ, которые остаются с симптоматикой, несмотря на лечение ББ и ИАПФ, для снижения риска госпитализации и смерти	I	A

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ББ – бета-блокаторы; СН – сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

для ББ (класс и уровень доказательности – IA) [12] (табл. 4). То есть необходимо титровать либо ИАПФ дополнительно к ББ, либо, наоборот, к ингибитору ИАПФ, титруя, добавить ББ. **Какую же стратегию лучше выбрать?**

Чтобы правильно выбрать стратегию терапии, очень важно понимать, что на ранней стадии ХСН основная причина смерти больных – ВКС. Это связано с тем, что самой частой причиной ХСН является перенесенный ИМ или ИБС. Иными словами, нестабильность миокарда как таковая (причина – активация СНС в самом начале заболевания) приводит к развитию аритмии, как следствие – к ВКС. Поэтому колоссальное количество больных не доживает до развернутой картины ХСН, то есть более тяжелой ее стадии – III, IV функционального класса по классификации NYHA. Как только пациенты пережили эти 2 года ранней стадии, риски смерти от ВКС и прогрессирования ХСН выравниваются. Риск внезапной смерти несколько снижается, однако все равно сохраняется высоким, а вот вероятность умереть от прогрессирования ХСН возрастает. И действительно, пятилетняя выживаемость у этих больных не достигает даже 50 % (рис. 3).

В процессе развития ХСН СНС активируется раньше, чем ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), в то же время ББ более эффективно снижают концентрацию норадреналина, нежели ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Кроме того, ББ способны также снижать активность

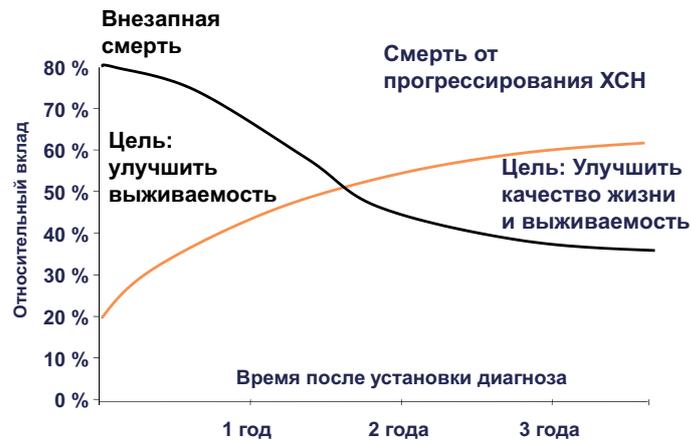


Рисунок 3. Почему ранняя стадия хронической сердечной недостаточности критически важна?

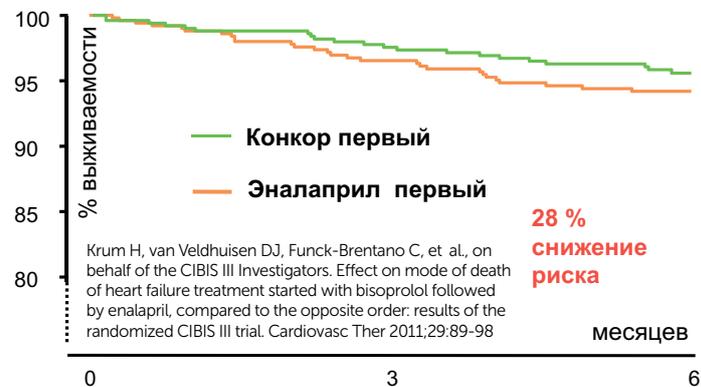


Рисунок 4. Выживаемость в конце монотерапии (CIBIS-III)

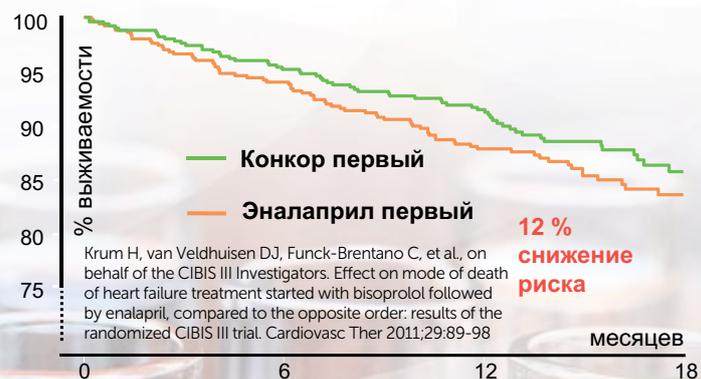


Рисунок 5. Выживаемость в течение всего периода наблюдения (CIBIS-III)

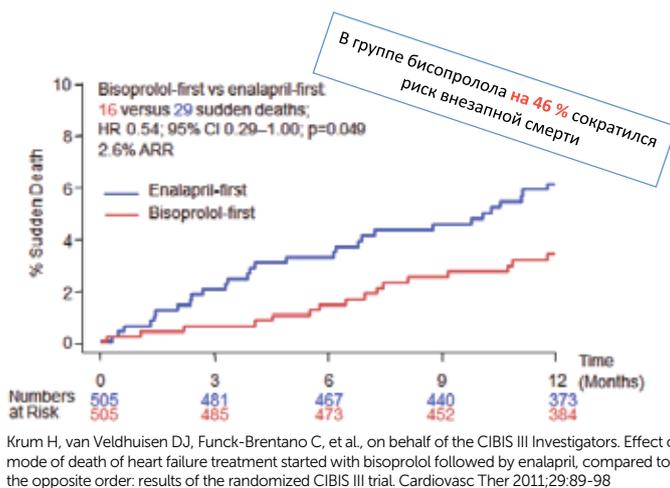


Рисунок 6. Внезапная кардиальная смерть (CIBIS-III)

РААС. ИАПФ, в свою очередь, более эффективно снижают концентрацию ангиотензина II (А II) у больных ХСН (которые уже получают терапию ББ, последние положительно влияют на «ускользание» влияния ИАПФ на содержание АП).

**Имеет ли значение очередность назначения ББ и ИАПФ?**

Ответ на этот вопрос позволило дать исследование CIBISIII [13]. В исследовании приняли участие 1010 пациентов старше 65 лет с ХСН лег-

кой и умеренной степенью тяжести (II или III ФК по NYHA) с ФВ ЛЖ менее 35 % и стабильным течением заболевания на протяжении более 7 дней (без клинически значимой задержки жидкости/коррекции диуретиками). Одна группа пациентов в течение первых 6 месяцев принимала бисопролол (Конкор), другая – эналаприл, затем все пациенты переводились на комбинированную терапию, которая проводилась в течение 18 месяцев (1 группа получала

бисопролол первым + эналаприл, 2 группа – эналаприл первым + бисопролол). Результаты исследования подтвердили гипотезу, что очередность назначения препаратов имеет значение. В группе пациентов, которые получали Конкор первым, уже через 6 месяцев отмечалось снижение относительного риска смерти на 28 % (рис. 4). Достоверность полученных результатов подтверждалась сохранением этой тенденции и спустя 18 месяцев при назначении комбинированной терапии (рис. 5). То есть пациенты, которые изначально получали Конкор первым, выживали лучше (отмечалось снижение риска смерти на 12 % даже в конце периода наблюдения). Более того, такая терапия положительно влияла на прогноз у пациентов разных возрастных групп, и даже у пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин и сахарным диабетом. И самое главное – в группе пациентов, которые получали бисопролол первым, практически на 46 % был снижен риск развития ВКС (рис. 6).

Дополнительная информация. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Список литературы:**

1. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death//Eur Heart J. – 2015. – No. 36 (41). – P. 2793–2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29.
2. Гаврилова Е. Внезапная смерть в спорте: причины, частота возникновения, профилактика/Е. Гаврилова//Наука в олимпийском спорте. – 2014. – № 4. – С. 36–41.
3. Jerónimo Farré Philippe Coumel: a founding father of modern arrhythmology / Jerónimo Farré, Hein J. Wellens//EP Europace. – 2004. – Vol. 6, Issue 5. – P. 464–465. DOI: 10.1016/j.eupc.2004.06.001.
4. Resting heart rate as a predictive factor for sudden death in middle-aged men/X. Jouven, M. Zureik, M. Desnos [et al.]//Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 50. – P. 373–378.
5. Bigger J. T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death/J. T. Bigger//Am. J. Cardiol. – 1984. – Vol. 54. – P. 3D–8D.
6. Axsom K. Heart Rate in Coronary Artery Disease: Should We Lower It?/K. Axsom, S. Bangalore//Curr Treat Options Cardio Med. – 2013. – Vol. 15. – P. 118–128. DOI: 10.1007/s11936-012-0217-2
7. Cruickshank J. M. The Modern Role of Beta-blockers in Cardiovascular Medicine/J. M. Cruickshank. – Shelton, CT: People’s Medical Publishing House, USA, 2011. – URL: <https://trove.nla.gov.au/version/49035133>
8. ABC of heart failure. Pathophysiology/G. Jackson, C. R. Gibbs, M. K. Davies, G. Y. Lip//BMJ. – 2000. – Vol. 320 (7228). – P. 167–170. DOI: 10.1136/bmj.320.7228.167
9. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials/M. Cucherat//Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 3012–3019.
10. Cardioprotection: the role of  $\beta$ -blocker therapy / B. M. Egan, J. Basile, R. J. Chilton [et al.] //J. Clin. Hypertens. – 2005. – Vol. 7. – P. 409–416.
11. Garg R. for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure/R. Garg, S. Yusuf//JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 1450–1456.
12. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – P. 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
13. Effect on mode of death of heart failure treatment started with bisoprolol followed by enalapril, compared to the opposite order: results of the randomized CIBIS III trial/H. Krum, D. J. van Veldhuisen, C. Funck-Brentano [et al.] on behalf of the CIBIS III Investigators// Cardiovasc. Ther. – 2011. – Vol. 29. – P. 89–98.

Впервые опубликовано в журнале «Ліки України»/«Medicine of Ukraine», № 2 (239)/2020, ISSN 1997-9894

# ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ КОНКОР®

## ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

### КОНКОР®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг и 10 мг

## МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ

### НАЗВАНИЕ

Бисопролол

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- артериальная гипертензия
- ишемическая болезнь сердца (стенокардия)

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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 гипертензии (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 коррекции 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

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).

## ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом:

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
- астеня
- 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, ангионевротический отек
- гепатит
- эректильная дисфункция
- ночные кошмары, галлюцинации

### Очень редко

- конъюнктивит
- выпадение волос. Бета-блокаторы могут спровоцировать или усугубить псориаз или вызвать сыпь псориазного типа.

\*Данные симптомы возникают чаще в начале лечения. Они, как правило, носят малоинтенсивный характер и обычно исчезают в течение 1-2 недель.

Очень важно сообщать о любых подозреваемых побочных явлениях. Это позволяет непрерывно контролировать профиль соотношения польза/риск данного лекарственного средства.

## 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 феохромоцитомы
- 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

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

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 про-

водимости 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, норадреналин): 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:*

Мефлохин: повышенный риск брадикардии. Ингибиторы моноаминоксидазы (кроме ингибиторов MAO-B): повышенный гипотензивный эффект бета-блокаторов, а также риск гипертонического криза.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

*Детский возраст до 18 лет*

Противопоказано.

Эффективность и безопасность не установлены.

*Беременность и период лактации*

Противопоказано.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Бисопролол не влиял на способность управлять автомобилем при исследовании пациентов, страдающих заболеваниями коронарных сосудов сердца. Однако вследствие индивидуальных реакций способность управлять автомобилем или работать с технически сложными механизмами может быть нарушена. На это следует обратить особое внимание в начале лечения, после изменения дозы, а также при одновременном употреблении алкоголя.

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ! САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРЬЯ**

## СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Мерк Хелскеа КГаА, Германия  
Frankfurter 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: +7 727 364 56 61, +7 727 291 61 51

Факс: +7 727 291 61 51

Адрес электронной почты PV-KAZ@acino.swiss

## НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

PK-JC-5N014587 от 22.01.2020г. Бессрочно

PK-JC-5N014588 от 22.01.2020г. Бессрочно

# Проблема коморбидности и мультиморбидности в ревматологии



А.А. Жанкашимова, К.А. Зординова, Г.С. Есназарова,  
М.О. Дя, А. Ундалева, Б. Дуйсен, Г. Койшыбай  
НУО «Казакхстанско-Российский медицинский университет»  
Кафедра внутренних болезней

**Несмотря на большие современные достижения в диагностике и лечении воспалительных ревматических заболеваний (РЗ), нет гарантии полноценного улучшения состояния пациентов в связи с развитием у этого контингента тяжелых коморбидных хронических состояний, которые влияют на течение и прогноз конкретного ревматологического заболевания, выбор тактики его лечения и на качество жизни больных [1-3].**

Термин «мультиморбидность» определяется, согласно критериям ВОЗ, как состояние, включающее наличие двух и более хронических заболеваний, этиопатогенетически не связанных между собой (в среднем 5,8 заболевания на человека) [6]. Традиционным определением коморбидности является «возникновение любого заболевания во время клинического течения конкретной изучаемой болезни» [7]. В основе концепции коморбидности центральное место занимает конкретная **индексная болезнь**, а заболеваниям, возникшим «рядом с ней», отводится лишь подчиненная роль [7-9].

В случае рассмотрения **мультиморбидности** не выделяют основную «индексную болезнь», а рассматривают все заболевания, имеющиеся у конкретного пациента как **равнозначные** и взаимосвязанные, вне зависимости от этиопатогенетических факторов и времени возникновения. Следовательно, в основе мультиморбидности в отличие от коморбидности лежит не заболевание, а конкретный **пациент** со множеством приобретенных хронических состояний, равнозначных между собой [3].

Считается, что именно тяжесть и продолжительность конкретных болезней определяют риск смертельного исхода, чем простая арифметическая сумма болезней [10, 11]. Увеличение количе-

ства заболеваний, составляющих мультиморбидность, достоверно связано с ухудшением качества жизни и увеличением числа принимаемых лекарств, госпитализаций, медицинских манипуляций и др. [9]. Убедительным подтверждением влияния хронических заболеваний являются данные наблюдения за 10-летний период (2000-2010 гг.), когда значительно снизилось число пациентов, принимающих кортикостероиды и в 2 раза увеличилось количество пациентов, принимающих генно-инженерные биологические препараты. Однако, несмотря на внедрение новых технологий лечения, не улучшилась самооценка пациентами своего качества жизни (HAQ) и выраженности болезненного дискомфорта (по ВАШ) [3, 13, 14].

В настоящее время выделяют 3 кластера (ассоциации) болезней, которые формулируют мультиморбидность: сердечно-сосудистые и метаболические заболевания; проблемы ментального здоровья; скелетно-мышечные расстройства [15-17].

В свете анализа полиморбидности возникает ряд вопросов. В частности, все существующие на сегодня клинические рекомендации рассчитаны на одно заболевание. В связи с этим наиболее приоритетным становится разработка протоколов диагностики и лечения, рассчитанных на полимор-

бидного пациента со всеми вытекающими отсюда последствиями. Разработка таких клинических документов является сложной задачей, сопряженной с учетом многих сопутствующих факторов. Принципы доказательной медицины распространены на одно заболевание, соответственно РКИ также проводились на анализе одной конкретной патологии. Еще один вопрос: насколько РЗ как составляющая мультиморбидности влияют на общее состояние пациента. Имеются доказательства, что РЗ имеют не только прибавочный, но и дополнительный усиливающий эффект в отличие от неревматологической патологии [18, 19].

Отдельное место сегодня отводится коморбидным инфекциям (КИ). Эта проблема существенно возросла в связи с внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), применение которых ассоциируется с нарастающим риском развития КИ разнообразной природы и локализации, включая оппортунистические (инвазивные микозы, пневмоцистная пневмония и др.), а также повышенный риск реактивации латентной инфекции, в первую очередь туберкулеза. Помимо этого регистрируются случаи тяжелых инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др.), в том числе с летальным исходом [20, 21].

Явление коморбидности, как множественности или наличия нескольких заболеваний у одного больного, широко изучается в настоящее время с различных аспектов, в том числе и генетических. Внедрены в практическую медицину различные индексы для его оценки. Индекс Чарлсона (Charlson Index) используется для прогноза летальности, кумулятивная шкала рейтинга заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale [CIRS]) оценивает все системы организма без специфических диагнозов, индекс сочетанной болезни (Index of Coexisting Disease [ICED]) учитывает тяжесть заболевания и нетрудоспособность [27, 28]. Вместе с тем основная цель этих индексов – оценка соотношения количества существующих заболеваний с экономическими затратами здравоохранения [22, 23].

Практическому врачу (ВОП, терапевту или ревматологу) необходимо уделять важное значение наличию коморбидной патологии при изучении медицинской документации у конкретного пациента. При подозрении на наличие коморбидности необходимо назначать дополнительные скрининговые обследования (липидный спектр, холестерин, сахар крови и т.д.). В случае необходимости нужны консультации специалистов (кардиолога, гастроэнтеролога и др.). Коморбидные заболевания могут являться фактором риска или противопоказанием для назначения противоревматических средств [24, 25, 29].

Ревматология – мультидисциплинарная специальность, которая интегрирует и имеет много точек соприкосновения с кардиологией, гастроэнтерологией, эндокринологией, дерматологией, психиатрией, пульмонологией. Хроническое воспаление и связанная с ним боль – индикаторы ревматических заболеваний [24]. Различные коморбидные болезни оказывают существенное влияние на течение основного заболевания, возможности патогенетической терапии, развитие осложнений и жизненный прогноз в целом [24, 25, 27].

Но вместе с тем необходимо учитывать, что воспаление лежит в основе очень большого количества коморбидных заболеваний. У ревматологических больных в четыре раза повышена склонность к развитию инфекционных осложнений, остеопороза, сердечно-сосудистой патологии. Лечение этой группы нозологий очень сложный процесс. С одной стороны, очень многие препараты вызывают так называемую «лекарственную» коморбидность, тот же самый остеопороз глюкокортикоидный, увеличение риска инфекционных осложнений, кардиоваскулярные патологии; иммуносупрессивная терапия приводит к увеличению частоты риска злокачественных новообразований. С другой стороны, выбор противоревматической терапии во многом определяется наличием коморбидных состоя-

ний [25]. Один и тот же препарат, с одной стороны, может не только подавлять воспаление, но и снижать риск коморбидных заболеваний, с другой стороны, может сам их индуцировать, поэтому очень много факторов приходится учитывать при разработке новых лекарственных препаратов [24, 29].

Изучение проблемы полиморбидности позволит оптимизировать расходы на ревматологическую службу в краткосрочной и долгосрочной перспективе и улучшить качество оказания медицинской помощи населению. Разработка комплексных междисциплинарных программ с включением стандартов лечения и клинических рекомендаций для продолжения наблюдения за пациентами с «мультиморбидной болезнью» в системе реальной клинической практики и амбулаторной помощи позволит оптимизировать и расширить взаимодействие между специалистами-ревматологами и врачами первичного звена. Вот почему проблема мультиморбидности в целом и в ревматологической практике в частности в настоящее время рассматривается не только как нерешенная медицинская, но как и важная социально-экономическая. Внедрение такого подхода обеспечит хронического ревматологического больного возможностью в полном объеме пользоваться всеми доказательными достижениями научной и практической ревматологии.

#### Список литературы:

1. Perruccio A.V., Power J.D., Badley E.M. The relative impact of 13 chronic conditions across three different outcomes // *Epidemiol. Community Health*. – 2007. – Vol. 61. – P. 1056-1061.
2. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI веке // *Научно-практическая ревматология*. – 2014. - №52(2). – С. 133-140. <http://dx.doi.org/10.14412/rsp.20142>.
3. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы // *Научно-практическая ревматология*. – 2013. - №51(6). – С. 609-622. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
4. Лисицина Т.А., Вельтищев Д.Ю., Насонов Е.Л. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях // *Научно-практическая ревматология*. – 2013.- №51(2). – С. 98-103.
5. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике // *Научно-практическая ревматология*. – 2014. - №52(4). – С. 362-365.
6. van den Bussche H. et al. Patterns of ambulatory medical care utilization in elderly patients with special reference to chronic diseases and multimorbidity-results from a claims data based observational study in Germany // *BMC Geriatr*. – 2011. – Vol. 11. –P. 54. doi: 10.1186/1471-2318-11-54.
7. van den Akker M. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? // *Eur. J. Gen. Pract*. – 1996. – Vol. 20. – P. 65-70.
8. Radner H., Yoshida K., Smolen J.S., Solomon D.H. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity // *Nat Rev Rheumatol*. – 2014. – Vol. 10(4). – P. 252-256. doi: 10.1038/nrrheum.2013.212. Epub 2014 Jan 14.

9. Fried L.P., Ferrucci L., Darer J. et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2004. – Vol. 59. – P. 255-263.
10. Marengoni A., Fratiglioni L. Disease clusters in older adults: rationale and need for investigation // *J Am Geriatr Soc.* – 2011. – Vol. 59(12). – P. 2395-2396. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03687.x.
11. Marengoni A., Rizzuto D., Wang H.X. et al. Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population // *J Am Geriatr Soc.* – 2009. – Vol. 57(2). – P. 225-230. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02109.x.
12. Le Reste J.V., Nabbe P., Manceau B. et al. The European General Practice Research Network Presents a Comprehensive Definition of Multimorbidity in Family Medicine and Long Term Care, Following a Systematic Review of Relevant Literature // *J Am Med Dir Assoc.* – 2013. – Vol. 14(5). – P. 319-325. doi: 10.1016/j.jamda.2013.01.001. Epub 2013 Feb 12.
13. Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б. и соавт. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) // *Научно-практическая ревматология.* – 2009. – №1. – С. 11-17.
14. Lee Y., Wolfe F., Michaud K. Patterns of Pain Medication Use Among Rheumatoid Arthritis Patients From 2000–201 // *Arthritis & Rheumatism.* – 2011. – Vol. 63(10). – P. 159-160.
15. Prados-Torres A. Multimorbidity patterns: a systematic review // *J Clin Epidemiol.* – 2014. – Vol. 67(3). – P. 254-266. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.09.021.
16. Parsons J.K. Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging biological paradigms and future directions // *J Urol.* – 2009. – Vol. 182. – P. 27-31.
17. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine // *Evid Based Med.* – 2010. – Vol. 15(6). – P. 165-166. doi: 10.1136/ebm1154.
18. Smolen J.S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76(6). – P. 960-977. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>.
19. Lu B., Hiraki L.T., Sparks J.A. et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 1914-1922.
20. Sandberg M.E.C. et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 2029-2033. doi:10.1136/annrheumdis-2013-205094.
21. Loza E., Jover J.A. et al. Multimorbidity: Prevalence, Effect on Quality of Life and Daily Functioning, and Variation of This Effect When one Condition Is a Rheumatic Disease // *Semin Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 38. – P. 312-319.
22. Наумова Л.А. Осипова О.Н. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение. *Современные проблемы науки и образования.* – № 5. – 2016.
23. Рациональная медицина <https://ratiomedicine.ru> > 2022 г.
24. Насонов Л.Е. Актуальные вопросы ревматологии. 2014 г.
25. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики. 2019 г.
26. Comorbidity in inflammatory bowel disease. June 2011 *World Journal of Gastroenterology* 17(22):2723-33.
27. Cumulative Illness Rating Scale CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com> > doi
28. Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (CIRS-G) - MDCalc <https://www.mdcalc.com> > calc.
29. Treatment Guidelines for Axial Spondyloarthritis. Sonam Kiwalkar MBBS, Joachim Sieper MD, PHD, in *Axial Spondyloarthritis*, 2019.

# Болезнь Фабри в практике кардиолога

Болезнь Фабри (БФ) – наследственное заболевание, которое связано с нарушением метаболизма сфинголипидов и относится к группе лизосомных болезней накопления. Для БФ характерна высокая клиническая вариабельность, что значительно затрудняет своевременную диагностику и лечение. Опытом выявления и ведения лиц с БФ в кардиологической практике поделилась Исабекова Асель Хозедиасовна, к.м.н., доцент кафедры кардиологии НИИ кардиологии и внутренних болезней (Алматы, Казахстан) в рамках проведенного 7-8 сентября 2022 г. XV Международного конгресса «Человек и лекарство – Казахстан».

Использованные сокращения:

FOS – Fabry Outcome Survey

GL-3 – глоботриаозилцерамид

lyso-GL-3 – глоботриаозилсфингозин

$\alpha$ -GAL-A –  $\alpha$ -галактозидаза A

БФ – болезнь Фабри

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ФЗТ – ферментная заместительная терапия

Докладчик обратила внимание присутствующих на то, что БФ является одним из орфанных заболеваний, которых известно около 7000 видов и которыми болеет сегодня около 350 миллионов человек. Распространенность БФ варьирует от 1 случая на 40000 населения до 1 случая на 117000 населения. Однако при скрининге новорожденных установлено, что в Италии на один случай БФ приходится 3100 новорожденных, а в Тайване – 2400, что свидетельствует о том, что реальная распространенность на сегодняшний день гораздо выше той, о которой мы сейчас знаем. При этом наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) является показателем высокого риска у пациентов относительно наличия болезни Фабри (примерно в 4% случаев у мужчин и в 12% у женщин). Такие цифры говорят о том, что нам важно быть хорошо осведомленными о данной проблеме, потому что болезнь Фабри уменьшает ожидаемую продолжительность жизни на 20 лет у мужчин и на 15 лет у женщин, причем средний возраст к моменту смерти составляет 52 года у мужчин и 64 года у женщин. Для того чтобы увеличить ожидаемую продолжительность жизни в пер-

вую очередь нужно своевременно диагностировать данное заболевание. Авторы, которые изучали распространенность ошибочных диагнозов при БФ, установили, что в 40 процентах случаев вместо БФ выставлялся диагноз ревматологического заболевания – в 15% случаев ревматическая лихорадка, в 14% случаев нейропсихологические заболевания, а также сердечно-сосудистые заболевания (синдром Рейно, ИБС) и патология пищеварительной системы. То есть процент ошибочных диагнозов очень высок. Исследователи сделали два основных вывода: первой причиной такой отрицательной статистики является плохая осведомленность врачей, и вторая причина – трудности диагностики, связанные с атипичным проявлением БФ.

Болезнь Фабри (также известна как заболевание Андерсон-Фабри) – это полисистемная патология вследствие врожденного нарушения метаболизма, обусловленного генетическим дефектом гена  $\alpha$ -галактозидазы A ( $\alpha$ -GAL-A). Болезнь Фабри впервые была описана двумя дерматологами, независимо работающими в Германии и Великобритании. В 1898 г. Фабри описал 13-летнего пациента с узелковой пурпурой, у которого впоследствии развилась альбуминурия. Фабри классифицировал это состояние как один из вариантов диффузной ангиокаротомы. В том же году Андерсон описал заболевание 39-летнего мужчины с ангиокаротомой, про-

теинурией, деформацией пальцев, варикозом вен и лимфедемой. Андерсон заподозрил у пациента вариант системного заболевания. Впоследствии оно стало известно как болезнь Фабри, или Андерсон-Фабри.

В 1947 г. Pompen et. al. описали аномальные вакуоли в кровеносных сосудах и предположили, что заболевание относится к группе болезней накопления. В 1950 г. определена природа накапливаемых соединений. Было показано, что они представляют собой жиры. В 1953 г. Hornbostel & Scriba впервые подтвердили диагноз БФ при проведении биопсии кожи. Затем Opitz с соавт. в 1965 г. описали тип наследования заболевания, хотя ранее Wise et. al. (1962) также отмечали семейный характер болезни. Заболевание было отнесено к группе сфинголипидозов после определения Sweeley & Klionsky структуры накапливаемых жиров. В 1967 г. Brady с соавт. открыли первичный биохимический дефект – недостаточность церамидтригексоэдазы (названной позднее  $\alpha$ -галактозидазой A). В 1970 г. Kint показал значительное снижение активности этого фермента в тканях пациентов с БФ. В 1989 г. был секвенирован ген  $\alpha$ -галактозидазы A, что дало возможность с помощью генно-инженерных методов синтезировать данный фермент in vitro и создать ферментзаместительную терапию.

Болезнь относится к классу редких лизосомных болезней накопления. Лизосомы являются не-

VV-MEDMAT-77050

отъемлемой частью любой клетки организма человека. Патогенетическая сущность болезни связана с дефектным обменом нейтральных сфинголипидов, возникающим из-за полной или частичной недостаточности лизосомной гидролазы – альфа-галактозидазы А ( $\alpha$ -Gal A), что приводит к патологическому накоплению жирого вещества, известного как глоботриаозилцерамид (GL-3) или церамидтригексозид (в норме является одним из продуктов разрушения стареющих эритроцитов). В норме  $\alpha$ -Gal A отщепляет от GL-3 остаток галактозы с образованием лактозилцерамида. Накопление GL-3 и его деацетилированной формы глоботриаозилсфингозина (lyso-GL-3) происходит в различных типах клеток, что приводит к нарушению их функций, прогрессирующему поражению тканей и органов.

Откладываясь преимущественно в лизосомах, депозиты GL-3 и церамид-дигалактозида приводят к развитию васкулопатии БФ, которая в основном проявляется феноменом вакуолизации цитоплазмы эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, приводя к облитерации последних, вплоть до их полной окклюзии, что обуславливает

различную клиническую симптоматику болезни из-за ишемии и инфарктов в различных органах и неминуемо ведет к нарушению функции клеток и органов. Аномальное накопление Gb3 и Lyso-Gb3 связано с клеточной дисфункцией, которая запускает каскадную реакцию, вызывающую прогрессирующее повреждение нескольких органов.

На основании доминирования поражения той или иной системы в клинической картине болезни принято выделять несколько вариантов болезни: почечный (встречается у подавляющего числа пациентов с БФ), кардиальный, неврологический и смешанный.

Кожные изменения при БФ характеризуются развитием диффузной ангиокератомы туловища (темно-красные или бордово-синюшные точки и пятна, которые бледнеют при надавливании и кровоточат при травме, на их поверхности могут располагаться очаги гиперкератоза). Ангиокератомы появляются в подростковом возрасте примерно у половины больных вследствие накопления Gb3 в эндотелии, набухания и локального увеличения давления в поврежденном эндотелиальном слое сосудов кожи, чаще всего занимают боль-

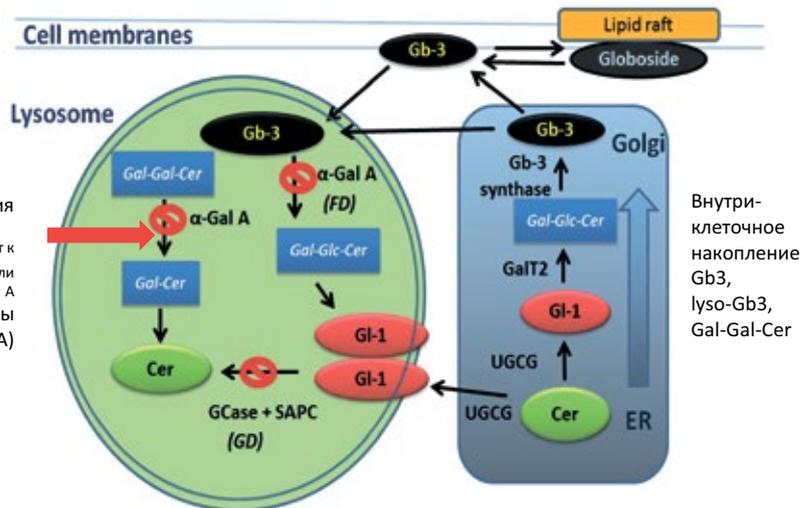
шую поверхность тела, изредка встречаются единичные высыпания. Излюбленная локализация – вокруг пупка, на губах, слизистых оболочках, бедрах, ягодичах, в паховой области, нижней части живота, половых органах. У некоторых больных развивается лимфатический отек век и конечностей.

Клиническая манифестация БФ включает боли (акропарестезию со снижением болевой и температурной чувствительности), ангиокератомы (на характерных участках кожи), поражение роговицы (асимптомная дистрофия роговицы, известная как петлистая кератопатия), гипогидроз и часто гастроинтестинальные нарушения. Данные симптомы прогрессируют с возрастом. Боль – это самый ранний симптом заболевания. Другие ранние симптомы – шум в ушах, головокружение, головная боль, усталость, депрессия, снижение уровня психической активности, микроальбуминурия и гипертрофия левого желудочка. По мере прогрессирования заболевания нарастают симптомы почечной, сердечной недостаточности или развивается инсульт.

Начальные проявления БФ у детей, как правило, связаны с вовлечением в патологический

Лизосомы выполняют ряд важных биологических функций<sup>1</sup>

При БФ мутация гена **GLA** приводит к отсутствию или недостаточности функции А галактозидазы ( $\alpha$ -Gal A)



Tamargo, RJ; Велаяти, А.; Гольдин, Э.; Сидранский, Э. Роль сапозина С в болезни Гоше. Мол. Генет. Метаб. 2012, 106, 257–263.  
Низ, Т.; Данненберг, АИ Передача сигналов сфинголипидов при метаболических нарушениях. Cell Metab. 2012, 16, 420–434.

Рисунок 1. Патофизиология болезни Фабри

процесс ганглиев и периферических клеток автономной нервной системы. Сильные невропатические боли наблюдаются у 70-80% пациентов. Они описываются как стреляющие, жгучие разливающиеся боли в кистях и стопах (акропарестезии) и обычно начинаются уже в детском возрасте. Боль провоцируется повышением температуры, физической активностью, заболеваниями и стрессом. У мальчиков она обычно появляется раньше, чем у девочек.

У части пациентов нейропатическая боль имеет кризовое течение и характеризуется эпизодами мучительной жгучей боли в конечностях (иногда это сопровождается отеком стоп и кистей и трактуется как артрит), боли в животе, которые возникают в жаркую погоду или при быстрой смене температуры окружающей среды или провоцируются лихорадкой, физической нагрузкой или стрессом – так называемые кризы Фабри. Некоторые пациенты пытаются уменьшить боль, опуская кисти и/или стопы в холодную воду. При БФ могут наблюдаться и практически постоянные боли и парестезии в кистях и стопах, хотя они, как правило, также усиливаются под действием вышеперечисленных факторов. С возрастом нейропатическая боль иногда уменьшается или полностью проходит, что необходимо учитывать при сборе анамнеза у взрослого пациента. Иногда нейропатическую боль неправильно трактуют как боль в суставах, что может быть причиной ошибочных диагнозов, в том числе ревматоидного артрита.

Значительная часть больных отмечает *нарушение потоотделения*, они потеют меньше нормы (гипогидроз) или не потеют вообще (ангидроз). Гипогидроз или ангидроз, связанные с отложением Gb3 в потовых железах, обычно появляется уже в детском или подростковом возрасте и объясняет плохую переносимость жары, характерную для этого заболевания. Необходимо

отметить, что пациенты обычно сами не жалуются на сниженную потливость, поэтому этот важный симптом может быть упущен при недостаточно тщательном опросе. Большинство пациентов, страдающих от невропатических болей, страдают и от гипогидроза. В результате этих нарушений дети и подростки имеют низкую толерантность к физическим нагрузкам и жалуются на тошноту, головные боли, эпизоды потери сознания в жаркую погоду и на фоне утомления, что, как правило, рассматривается как проявления «синдрома вегетативной дистонии» у подростков. Гипогидроз часто сочетается с уменьшением продукции слезной жидкости и слюны.

Акропарестезии и ангиокаратома относятся к наиболее ранним проявлениям болезни, постепенно появляются эпизоды лихорадки, гипогидроза, симптомы плохой переносимости жары.

*Вовлечение сердца* в патологический процесс при БФ весьма характерно, оно встречается при всех клинических вариантах болезни, в том числе и у женщин, но наиболее отчетливо выражено при так называемом кардиальном варианте БФ у мужчин. Поражаются коронарные сосуды, миокард (с развитием гипертрофии) и эндокард. В клапанах и подклапанных структурах (наиболее часто поражается митральный клапан, реже – аортальный) происходит отложение GL-3, что приводит чаще к пролапсу и недостаточности митрального клапана, реже к стенозу аортального клапана. Ранним и наиболее характерным признаком БФ является пролапс митрального клапана, который выявляется у большинства больных независимо от фенотипа болезни и пола.

К ранним признакам поражения сердечно-сосудистой системы относят укорочение интервала P–R, брадикардию покоя, легкую недостаточность клапанов (как правило, митрального), диастолическую дисфункцию. Поражение

синусового узла и проводящей системы сердца может обуславливать различные расстройства электрической проводимости, за начальными изменениями (укорочение интервала P–R) следует развитие синдрома слабости синусового узла, брадиаритмий, желудочковой тахикардии, что может привести к внезапной смерти больных. При БФ наблюдается прогрессирующая гипертрофия сердечной мышцы, преимущественно левого желудочка. Гипертрофия левых отделов сердца, ишемия миокарда и формирование участков интерстициального фиброза связаны с отложением депозитов GL-3 в сердечной мышце. Такие поражения сердечно-сосудистой системы, как инфаркт миокарда, аритмии, стенокардия, сердечная недостаточность, чаще встречаются у женщин и регистрируются в возрасте старше 45 лет. У мальчиков и юношей с БФ наиболее часто встречаются такие признаки поражения сердечно-сосудистой системы, как пролапс митрального клапана, нарушения сердечного ритма, артериальная гипертензия и начальные признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

Хотя болезнь Фабри традиционно ассоциируется с высокой частотой инфаркта миокарда, анализ базы данных обзора результатов БФ® (Fabry Outcome Survey – FOS) показал, что предыдущие оценки были непропорционально завышены из-за неправильной постановки диагноза острого или подострого инфаркта миокарда. Поскольку стенокардия и боль в груди возникали у > 20% пациентов, подтвержденный инфаркт миокарда имел частоту случаев <2%. Большинство пациентов с БФ, которых обследуют на предмет боли в груди, имеют большие проходимые коронарные артерии, и в анализе базы данных FOS была показана частота случаев реваскуляризации из-за наличия стенотических поражений <1%. Однако нельзя недооценивать риск смерти от ишемической болезни сердца.

У пациентов с БФ значительно снижен резерв коронарного кровотока, что может быть связано с инфильтрацией и дисфункцией эндотелия (стимулированного повышенным потреблением кислорода при гипертрофии левого желудочка/гипертрофии правого желудочка) и еще более усугубляется повышенным давлением при диастолическом заполнении сердца. Кроме того, у пациентов с БФ часто накапливается большое количество факторов риска атеросклероза, включая высокий уровень липидов в крови, артериальную гипертензию и почечную недостаточность. Другим усугубляющим фактором может быть протромботическое состояние, связанное с эндотелиальной дисфункцией, вызванной заболеванием; однако остается неясным, в какой степени эти поражения вызваны атеросклерозом или инфильтративными изменениями.

К характерным проявлениям БФ относятся ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки, развивающиеся в молодом возрасте. Заболеваемость инсультом у пациентов с БФ была значительно выше, чем в общей популяции.

Международная база данных по БФ помогает в изучении клинических проявлений заболевания и проведении катамнестических наблюдений. За последние 6 лет она значительно пополнилась и содержит информацию примерно о 1200 пациентах. Гомозиготные мужчины часто имеют характерный внешний вид, напоминающий больных с акромегалией – выступающие супраорбитальные дуги и лобные бугры, выступающая нижняя челюсть, увеличенные губы, запавшая переносица (с 12-14 лет).

Заподозрить диагноз обычно позволяют начало болезни в детском возрасте, «классические» симптомы, системность поражения внутренних органов, наличие сходных или других проявлений БФ у родственников пациента. Однако даже при наличии ти-

пичных симптомов диагноз БФ часто устанавливается с большим опозданием, что отражает низкую информированность врачей об этом заболевании. По данным регистра FOS, в Европе и других странах мира за последние годы срок между появлением симптомов и установлением диагноза у взрослых пациентов несколько сократился, однако по-прежнему остается большим (медиана – 10,5 лет).

Учитывая многообразие клинических проявлений БФ, пациенты могут обращаться к врачам различных специальностей, в том числе терапевтам, неврологам, кардиологам, нефрологам, дерматологам, генетикам, а также ревматологам.

В *подростковом* возрасте первые симптомы заболевания практически не диагностируются. Болевой синдром может быть расценен как «боли роста». Ангиокератомы единичны, могут локализоваться на задних поверхностях ушей. Дети предъявляют жалобы на утомляемость, шум в ушах, желудочно-кишечные расстройства, что также чаще всего расценивают как «возрастные нарушения», связанные с переходным возрастом. Тем не менее у больных прогрессирует накопление Gb3 во внутренних органах, постепенно развивается полиорганная недостаточность, поэтому необходимы ранняя диагностика и мониторинг заболевания. Ранние признаки заболевания, на которые следует обращать внимание в подростковом возрасте, – это сочетание характерных акропагестезий, помутнения роговицы, гипогидроза, снижения толерантности к физической нагрузке. При осмотре пациентов могут быть выявлены нарушения полового развития, наличие ангиокератом, укрупнение черт лица.

Еще один ранний признак, который появляется в детстве и обычно сохраняется в зрелом возрасте, это поражение желудочно-кишечного тракта. Пациенты могут жаловаться на боль в живо-

те (часто после еды), диарею, тошноту и рвоту, которые являются серьезной причиной анорексии. Эти желудочно-кишечные симптомы могут быть связаны с накоплением Gb3 в вегетативных ганглиях кишечника и брыжеечных кровеносных сосудах.

Офтальмологические нарушения могут быть маркером БФ. Типичным нарушением является «мутовчатое» помутнение роговицы – билатеральные изменения по типу «пучка листьев» или «цветков», расположенные в поверхностном слое радужной оболочки глаза. За счет накопления гликофинголипидов в эпителии роговицы помутнение приобретает цвет от белесоватого до золотисто-коричневого.

Роговичные проявления наблюдаются у более чем 90% пациентов, наиболее известным глазным симптомом БФ является узор из бледных спиральных полос (завитков) в эпителии роговицы; легкие формы наблюдались у 88% педиатрических пациентов. Рисунок полос наиболее заметен у гетерозиготных женщин. Помутнение роговицы или полосы, связанные с БФ, редко, если вообще когда-либо, вызывают зрительные симптомы, хотя в некоторых случаях в анамнезе могут быть проблемы со зрением в условиях сильной вуалирующей яркости, например, при движении навстречу встречным фарам. Пациенты с БФ также подвержены развитию помутнения хрусталика или катаракты.

С возрастом развивается прогрессирующее повреждение систем жизненно важных органов, и в какой-то момент органы могут перестать функционировать. У *взрослых пациентов* неврологическая заболеваемость состоит из ранних симптомов, связанных с дисфункцией периферической и вегетативной нервной систем, а также поздних симптомов, связанных с сосудистыми осложнениями в центральной нервной системе; однако вегетативная дисфункция может способство-

вать развитию сосудистых осложнений, а первичное накопление в нейронах также может быть связано с потерей нейронов в головном мозге.

Внезапная глухота встречается у 6,1% мужчин и 2,8% женщин в зрелом возрасте. Часто сообщается о значительной частоте случаев нейросенсорной тугоухости при средних и высоких частотах у заболевших мужчин, тогда как у женщин носителей она встречается гораздо реже.

С возрастом прогрессирующий фиброз миокарда развивается как при интерстициальном, так и при замещающем фиброзе. Самые ранние сердечные аномалии – это укороченный интервал PR, брадикардия в состоянии покоя, легкая клапанная недостаточность и диастолическая дисфункция.

*Почечная недостаточность* часто начинается с альбуминурии и протеинурии на 2-3 десятилетия жизни, которые, как и при диабетической нефропатии, напрямую способствуют прогрессированию нефропатии Фабри. Как правило, сниженная скорость клубочковой фильтрации и протеинурия, связанная с накоплением GL3, развиваются в течение третьего десятилетия у заболевших мужчин. Терминальная стадия почечной недостаточности и опасные для жизни сердечно-сосудистые или цереброваскулярные осложнения ограничивают продолжительность жизни нелеченых мужчин и женщин на 20 и 10 лет соответственно по сравнению с населением в целом.

В анализе данных Регистра FOS Linhart с соавт. сообщали о сопоставимо высокой распространенности кардиологической заболеваемости, за исключением ГЛЖ, у не получавших лечение пациентов мужского и женского пола с БФ. В таблице показана распространенность и среднее значение возраста начала отдельных клинических и кардиологических признаков и симптомов у пациентов, которые не получили

лечение на момент включения в Регистр FOS (табл.).

### Когда подозревать БФ?

Классический фенотип БФ характеризуется вовлечением многих органов. Это может проявляться в виде боли и гипогидроза в течение первых двух десятилетий жизни с последующим развитием сердечных, почечных и цереброваскулярных проявлений во взрослом возрасте.

У некоторых пациентов признаки могут быть более слабыми или легко заметными только в некоторых системах органов. Неоднородность клинических признаков, как по возрасту начала болезни, так и по степени тяжести, может привести к существенным диагностическим трудностям.

Для подтверждения диагноза БФ определяют активность а-галактозидазы А в плазме или лейкоцитах крови с помощью масс-спектрометрии. Альтернативой может быть исследование высушенных капель крови на специальных бланках, которые могут храниться в течение длительного времени, поэтому их можно отправить в лабораторию по почте. Диагноз подтверждают путем генотипирования гена а-галактозидазы А. У мужчин сниженная активность а-галактозидазы А является достаточно информативным при-

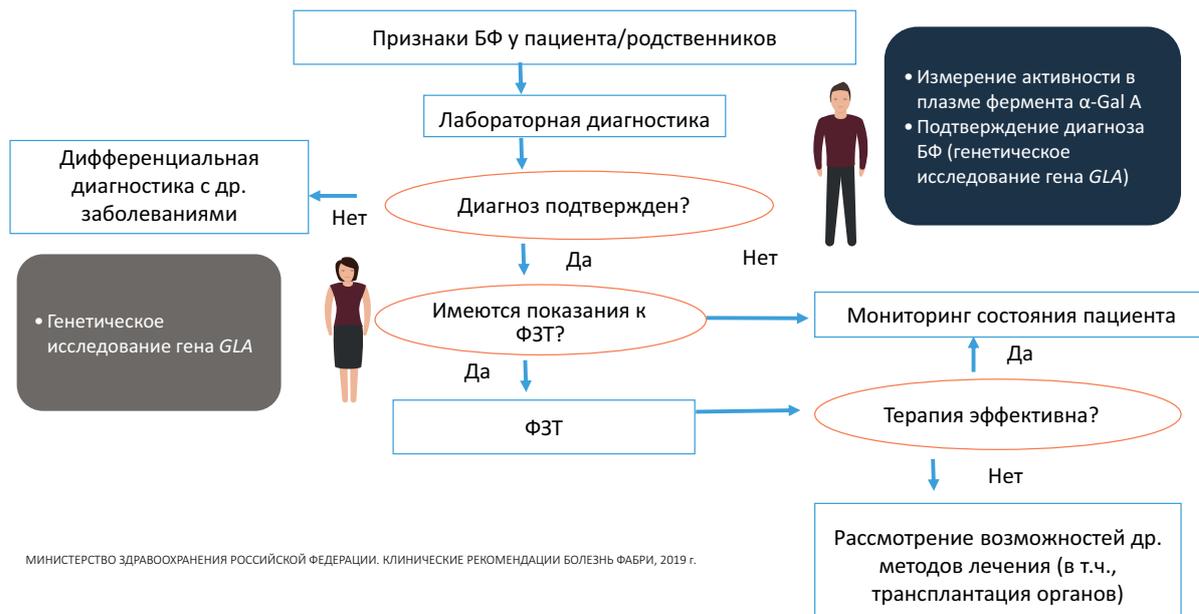
знаком БФ и может использоваться в качестве скринингового теста. Однако у трети женщин с БФ активность этого фермента остается нормальной, поэтому надежно исключить или подтвердить диагноз позволяет только генетический тест. В последние годы с диагностической целью определяют также уровень глоботриаозилсфингозина.

Идентифицировано более 400 мутаций, приводящих к развитию БФ, большинство из которых являются уникальным для каждой семьи. У больного мужчины мутация выявляется в гемизиготном состоянии, у женщины – в гетерозиготном состоянии. Наиболее надежным методом подтверждения диагноза является обнаружение мутации в гене GLA. Крупные генные перестройки выявляют методом мультиплексной полимеразной цепной реакции или блотгибридизации. Однонуклеотидные замены, небольшие делеции, инсерции обнаруживают методом анализа конформационного полиморфизма одноцепочечной ДНК, методом мисматч с флуоресцентной меткой или денатурацией с высокоразрешающей жидкостной хроматографией. Для женщин предпочтительно проведение ДНК-диагностики, так как энзимодиагностика не всегда позволяет выявить болезнь.

Таким образом, диагностика БФ предполагает полисистемный

Таблица. Частота больших клинических кардиологических событий и симптомов и среднее значение возраста, в котором событие было документировано в карте пациента

Клиническое событие / кардиологический симптом	Среднее значение возраста события (годы)*		Значение p (женщины vs мужчины)
	женщины (n=254)	мужчины (n=124)	
Имплантация кардиостимулятора	60,0	49,3	0,16
Инфаркт миокарда	59,3	51,0	0,55
ГЛЖ (клинически)	50,1	42,0	0,05
Нарушения проводимости	45,4	37,4	0,40
Порок сердца (клинически)	31,7	32,3	0,95



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ БОЛЕЗНЬ ФАБРИ, 2019 г.

Рисунок 2. Алгоритм диагностики болезни Фабри

подход, требующий тщательного опроса и внимательного осмотра пациента, интерпретацию полученных результатов обследования, что позволяет предполагать данную патологию и вовремя направлять таких больных для проведения биохимического и генетического подтверждения диагноза. После подтверждения диагноза БФ необходимо проведение генетического консультирования всех членов семьи.

Болезнь Фабри наследуется по рецессивному X-сцепленному типу. Гемизиготные мужчины имеют единственную мутантную X-хромосому, что определяет классический фенотип болезни. Они передают мутантную хромосому только своим дочерям, но не сыновьям. Таким образом, дочери больных БФ отцов имеют одну нормальную и одну мутантную хромосому, т.е. являются гетерозиготами. Оставаясь, как правило, клинически здоровыми, они могут передать мутантную хромосому и, следовательно, патологический аллель половине своих потомков. Мать – кондуктор гена БФ имеет шанс 50% передать его своим потомкам независимо от их пола. Мальчики – гемизиготы по гену БФ неизбежно страдают этим заболеванием,

девочки – гетерозиготы по гену БФ передадут его своему потомству с вероятностью 50%, в то же время у них самих могут развиваться проявления болезни от едва уловимых до явных. Течение болезни у них, как правило, умеренно выраженное с более поздним началом, медленным прогрессированием и легкими клиничко-патологическими изменениями. Вместе с тем было показано, что у части гетерозиготных женщин с мутацией гена α-галактозидазы А развиваются тяжелые проявления БФ, требующие медицинской помощи и вмешательства.

При отсутствии лечения ГЛЖ приводит к сокращению продолжительности жизни примерно на 20 лет у мужчин и на 15 лет у женщин по сравнению с населением в целом. С учетом полисистемного характера заболевания в настоящее время применяют два подхода к лечению БФ – ферментную заместительную терапию (ФЗТ) и симптоматическое лечение.

Благодаря успехам молекулярной генетики в настоящее время воспроизведен рекомбинантный фермент α-GAL-A и основным методом лечения БФ, вселяющим оптимизм, следует признать пожизненную

ФЗТ. Целью ФЗТ является восстановление физиологического уровня фермента, уменьшение накопления Gb3 в тканях и нормализация функции внутренних органов. Первый успешный опыт ФЗТ был получен в 1970-х годах. После проведения двух клинических испытаний было показано, что применение этих препаратов вызывает снижение уровня Gb3 в тканях и плазме крови. В настоящее время в Европе для лечения БФ лицензированы Агалзидаза Альфа и Агалзидаза Бета, полученные с помощью генной инженерии. Агалзидаза Альфа получена с использованием культуры клеток человека, Агалзидаза Бета производится с применением клеточных линий яичника китайского хомяка. Лабораторные исследования мочи, плазмы крови и гистологических препаратов почек пациентов с БФ и плацебо группы во время испытаний показали, что оба препарата являются эквивалентными в дозах и статистически значимо снижают содержание церамидтригексозида. ФЗТ следует начинать немедленно после постановки диагноза БФ. Доза и кратность введения рекомбинантного фермента α-GAL-A зависят от стадии болезни. Основной задачей терапии является предотвраще-

ние необратимых изменений в почках, сердечно-сосудистой и нервной системах.

**Перспективные исследования** затрагивают ингибирование синтеза гликофинголипидов, генную терапию и терапию шаперонами. Цель генотерапии – введение функциональной копии дефектного гена в некоторые или во все клетки организма. Успешная трансфекция гена, кодирующего  $\alpha$ -галактозидазу А в клетки костного мозга, полученных от пациентов с БФ, была продемонстрирована в ряде исследований. Однако, несмотря на значительные успехи, применение генотерапии у людей не может быть начато в ближайшее время.

Фармакологические шапероны. У некоторых пациентов с БФ сохраняется высокая остаточная активность  $\alpha$ -галактозидазы А, но этот фермент является не-

стабильным и необходимо введение агента для улучшения остаточной активности  $\alpha$ -Gal А. Фармакологические шапероны – небольшие молекулы, которые могут связываться с ферментом и не допускают его разрушения, обеспечивая проникновение белка в эндоплазматический ретикулум и лизосомы. В лизосомах фармакологические шапероны отсоединяются от белка и фермент начинает работать.

Таким образом, диагностика и терапия БФ требуют полидисциплинарного подхода, настойчивости врачей различных специальностей в плане рисков этой генетической патологии. Болезнь Фабри – это редкое наследственное заболевание, которое часто остается недиагностированным вследствие низкой осведомленности врачей. Некоторые проявления болезни, в том

числе кожные высыпания, нейропатия, системность поражения внутренних органов, могут имитировать ревматические заболевания. Важное значение для диагностики болезни Фабри имеют тщательный опрос пациента, в том числе анализ семейного анамнеза, позволяющий заподозрить наличие наследственного заболевания. Своевременная диагностика и раннее начало заместительной терапии позволяют добиваться замедления прогрессирования полиорганной недостаточности и значительного улучшения качества жизни пациентов.

*Материал подготовлен  
Э. В. Супрун, д.м.н., профессор  
кафедры медицинского и  
фармацевтического права,  
общей и клинической фармации,  
Харьковская медицинская академия  
последипломного обучения, Харьков*

# Применение индапамида в клинической практике



А.В. Сыров<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 6»  
Департамента здравоохранения города Москвы

**Аннотация.** Тиазидные/тиазидоподобные диуретики являются средствами первого ряда для лечения артериальной гипертензии. Имеющиеся данные подтверждают снижение заболеваемости и смертности, преимущества контроля объема и натрийуреза, в частности, для снижения риска развития сердечной недостаточности при применении диуретиков. Вместе с тем эта группа включает достаточно разнородные препараты, среди которых особое место занимает тиазидоподобный диуретик индапамид. Оптимальное соотношение эффективности и безопасности делает его препаратом выбора как при монотерапии, так и комбинированной терапии различных групп пациентов с артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** тиазидные и тиазидоподобные диуретики, выбор антигипертензивной терапии, индапамид. Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.В. Сыров. Применение индапамида в клинической практике. Терапия. 2021; 10: XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.10.XX-XX>

## Use of indapamide in clinical practice

Syrov A.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

<sup>2</sup>Consultative and Diagnostic Center No. 6 of the Moscow Healthcare Department

Abstract. Thiazid/thiazid-like diuretics are the first line remedies for arterial hypertension treatment. The available data confirm the reduction of morbidity and mortality, also advantages of volume control and natriuresis, in particular, for reducing the risk of heart failure when using diuretics. At the same time, this group includes rather heterogeneous medications, among which the thiazid-like diuretic indapamide occupies a special place. The optimal balance of efficacy and safety makes it to be the medicine of choice for both monotherapy and also combined therapy for various groups of patients with arterial hypertension.

**Key words:** thiazid and thiazid-like diuretics, choice of antihypertensive therapy, indapamide.

The author declares no conflict of interests.

For citation: Syrov A.V. Use of indapamide in clinical practice.

Therapy. 2021; 10: XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.10.XX-XX>

## Введение

Диуретики включены в руководство по лечению артериальной гипертензии (АГ) как один из равнозначных вариантов терапии первого ряда наряду с блокаторами кальциевых каналов и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторами АПФ (иАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) [1–7].

Также в последних российских рекомендациях по АГ (2020) в группу препаратов первого ряда вновь включены бета-адреноблокаторы (ББ), показания для назначения которых остаются прежними (сочетание АГ с ишемической болезнью сердца, сердечной недо-

статочностью, нарушениями ритма сердца) [1].

Чтобы дифференцировать антигипертензивные препараты (АПП), особое внимание уделяется профилю их побочных эффектов. У практических врачей подчас существуют опасения в отношении метаболических эффектов, которые могут быть связаны с диуретиками. Однако результаты исследований свидетельствуют, что риск клинически значимого изменения лабораторных показателей на фоне их приема очень низок и обычно не имеет клинического значения. При этом имеющиеся данные подтверждают снижение заболеваемости и смертности, преимущества контроля объема

и натрийуреза (в частности, для снижения риска развития сердечной недостаточности) при применении диуретиков.

Диуретики особенно эффективны у пациентов с сахарным диабетом (СД), пожилых людей, больных с перенесенным инсультом, сердечной недостаточностью (СН), изолированной систолической или резистентной АГ [1–7]. Существующие данные говорят о том, что конкретные тиазидные (ТД) и тиазидоподобные (ТПД) диуретики следует рассматривать отдельно, поскольку они имеют разные профили эффективности и безопасности, что важно прежде всего в контексте выбора оптимального диуретика в реальной

клинической практике. В этом плане особое место в этой группе лекарственных средств занимает ТПД индапамид [8–12].

### Монотерапия артериальной гипертензии

Европейские (2018) и Российские (2020) рекомендации по лечению АГ у взрослых предлагают в качестве стартовой терапии комбинацию ингибитора РААС и диуретика или БКК. Выбор между диуретиком и БКК остается на усмотрение врача [1–2].

В 2019 г. в журнале *Lancet* был опубликован масштабный метаанализ Suchard M. et al., включивший 4,9 млн пациентов и изучавший оптимальную стартовую антигипертензивную монотерапию с применением иАПФ, БРА, БКК и ТД/ТПД. Метаанализ показал сравнимую эффективность этих классов АГП в большинстве клинических ситуаций. Однако ТД/ТПД показали лучшую первичную эффективность, чем иАПФ, в снижении риска развития острого инфаркта миокарда (отношение рисков (ОР) 0,84; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,75–0,95), инсульта (ОР 0,83; 95 % ДИ: 0,74–0,95), госпитализаций по поводу СН (ОР 0,83; 95 % ДИ: 0,74–0,95) при первичном лечении АГ. С точки зрения профиля безопасности ТД/ТПД также имели преимущества перед иАПФ. Недигидропиридиновые БКК значительно уступали в этом плане другим 4 классам АГП [12].

Еще один метаанализ Chen YJ. et al. (2018) показал отсутствие различий в смертности у пациентов с АГ при лечении иАПФ, дигидропиридиновыми БКК, ТД/ТПД, ББ. При этом были отмечены различия в отношении некоторых исходов заболеваемости при применении ТД/ТПД, которые в большей степени снижали риск СН и инсульта, чем иАПФ/БРА. БКК увеличивали риск развития СН, но снижали вероятность инсульта по сравнению с ингибиторами РААС [13].

Пациентам, не достигшим целевого АД при приеме моно- или

комбинированной антигипертензивной терапии, не включавшей диуретики, рекомендуется назначение ТД/ТПД в составе комбинированного лечения в сочетании с БРА, иАПФ, БКК. Следует помнить, что ТД/ТПД характеризуются снижением антигипертензивной эффективности при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин, а при СКФ менее 30 мл/мин они становятся неэффективными. В этом случае в качестве альтернативы следует использовать петлевые диуретики [1–7].

### Особенности антигипертензивной терапии у пожилых пациентов (65 лет и старше)

Для пожилых пациентов с АГ характерна коморбидность: у них часто имеют место сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность, сахарный диабет. Пожилые пациенты имеют повышенный риск постуральной гипотонии, которая может усугубляться при проведении антигипертензивной терапии.

В современных клинических рекомендациях отмечается важность проведения скрининга синдрома старческой астении, так как его наличие существенно влияет на тактику антигипертензивной терапии и уровень целевого артериального давления (АД) [1–2]. У пациентов старческого возраста и больных со старческой астенией целесообразно начинать лечение с монотерапии, используя любой из основных классов АГП [1–2].

Очень важные данные были получены в исследовании HUYET (n = 3845) [18], продемонстрировавшем эффективность лечения АГ у пациентов в возрасте 80 лет и старше при приеме ТПД. Лечение индапамидом в дозе 1,5 мг в течение 2 лет (при необходимости в комбинации с иАПФ периндоприлом для достижения целевого АД <150/80 мм рт. ст.) снизило риск инсульта (ОР 0,70; 95 % ДИ: 0,49–1,01; p = 0,06), сердечно-сосудистых событий (ОР 0,66; 95 %

ДИ: 0,53–0,82; p <0,001), СН (ОР 0,36; 95 % ДИ: 0,22–0,58; p <0,001), сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,77; 95 % ДИ: 0,60–1,01; p = 0,06), смертности от инсульта (ОР 0,61; 95 % ДИ: 0,38–0,99; p <0,05) и смертности от всех причин (ОР 0,79; 95 % ДИ: 0,65–0,95; p = 0,02) по сравнению с плацебо [18]. Крайне ценным результатом исследования стало отсутствие существенных изменений в уровнях калия, мочевой кислоты, глюкозы или креатинина в сыворотке крови на фоне лечения индапамидом [19].

Полученные данные подтверждают эффективность и метаболическую безопасность этого ТПД у пациентов старческого возраста. Подобные исследования позволяют сделать вывод о целесообразности начала монотерапии индапамидом у пациентов старческого возраста с АГ.

### Лечение коморбидных пациентов

Контроль и достижение целевого уровня АД у пациентов с перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) является ключевым вопросом вторичной профилактики. Соответствующие рекомендации в значительной степени основаны на данных двух плацебо-контролируемых исследований, проведенных с участием пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе.

В исследовании PATS (n = 5665) оценивалась эффективность антигипертензивной терапии индапамидом в дозе 2,5 мг в рамках вторичной профилактики у пациентов с перенесенным в анамнезе острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). Применение индапамида привело к снижению на 29 % частоты инсульта (ОР 0,71; 95 % ДИ: 0,58–0,88) и на 23 % – общего количества сердечно-сосудистых событий (ОР 0,77; 95 % ДИ: 0,63–0,93) по сравнению с плацебо [20].

В исследовании PROGRESS изучалась эффективность периндоприла, в том числе в комбинации

с индапамидом, в снижении риска повторного инсульта ( $n = 6105$ ). В нем было отмечено значительное снижение частоты инсульта (ОР 0,57; 95 % ДИ: 0,46–0,70) и серьезных сосудистых событий (ОР 0,60; 95 % ДИ: 0,51–0,71) по сравнению с плацебо у пациентов, получавших комбинацию периндоприла и индапамида, но не у пациентов, получавших только периндоприл [21]. Такое различие в эффектах может быть частично обусловлено более выраженным снижением АД при комбинированном лечении (12/5 и 5/3 мм рт. ст. соответственно).

Препаратами первой линии у пациентов с СД и хронической болезнью почек (ХБП) служат ингибиторы РААС. Пациенты с АГ и СД склонны к задержке жидкости и подвержены значительной опасности развития сердечной и почечной недостаточности. Диуретики позволяют снизить этот риск за счет контроля объема и натрийуреза [22]. Важность назначения диуретиков у этой категории пациентов оговорена в гайдлайнах Американской диабетической ассоциации и в Канадских рекомендациях по лечению АГ: они в равной степени поддерживают назначение диуретиков и ингибиторов РААС, но отдают предпочтение первым при наличии протеинурии или микроальбуминурии [4, 23].

В исследовании NESTOR, изучавшем использование индапамида и эналаприла у пациентов с АГ, СД 2-го типа и микроальбуминурией, была подтверждена равная эффективность при лечении этими препаратами [24]. Полученные данные указывали на то, что оба препарата увеличивали выведение натрия с мочой. Снижение уровня натрия в плазме было значимым и независимым фактором, связанным со снижением систолического АД при применении индапамида 1,5 мг, но не эналаприла 10 мг; это позволяет предположить, что индапамид был более эффективен у пациентов с перегрузкой объемом и задержкой натрия [25]. По влиянию на микроальбуминурию исследуемые препараты не различа-

лись. Частота гипокалиемии была выше при приеме индапамида, чем эналаприла (10,2 и 1,0 % соответственно) [24].

Целый ряд недавних метаанализов установил, что лечение пациентов с АГ + СД диуретиками столь же эффективно, как и прочими АГП. Согласно результатам метаанализа 2016 г. (Bangalore S. et al.), диуретики не уступали другим классам АГП, в частности блокаторам РААС, в снижении риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений, а отмена лечения из-за побочных эффектов была сходной в исследуемых группах [26]. В свою очередь, мета-анализ 2017 г. Thomopoulos C. et al. продемонстрировал, что при приеме диуретиков риск СН был ниже, чем при использовании других классов АГП [27].

#### Сравнение индапамида, хлорталидона и гидрохлортиазида

Выраженность поражения органов-мишеней (ПОМ) и сердечно-сосудистая смертность в значительной степени связаны со снижением АД. Однако при учете эффектов, обусловленных теми ПОМ, которые не связаны со снижением АД, начинают проявляться различия не только между разными группами АГП, но и между лекарствами, принадлежащими к одному терапевтическому классу.

Так, если взять диуретики, то маркеры почечной функции по-разному реагируют на лечение такими препаратами, как гидрохлортиазид (ГХТ), хлорталидон и индапамид.

В исследовании S. Wan et al. ( $n = 140$ ) при сравнении терапии лозартан + индапамид (50 + 1,5 мг) с комбинацией лозартан/ГХТ (50 + 12,5 мг) у пациентов с АГ было выявлено улучшение соотношения «альбумин/креатинин» в моче, снижение уровней липокалина и связанных с желатиназой нейтрофилов, индекса резистентности почек по сравнению с исходным уровнем в обеих группах. Однако благоприятные изменения

маркеров почечного повреждения и почечной гемодинамики (связанных с желатиназой нейтрофилов и индекса резистентности почек) были значительно выше в группе лозартана + индапамид, нежели лозартана/ГХТ [28].

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании D. Vinereanu et al. ( $n = 56$ ) пациентам с легкой и умеренной АГ и СД 2-го типа с нормальной фракцией выброса левого желудочка проводилось комбинированное лечение эналаприлом (10–40 мг) в комбинации с 1,5 мг индапамида или 25 мг ГХТ. У участников выполнялась оценка эндотелиальной функции и биомаркеров исходно и через 6 мес. Было обнаружено, что индапамид положительно влияет на эндотелиальную функцию и функциональное состояние левого желудочка по сравнению с ГХТ [29].

В рандомизированном контролируемом исследовании R. Senior et al. 1993 г. ( $n = 151$ ) изучалось влияние 6-месячного лечения индапамидом в дозе 2,5 мг/сут на регресс гипертрофии левого желудочка у пациентов с АГ и диастолическим АД в диапазоне 95–120 мм рт. ст. На фоне приема индапамида было отмечено достоверное снижение массы миокарда левого желудочка в сравнении с ГХТ 25 мг/сут [30]. Неоднородность диуретиков была установлена и в мета-анализе Roush G. et al. 2018 г. (12 исследований,  $n = 1005$ ), показавшем, что лечение хлорталидоном, индапамидом и калийсберегающими диуретиками, но не ГХТ, было связано со значительным снижением массы миокарда левого желудочка, по сравнению с ингибиторами РААС [10]. В целом результаты исследований свидетельствуют, что маркеры повреждения сердца также по-разному реагируют на АГТ, и это может иметь большое клиническое значение.

В метаанализе 2015 г. Liang W. et al. (21 исследование с поправкой на изменения АД и без таковой) было выявлено снижение риска сердечно-сосудистых событий и

СН, которое оказалось клинически значимым при приеме ТПД (индапамид, хлорталидон) независимо от поправки на АД [9]. Для ТД (хлоротиазида, ГХТ, трихлорметиозида, бендрофлуметиозида, бендрофлузида) уменьшение этого риска было значимым только в том случае, если не проводилась поправка на снижение АД. Эти данные позволяют предположить, что снижение угрозы кардиоваскулярных событий и СН, не зависящее от АД, происходит при применении ТПД, но не ТД [31].

В метаанализе Thomopoulos et al. 2015 г. отмечается, что индапамид и хлорталидон достоверно снижают частоту инсультов и сумму инсультов и ишемической болезни сердца (ИБС). Однако только данные по индапамиду, но не хлорталидону, достигли значимости в отношении смертности от всех причин (ОР 0,86; 95 % ДИ: 0,75–0,99), без поправки на АД [32]. В исследовании HUYET с индапамидом также было продемонстрировано снижение риска смерти на фоне его приема [18, 19]. Недавно опубликованные результаты проведенного в Дании исследования указывают на возможность повышенного риска рака кожи при длительном лечении (>10 лет) ГХТ [33, 34]. Они поднимают важный вопрос о гетерогенности и интерпретации метаанализов, которые объединяют данные по различным препаратам группы ТД и ТПД.

В метаанализе Liang W. et al. (2017), включившем 5 исследований по сравнению индапамида с ГХТ и 5 исследований по сравнению хлорталидона с ГХТ, изучалась эффективность снижения АД при применении отдельных ТД/ТПД. Полученные результаты показали, что ТПД превосходят ТД в снижении АД: на фоне их приема систолическое АД в среднем снижалось на -5,59 мм рт. ст. (95 % ДИ: от -5,69 до -5,49;  $p < 0,001$ ), диастолическое – на -1,98 мм рт. ст. (95 % ДИ: от -3,29 до -0,66;  $p = 0,003$ ). При этом не наблюдалось увеличения частоты гипокалиемии, гипонатриемии, каких-либо изменений

уровня глюкозы и общего холестерина. Добавим, что у 36–41 % пациентов с АГ развивается гипертрофия левого желудочка, которая выступает независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и общей смертности. Согласно данным того же метаанализа, снижение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) под действием ТПД коррелирует с улучшением прогноза [9].

Метаанализ Roush G. et al. (2018), в который вошли 38 рандомизированных исследований, также был посвящен сравнительной эффективности ТПД (индапамид, хлорталидон) и ТД (ГХТ). ТПД в большей степени снижали гипертрофию левого желудочка в сравнении с ГХТ: индапамид – в среднем на -7,5 % (ДИ: от -12,7 до -2,3;  $p = 0,005$ ); хлорталидон – на -8,2 % (ДИ: от -14,7 до -1,6;  $p = 0,015$ ). Результаты продемонстрировали, что у пациентов с АГ ТПД снижают гипертрофию левого желудочка в 2 раза больше, чем ГХТ [10].

Следует подчеркнуть, что механизм действия индапамида имеет существенные отличия от других диуретиков. Амилоид- $\beta$  (А $\beta$ ) – белок, присутствующий в больших количествах в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера и тесно связанный с патогенезом заболевания. В исследовании Lu M. et al. изучалось влияние индапамида на нейротоксичность, вызванную А $\beta$ , и продукцию А $\beta$  на клеточных моделях болезни Альцгеймера. Было обнаружено, что лечение индапамидом подавляет продукцию А $\beta$  и значительно увеличивает жизнеспособность клеток в условиях его избытка. Кроме того, на фоне применения индапамида увеличивалось время полужизни белка-предшественника амилоида [35].

В метаанализе Roush G. et al. (2015), охватившем 14 рандомизированных исследований, сравнивались ГХТ с индапамидом и хлорталидоном в отношении антигипертензивной активности или метаболических эффектов. Для справедливого сравнения доз диуретиков в каждой группе был

назначен 1 из 3 уровней доз. Индапамид и хлорталидон снижали систолическое АД в большей степени, чем ГХТ: ИНД на -5,1 мм рт. ст. (95 % ДИ, от -8,7 до -1,6);  $P = 0,004$ , ХЛТ на -3,6 мм рт. ст. (95 % ДИ, от -7,3 до 0,0);  $P = 0,052$ . Прямые сравнения продемонстрировали, что индапамид и хлорталидон более эффективны, чем ГХТ, в традиционно назначаемых дозах и не вызывают серьезных неблагоприятных метаболических эффектов [8].

Во всех указанных исследованиях АД измеряли с помощью офисной сфигмоманометрии; вместе с тем в метаанализе Roush G. et al. дается ссылка на исследования с использованием 24-часовых амбулаторных измерений, которые показали  $\geq 24$ -часовую диуретическую и антигипертензивную эффективность индапамида. При этом продолжительность действия ГХТ составляет от 12 до 16 ч. Большую антигипертензивную эффективность и длительность действия индапамида авторы объясняют его дополнительным сосудорасширяющим действием. Длительность действия особенно важна с учетом того, что контроль АД в ночное время необходим для снижения риска сердечно-сосудистых событий [8].

Прямые сравнения индапамида и хлорталидона на сегодняшний день отсутствуют. И тот, и другой обеспечивают полную 24-часовую антигипертензивную эффективность, поэтому выбор между ними должен основываться на известных дополнительных характеристиках препаратов. Существуют как минимум 3 признака, которые могут повлиять на этот выбор, и все они дают основания для того, чтобы отдать предпочтение индапамиду.

1) Доступность и возможность применения различных доз препаратов. В реальной клинической практике в России хлорталидон встречается только в комбинированных препаратах с азилсартаном медоксомилом и атенололом в дозах 12,5 и 25 мг. Индапамид, в свою очередь,

представлен как в препаратах немедленного, так и замедленного действия плюс в широком диапазоне доз: в таблетках по 1,5, 2,5 и 5 мг, а также в делимой на 4 части таблетке Индап® (дозы 0,625, 1,25, 1,875 и 2,5 мг). Это позволяет легко осуществлять индивидуальный подбор дозы препарата.

2) Стоимость лечения. Стоимость индапамида 2,5 мг в случае препарата Индап® (упаковка 30 таблеток), среднем, по данным интернет-аптек составляет 110–120 руб. [36], что делает его максимально доступным практически для всех категорий населения.

3) Метаболическая нейтральность. Снижение уровня калия в сыворотке крови при приеме индапамида и хлорталидона в эквивалентных дозах существенно не раз-

личается. Кроме того, применение индапамида не приводит к значительным изменениям уровня натрия, глюкозы, холестерина или мочевиной кислоты в сыворотке крови [37].

### Заключение

Диуретики остаются краеугольным камнем АГТ с момента их появления в 60-х гг. прошлого столетия. Их эффективность в предотвращении всех типов сердечно-сосудистых заболеваний и смертности подтверждена в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях и метаанализах. Диуретики оказались более эффективными, чем другие классы препаратов, в предотвращении сердечной недостаточности. Препараты, относящиеся к классу ТД/ТПД, имеют существен-

ные особенности, подтверждающие необходимость дифференцированного подхода к применению этих препаратов в клинической практике.

В целом, соотношение долгосрочного риска и пользы у ТД менее благоприятно, чем у ТПД. Индапамид как в виде моно-, так и комбинированной терапии служит препаратом выбора в ряду ТД и ТПД при лечении широкого круга больных: с резистентной АГ, коморбидной патологией, у пациентов пожилого и старческого возраста. Современные рекомендации отдают предпочтение комбинированной терапии АГТ. Имеющиеся данные говорят о дополнительной эффективности индапамида в комбинациях с ИАПФ, БРА и дигидропиридиновыми БКК.

### Список литературы:

1. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. Российское кардиологическое общество. 2020. Рубриктор клинических рекомендаций Минздрава России. Доступ: [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru).
2. 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. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
3. Gabb G.M., Mangoni A.A., Anderson C.S. et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults – 2016. *Med J Aust.* 2016; 205(2): 85–89. doi: 10.5694/mja16.00526.
4. Leung A.A., Daskalopoulou S.S., Dasgupta K. et al. Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. *Can J Cardiol.* 2017; 33(5): 557–76. doi: 10.1016/j.cjca.2017.03.005.
5. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J Hypertens.* 2017; 35(8): 1529–45. doi: 10.1097/HJH.0000000000001418.
6. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Hypertension.* 2018; 71(6): 1269–324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.
7. National Clinical Guideline Centre. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults (NICE clinical guideline 127). London, United Kingdom. 2011. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127> (date of access – 01.12.2021).
8. Roush G.C., Ernst M.E., Kostis J.B. et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: Antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension.* 2015; 65(5): 1041–46. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021.
9. Liang W., Ma H., Cao L. et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: A meta-analysis. *J Cell Mol Med.* 2017; 21(11): 2634–42. doi: 10.1111/jcmm.13205.
10. Roush G.C., Abdelfattah R., Song S. et al. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018; 20(10): 1507–15. doi: 10.1111/jch.13386.
11. Burnier M., Bakris G., Williams B. Redefining diuretics use in hypertension. Why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertension.* 2019; 37(8): 1574–86. doi: 10.1097/HJH.0000000000002088.
12. Suchard M.A., Schuemie M.J., Krumholz H.M. et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: A systematic, multinational, large-scale analysis. *Lancet.* 2019; 394(10211): 1816–26. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32317-7.
13. Chen Y.J., Li L.J., Tang W.L. et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 11(11): CD008170. doi: 10.1002/14651858.CD008170.pub3.
14. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991; 265(24): 3255–64.
15. Kostis J.B., Davis B.R., Cutler J. et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1997; 278(3): 212–16.
16. Savage P.J., Pressel S.L., Curb J.D. et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med.* 1998; 158(7): 741–51. doi: 10.1001/archinte.158.7.741.

17. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288(23): 2981–97. doi: 10.1001/jama.288.23.2981.
18. Beckett N., Peters R., Tuomilehto J. et al. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ*. 2012; 344: d7541. doi: 10.1136/bmj.d7541.
19. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358(18): 1887–98. doi: 10.1056/NEJMoa0801369.
20. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995; 108(9): 710–17.
21. PROGRESS Collaborative group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358(9287): 1033–41. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
22. Bahtiyar G., Gutterman D., Lebovitz H. Heart failure: A major cardiovascular complication of diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2016; 16(11): 116. doi: 10.1007/s11892-016-0809-4.
23. de Boer I., Bangalore S., Benetos A. et al. Diabetes and hypertension: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40(9): 1273–84. doi: 10.2337/dci17-0026.
24. Marre M., Puig J.G., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens*. 2004; 22(8): 1613–22. doi: 10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09.
25. Zhang Y., Agnoletti D., Wang J.-G. et al. Natriuresis and blood pressure reduction in hypertensive patients with diabetes mellitus: the NESTOR study. *J Am Soc Hypertens*. 2015; 9(1): 21–28. doi: 10.1016/j.jash.2014.10.003.
26. Bangalore S., Fakheri R., Toklu B., Messerli F.H. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016; 352: i438. doi: 10.1136/bmj.i438.
27. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017; 35(5): 922–44. doi: 10.1097/HJH.0000000000001276.
28. Wang S., Li J., Zhou X. et al. Comparison between the effects of hydrochlorothiazide and indapamide on the kidney in hypertensive patients inadequately controlled with losartan. *J Hum Hypertens*. 2017; 31(12): 848–54. doi: 10.1038/jhh.2017.51.
29. Vinereanu D., Dulgheru R., Magda S. et al. The effect of indapamide versus hydrochlorothiazide on ventricular and arterial function in patients with hypertension and diabetes: Results of a randomized trial. *Am Heart J*. 2014; 168(4): 446–56. doi: 10.1016/j.ahj.2014.06.010.
30. Senior R., Imbs J.L., Bory M. et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 22 (Suppl 6): S106–S110.
31. Olde Engberink R.H., Frenkel W.J., van den Bogaard B. et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015; 65(5): 1033–40. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122.
32. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *Hypertens*. 2015; 33(2): 195–211. doi: 10.1097/HJH.0000000000000447.
33. Pedersen S.A., Gaist D., Schmidt S.A.J. et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: a nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(4): 673–81.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2017.11.042.
34. Pottgard A., Pedersen S.A., Schmidt S.A.J. et al. Association of hydrochlorothiazide use and risk of malignant melanoma. *JAMA Intern Med*. 2018; 178(8): 1120–22. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.1652.
35. Lu M., Ma L., Wang X. et al. Indapamide suppresses amyloid- $\beta$  production in cellular models of Alzheimer's disease through regulating BACE1 activity. *Int J Clin Exp Med*. 2017; 10(4): 5922–30.
36. По данным интернет-порталов apteka.ru, zdorov.ru (дата обращения – 01.12.2021). [According to the Internet portals apteka.ru, zdorov.ru (date of access – 01.12.2021)].
37. Kaplan N.M. Indapamide. Is it the better diuretic for hypertension? *Hypertension*. 2015; 65(5): 983–84. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05138.

Сведения об авторе:

Андрей Валентинович Сыров, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), зав. отделением кардиологии ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 6» Департамента здравоохранения города Москвы. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: syrman2002\_1@yahoo.com. ORCID: 0000-0002-2536-5781

About the authors:

Andrey V. Syrov, PhD, associate professor of the Department of general practice, Medical institute of Peoples' Friendship University of Russia, head of the Department of cardiology, Consultative and Diagnostic Center No. 6 of the Moscow Healthcare Department. Address: 117198, Moscow, 6 Miklukho-Maclay Str. E-mail: syrman2002\_1@yahoo.com. ORCID: 0000-0002-2536-5781



## Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества и  
безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от 04 декабря 2020 г.  
№ N034392, N034393, N034395

### Торговое наименование

Индап®

Международное непатентованное название  
Индапамид

### Лекарственная форма, дозировка

Таблетки 0.625 мг, 1.25 мг, 2.5 мг

### Фармакотерапевтическая группа

Сердечно-сосудистая система. Диуретики. Диуретики с умеренно выраженной активностью, исключая тиазиды. Сульфонамиды, простые. Индапамид.

Код АТХ C03BA11

### Показания к применению

- эссенциальная гипертензия у взрослых

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к сульфонидамидам или к какому-либо вспомогательному веществу препарата
- печеночная энцефалопатия и тяжелые нарушения функции печени
- тяжелая форма недостаточности функции почек
- низкий уровень калия в крови (гипокалиемия)
- острое нарушение мозгового кровообращения
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет
- наследственная непереносимость фруктозы, дефицит L-арр-лактозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

### Необходимые меры предосторожности при применении

Перед началом применения препарата Индап® проконсультируйтесь со своим врачом или фармацевтом в случае:

- проблем с печенью,
- сахарного диабета,
- подагры,
- каких-либо проблем с сердечным ритмом или почками,
- если вам назначено исследование функции околощитовидных желез,
- если у вас наблюдается ухудшение зрения или глазные боли.

Эти проявления могут быть симптомами хронической глаукомы или повышенного глазного давления, которое может проявиться как через несколько часов, так и через несколько недель после применения препарата Индап®. Немедленно прекратите лечение, в противном случае может произойти безвозвратная потеря зрения. Риск повышается в случае, если ранее у вас проявилась аллергия на пенициллин или сульфонидамиды.

В случае повышенной чувствительности к солнечному излучению сообщите об этом своему врачу. Во время лечения вам будут проводиться анализы крови для контроля уровня натрия и калия, кото-

рый может быть пониженным, и уровня кальция, который может быть повышенным. У некоторых пациентов также необходимо наблюдать уровень глюкозы и мочевой кислоты.

Спортсмены должны иметь в виду, что данный препарат содержит лекарственное вещество, которое может стать причиной позитивного результата теста на допинг.

Индап® содержит моногидрат лактозы.

Если врач сообщил вам, что у вас имеется непереносимость некоторых сахаров, перед началом применения данного лекарственного препарата посоветуйтесь со своим врачом.

### Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Сообщите своему врачу или фармацевту обо всех препаратах, которые вы принимаете, принимали в последнее время или, возможно, будете принимать.

Препарат Индап® нельзя применять в сочетании с литием (применяется при лечении депрессии), так как существует риск повышения уровня лития в крови.

При одновременном применении препарата Индап® и других лекарственных средств может произойти их взаимодействие. Сообщите своему врачу, если вы принимаете какие-либо из следующих лекарств:

- нестероидные противовоспалительные средства против боли (например, ибупрофен) или высокие дозы ацетилсалициловой кислоты,
- тетраэозактид (для лечения болезни Крона),
- раздражающие слабительные препараты,
- баклофен (для лечения спастичности мышц, сопровождающей такие заболевания, как рассеянный склероз),
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (используемые в лечении высокого кровяного давления и сердечной недостаточности),
- лекарства, применяемые для лечения нарушения сердечного ритма (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, дигиталис),
- метформин (для лечения сахарного диабета),
- йодсодержащие контрастные вещества (применяемые для рентгенографического исследования),
- лекарства, применяемые для лечения психических расстройств, таких как депрессия, тревожность, шизофрения (например, трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, нейролептики),
- таблетки с кальцием или другие кальцийсодержащие биологически активные добавки,
- пероральные кортикостероиды, применяемые для лечения различных состояний, включая серьезную астму и ревматоидный артрит,
- калийсберегающие диуретики (мочегонные вещества) (амилорид, спиронолактон, триамтерен),
- циклоспорин, такролимус или другие лекарства, применяемые для снижения функции иммунной системы после трансплантации органов, для лечения аутоиммунных заболеваний или тяжелых ревматических или кожных заболеваний,
- бепридил (применяемый для лечения стенокардии – болезни, являющейся причиной боли в груди),
- цизаприд, дифеманил (применяемые для лечения пищеварительных проблем),

- спарфлоксацин, моксифлоксацин и эритромицин в виде инъекций (антибиотики, применяемые при лечении инфекций),
- винкамин в виде инъекций (применяемый для лечения таких симптомов когнитивных нарушений старших пациентов, как потеря памяти),
- галофантрин (антипаразитарное средство, применяемое для лечения определенных типов малярии),
- пентамидин (применяемый для лечения определенных типов воспаления легких),
- мизоластин (применяемый для лечения аллергических реакций, например при поллинозе),
- амфотерицин В в виде инъекций (применяемый для лечения грибковых заболеваний),
- аллопуринол (применяемый для лечения подагры).

Пищевые продукты не оказывают влияния на применение препарата Индап®.

### Специальные предупреждения

Особые группы пациентов

#### Нарушение функции почек

Если у пациента имеется тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), то лечение противопоказано.

Терапевтическое воздействие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков наиболее эффективно, только если почечная функция находится в норме или лишь незначительно нарушена.

#### Нарушение функции печени

При тяжелой печеночной недостаточности лечение противопоказано.

#### Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов показатели содержания креатинина в плазме должны быть скорректированы с учетом возраста, веса и пола. Лечение пожилых пациентов препаратом Индап® возможно только в том случае, если почечная функция находится в норме или лишь незначительно нарушена.

#### Применение в педиатрии

Учитывая недостаточность данных о безопасности и эффективности препарата Индап® в педиатрической практике рекомендуется воздержаться от его назначения в детям и подросткам до 18 лет.

#### Во время беременности или лактации

Если вы беременны или кормите грудью, думаете, что беременны, или планируете забеременеть, посоветуйтесь со своим врачом или фармацевтом перед началом применения препарата.

Индап® не рекомендуется применять при беременности. Если вы планируете беременность или узнали о беременности, следует как можно скорее начать переход на альтернативное лечение. Если вы беременны или планируете беременность, сообщите об этом своему врачу.

Так как информация о применении индапамида в период лактации отсутствует, его не следует принимать во время кормления грудью.

#### Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

У некоторых пациентов, главным образом в начале лечения или в комбинации с другими лекарственными препаратами для понижения кровяного давления, может проявиться повышенная утомляемость и головокружения, вызванные снижением кровяного давления (см. пункт **Описание нежелательных реакций**). В таком случае не управляйте транспортными средствами или потенциально опасными механизмами и не осуществляйте деятельности, требующей повышенного внимания. При регулярном наблюдении

данные побочные действия маловероятны.

#### **Рекомендации по применению**

##### **Режим дозирования**

Максимальная суточная доза - 2.5 мг. Не рекомендуется превышать суточную дозу выше 2.5 мг. Более высокие дозы не увеличивают антигипертензивный эффект индапамида однако увеличивают его мочегонный эффект.

##### **Метод и путь введения**

Таблетки принимают внутрь независимо от приема пищи, предпочтительно в утренние часы до завтрака, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Индап применяется как в моно- и в комбинированной терапии.

##### **Монотерапия:**

Начальная доза — по 1 табл. препарата 1.25 мг 1 раз в сутки. Если через 10-14 дней приема препарата не удается добиться адекватного контроля АД, дозу препарата следует увеличить до 2.5 мг 1 раз в сутки.

##### **Комбинированная терапия:**

Чаще используется Индап в дозах 0.625 мг, 1.25 мг в комбинированной терапии, но также и Индап 2.5 мг.

##### **Частота применения с указанием времени приема**

Индап® принимают независимо от приема пищи, предпочтительно в утренние часы до завтрака.

##### **Меры, которые необходимо принять в случае передозировки**

Возможны такие клинические проявления как тошнота, рвота, гипотензия, судороги, головокружение, сонливость, состояние растерянности и смятения, полиурия или олигурия и даже анурия (в результате гиповолемии).

К первоначальным мероприятиям в случае передозировки относятся быстрое выведение принятого вещества (веществ) посредством промывания желудка, при необходимости – подача активированного угля с последующим восстановлением равновесия воды и электролитов в специализированном здравоохранительном учреждении.

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

Прекратите применение данного лекарственного препарата и немедленно обратитесь к своему врачу в случае появления следующих побочных действий:

- ангиоэдема и/или крапивница. Ангиоэдема характеризуется отеком кожи конечностей или лица, отеком губ или языка, отеком слизистой горла или дыхательных путей, который ведет к одышке или затрудненному глотанию. В таком случае немедленно обратитесь к своему врачу. (Очень редко – может проявиться не более чем у 1 пациента из 10 000.)
- серьезные кожные реакции, включающие сильную кожную сыпь, покраснение кожи по всему телу, сильный зуд, появление волдырей, шелушение и отек кожи, воспаление слизистых (синдром Стивенса – Джонсона) или другие аллергические реакции. (Очень редко – может проявиться не более чем у 1 пациента из 10 000.)
- опасный для жизни неровный сердечный пульс. (Вероятность неизвестна – невозможно определить на основании имеющихся сведений.)
- воспаление поджелудочной железы, которое может вызывать сильные боли в животе и спине, сопровождаемые очень плохим самочувствием. (Очень редко – может проявиться не более чем у 1 пациента из 10 000.)

- заболевания мозга, вызванные заболеванием печени (печеночная энцефалопатия). (Вероятность неизвестна – невозможно определить на основании имеющихся сведений.)
- воспаление печени (гепатит). (Вероятность неизвестна – невозможно определить на основании имеющихся сведений.)

##### **Часто**

- макулопапулезная сыпь, реакции гиперчувствительности (главным образом, дерматологические

##### **Нечасто**

- рвота
- мелкопятнистые кровоизлияния в кожу (пурпура)

##### **Редко**

- головная боль, ощущение онемения и покалывания (парестезия)
- головокружение
- аритмия
- тошнота, запор, сухость во рту
- усталость

##### **Очень редко**

- снижение количества тромбоцитов (тромбоцитопения), вызывающее легкое образование кровоподтеков и носовое кровотечение; снижение количества лейкоцитов (лейкопения/агранулоцитоз), которое может вести к необъяснимой лихорадке, боли в горле или другим симптомам, подобным гриппу (в случае их появления обратитесь к своему врачу), и снижение количества эритроцитов (гемолитическая анемия)
- повышение уровня кальция в крови (гиперкальциемия)
- низкое кровяное давление (гипотензия)
- панкреатит
- нарушения функции печени
- нарушения функции почек
- ангиоэдема, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса – Джонсона

##### **Неизвестно**

- потеря сознания (синкопа)
- близорукость, размытое зрение, повреждение зрения
- ухудшение зрения или боль в глазах по причине высокого давления (возможные симптомы хориоидальной эффузии или острого приступа закрытоугольной глаукомы)
- если вы страдаете от системной красной волчанки (заболевание соединительных тканей), может произойти ухудшение состояния
- повышенная чувствительность к солнечному или искусственному излучению UVA (реакция фоточувствительности)
- изменения лабораторных параметров в анализах крови – низкий уровень калия в крови, низкий уровень натрия в крови (могут вести к обезвоживанию и низкому кровяному давлению), повышение уровня сахара в крови у диабетических пациентов, повышение уровня мочевой кислоты в крови (может вызывать или ухудшать состояние подагры – болезненность сустава(ов), прежде всего на ноге), повышение уровня ферментов печени
- аномальная сердечная деятельность, заметная на ЭКГ.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращайтесь 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» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
<http://www.ndda.kz>

##### **Дополнительные сведения**

##### **Состав лекарственного препарата**

Одна таблетка 0.625 мг содержит:

*активное вещество* – индапамида 0.625 мг.

Одна таблетка 1.25 мг содержит:

*активное вещество* – индапамида 1.25 мг.

Одна таблетка 2.5 мг содержит:

*активное вещество* – индапамид 2.5 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат гранулированный, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая гранулированная, тальк, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, железа оксид желтый, железа оксид красный.

##### **Описание внешнего вида, запаха, вкуса**

Таблетки круглой формы, с плоской поверхностью, желтого цвета, диаметром 7 мм (для дозирования 0.625 мг).

Таблетки круглой формы, с плоской поверхностью, розового цвета, без запаха, диаметром 7 мм (для дозирования 1.25 мг).

Таблетки круглой формы, с плоской поверхностью, светло-оранжевого цвета, с крестообразной насечкой, без запаха, диаметром 8 мм (для дозирования 2.5 мг).

##### **Форма выпуска и упаковка**

По 10 таблеток помещают в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3, 6 или 10 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

##### **Срок хранения**

0.625 мг - 2 года

1.25 мг и 2.5 мг - 4 года

Не применять по истечении срока годности.

##### **Условия хранения**

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**

«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.» Телчка 377/1, Михле, 140 00 Прага 4, Чешская Республика  
Телефон/ факс: 00420 241013369,  
e-mail: [promed@promedcs.com](mailto:promed@promedcs.com)

##### **Держатель регистрационного удостоверения**

«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.» Телчка 377/1, Михле, 140 00 Прага 4, Чешская Республика  
Телефон/ факс: 00420 241013369,  
e-mail: [promed@promedcs.com](mailto:promed@promedcs.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:**  
ТОО «ПРОМ.МЕДИК.КАЗ»  
город Алматы, район Наурызбайский, Микрорайон Рахат, улица Асанбай Аскараров, дом 21/1, н.п. 1 а; тел. 8(727)260-89-36,  
e-mail: [sekretar@prommedic.kz](mailto:sekretar@prommedic.kz)

## Место агонистов имидазолиновых рецепторов в терапии артериальной гипертензии

Д.В. Небиеридзе, А.С. Сафарян  
ФГБУ «Национально-исследовательский центр терапии и профилактической медицины»  
Минздрава России, Москва, Россия

**Обзор посвящен симпатолитикам нового поколения – селективным агонистам I1-имидазолиновых рецепторов. Представлен анализ российских и зарубежных исследований, результаты которых убедительно свидетельствуют о том, что этот класс препаратов не только обеспечивает адекватный и долгосрочный контроль артериального давления, но и обладает рядом положительных метаболических эффектов: способствует понижению инсулинорезистентности (снижению веса) и обладает органопротективными свойствами (улучшает функции эндотелия, способствует регрессу гипертрофии левого желудочка сердца, снижению микроальбуминурии). При этом селективные агонисты I1-имидазолиновых рецепторов значительно реже вызывают побочные эффекты, характерные для симпатолитиков старого поколения. Этот класс препаратов неизменно находит свое место в российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии.**

**Ключевые слова:** агонисты имидазолиновых рецепторов, инсулинорезистентность, антигипертензивный эффект, метаболические эффекты, органопротекция.

Отношения и деятельность: нет.

Для цитирования: Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. Место агонистов имидазолиновых рецепторов в терапии артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3129. doi:10.15829/1728-8800-2021-3129

### Place of imidazoline receptor agonists in the treatment of hypertension

Nebieridze D.V., Safaryan A.S.

National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The review is devoted to selective I1-imidazoline-receptor agonists. An analysis of Russian and foreign studies is presented, the results of which indicate that this drug class not only provides adequate and long-term control of blood pressure, but also has a number of favorable metabolic effects. Therefore, it contributes to reducing insulin resistance (weight loss) and has organ protective properties (endothelial function improvement, left ventricular hypertrophy regression, microalbuminuria reduction). At the same time, selective I1-imidazoline-receptor agonists are much less likely to cause side effects characteristic of old generation sympatholytic agents. This class of drugs is invariably included in Russian guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension.

**Keywords:** imidazoline receptor agonists, insulin resistance, antihypertensive effect, metabolic effects, organ protection.

Relationships and Activities: none.

Nebieridze D.V.\* ORCID: 0000-0002-5265-3164, Safaryan A.S. ORCID: 0000-0002-6104-8388.

\*Corresponding author: dneberidze@gnicpm.ru

For citation: Nebieridze D.V., Safaryan A.S. Place of imidazoline receptor agonists in the treatment of hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(8):3129. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3129

АГ – артериальная гипертензия,  
АГП – антигипертензивные препараты,  
АД – артериальное давление,  
АИР – агонисты I1-имидазолиновых рецепторов,  
ИР – инсулинорезистентность,  
МС – метаболический синдром,  
СНС – симпатическая нервная система,  
РАI-1 (plasminogen activator inhibitor) – ингибитор активатора плазминогена.

### Введение

Одним из самых серьезных расхождений между европейскими и российскими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) является вопрос о месте агонистов имидазолиновых рецепторов (АИР). В европейских рекомендациях вообще отсутствует упоминание об АИР как среди основных, так и дополнительных классов препаратов в ле-

чении АГ [1]. Комментируя новые европейские рекомендации по АГ 2018 г., российские эксперты подчеркивают необходимость применения АИР при метаболическом синдроме (МС) и инсулинорезистентности (ИР) [2]. Не случайно, в новых российских рекомендациях, несмотря на отсутствие данного класса препаратов среди основных, пациентам с МС или ожирением для лечения АГ при недостаточной эффективности



классических комбинаций рекомендуется моксонидин в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, антагонистами кальция и диуретиками [3, 4].

Одним из первых классов антигипертензивных препаратов (АГП), применявшихся в клинической практике, были препараты центрального действия. Это было естественно, поскольку симпатической нервной системе (СНС) придавалось большое значение в патогенезе АГ еще со времен нейрогенной теории Ланга Г.Ф. Доказано, что длительное повышение тонуса СНС приводит к поражению органов-мишеней у пациентов с АГ [5], поэтому ранняя коррекция состояния СНС обоснована патогенетически. Однако длительное использование симпатолитиков первого поколения (клонидин, метилдопа, резерпин) для антигипертензивной терапии не оправдало себя, поскольку они часто вызывают такие серьезные побочные эффекты, как сонливость, депрессия, сексуальные расстройства и феномен рикошета. В связи с этим их в основном применяют либо при гипертонических кризах [3], либо по экономическим соображениям из-за относительно низкой стоимости.

Тем не менее, понимание важной роли СНС в генезе АГ настолько проникло в сознание медицинской общественности, что попытки создания новых эффективных и безопасных симпатолитиков не прекращались, и их появление ожидалось с большим интересом. Актуальность создания таких препаратов еще более возросла, когда выяснилось, что активация СНС приводит не только к повышению артериального давления (АД), но и к ряду других негативных эффектов: гипертрофии миокарда, дисфункции эндотелия, активации тромбоцитов, ИР и дислипидемии, которые значительно увеличивают риск развития осложнений у лиц с АГ [6]. Поэтому создание новых, эффективных и безопасных препаратов центрального действия имело значение не только с точки зрения адекватного контроля АД, но и коррекции метаболических

нарушений и органопroteкции.

С открытием имидазолиновых рецепторов и созданием их селективных АИР открылась перспектива появления новых, эффективных и безопасных симпатолитиков. Было установлено, что имидазолиновые рецепторы находятся в двух важнейших органах регуляции АД – в головном мозге и почках [7, 8]. Они расположены в боковых ретикулярных ядрах рострального отдела продолговатого мозга и в проксимальных канальцах почек. Оказалось, что эти рецепторы реагируют не на катехоламины, а на химические соединения, сходные с имидазолином, поэтому они получили название имидазолиновых рецепторов. Активация этих рецепторов на уровне головного мозга вызывает модуляцию симпатических импульсов и снижение АД, а в почках – уменьшение активности  $\text{H}^+/\text{Na}^+$ - насоса и замедление реабсорбции соли и воды.

АИР имеют строение, схожее с имидазолином, связываются с указанными рецепторами в головном мозге и почках. В первом случае они уменьшают симпатическую активность, что приводит к снижению периферического сопротивления сосудов, активности ренин-ангиотензиновой системы и обратному всасыванию соли и воды. Благодаря высокому сродству к имидазолиновым рецепторам, АИР практически не связываются с другими адренергическими рецепторами, например, с  $\alpha_2$ , вследствие чего в терапевтических дозах значительно реже вызывают побочные эффекты, характерные для других препаратов центрального действия (рис.). Как известно, появление указанных побочных эффектов связано со стимуляцией  $\alpha_2$ -адренорецепторов, через которые осуществляют свой антигипертензивный эффект как селективные (метилдопа), так и неселективные (клонидин) агонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов [8].

Данные российских и зарубежных исследований свидетельствуют об антигипертензивной эффективности АИР, сопоставимой с эффективностью наиболее известных и широко используемых представи-

телей основных классов АГП. У них отсутствует эффект ускользания – развития толерантности к лечению. АИР хорошо переносятся, поскольку, как уже было сказано выше, в терапевтических дозах не связываются с другими типами адренергических рецепторов [9-11]. Появление селективных АИР стало вторым рождением класса АГП центрального действия (симпатолитиков) в лечении АГ. Таким образом, после долгого перерыва симпатолитики вновь вошли в кардиологическую практику [12].

### Методологические подходы

В период с января по сентябрь 2021 г. выполнен поиск и анализ отечественных и зарубежных публикаций с помощью электронных баз данных: PubMed, eLIBRARY, Google Scholar. Поиск научной литературы осуществлялся по следующим ключевым словам: imidazoline receptor agonists, insulin resistance, antihypertensive effects, metabolic effects, organoprotection. Глубина поиска охватывает весь период публикаций по анализируемой теме до сентября 2021 г.

### Метаболические эффекты

Особый интерес представляет анализ данных о метаболических эффектах АИР. Известно, что имидазолиновые рецепторы регулируют секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, что обуславливает дополнительные плейотропные эффекты АИР относительно углеводного обмена [13]. Одним из механизмов положительного влияния АИР на углеводный обмен является их способность индуцировать экспрессию  $\beta$ -субъединиц рецепторов инсулина и белка IRS-1 (insulin receptor substrate-1) в тканях, что сопровождается улучшением функции сигнальных путей инсулина в скелетных мышцах и печени [14]. В классическом исследовании Haenni A. et al. с применением метода эуликемического клэмп-теста получены наиболее убедительные результаты по влиянию АИР на ИР. Установлено, что моксонидин снижает ИР [15]. Снижение ИР – важная особенность действия моксонидина помимо веду-

шего антигипертензивного эффекта. На базе НМИЦ ТПМ было проведено исследование по влиянию моксонидина на ИР у пациентов с мягкой и умеренной АГ и компенсированным сахарным диабетом (СД) 2 типа. Результаты исследования подтвердили, что моксонидин снижает ИР [9]. После 3-месячного лечения моксонидином уровни инсулина и глюкозы в крови, определяемые через 2 ч после стандартного завтрака (эквивалент теста на толерантность к глюкозе), достоверно снижались. Эти результаты свидетельствуют об улучшении чувствительности тканей к инсулину, поскольку для поддержания более низкого, чем до лечения, уровня глюкозы после лечения моксонидином требуется меньшее количество инсулина.

В сравнительном рандомизированном исследовании АЛМАЗ [10] с участием 202 пациентов с ИР изучали влияние моксонидина и метформина на метаболизм глюкозы. Прием моксонидина способствовал снижению уровня глюкозы натощак, ИР, веса пациентов, а также повышению скорости утилиза-

ции глюкозы. Была также проведена оценка влияния данных препаратов на гликемический профиль у пациентов с избыточным весом, мягкой АГ, ИР и нарушением толерантности к глюкозе. На фоне применения моксонидина уровень глюкозы натощак снижался менее выражено, чем на фоне метформина, но значимо снижался уровень инсулина, при этом снижение индекса массы тела было сопоставимо на фоне применения обоих препаратов. Эти эффекты селективных АИР доказаны и в ряде международных исследований. Целью крупного многоцентрового наблюдательного международного исследования MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic Syndrome population) была оценка долгосрочной безопасности и эффективности моксонидина у пациентов с АГ и МС [16]. В исследование были включены мужчины и женщины (50,2 и 49,8 %, соответственно) с признаками абдоминального ожирения и АГ I-III ст. Продолжительность наблюдения составила 6 мес. Моксонидин назначали в дозе 0,2-0,4 мг ежедневно

в монотерапии (20 %) или в комбинации (80 %), когда предшествующая антигипертензивная терапия была недостаточной для достижения целевых значений АД. Систолическое и диастолическое АД снижалось, в среднем, на  $24,5 \pm 14,3$  и  $12,6 \pm 9,1$  мм рт. ст., соответственно. Частота достижения целевого АД  $<140/90$  мм рт. ст. была достоверно ( $p < 0,001$ ) выше среди более молодых пациентов, женщин в постменопаузе и пациентов, получавших монотерапию. Отмечена также благоприятная динамика уровня глюкозы в плазме натощак (от 6,8 до 6,2 ммоль/л) и триглицеридов (от 2,4 до 2,0 ммоль/л). В испанском исследовании проводилась оценка эффективности моксонидина в группе амбулаторных пациентов с ожирением и АГ, плохо контролируемой при стандартной антигипертензивной терапии. Проводился анализ контроля АД после добавления моксонидина в дозе 0,4 мг к проводимой ранее терапии у 112 пациентов с ожирением (у 25 из них был СД 2 типа). В результате исследования отмечено выраженное снижение систолического и диасто-

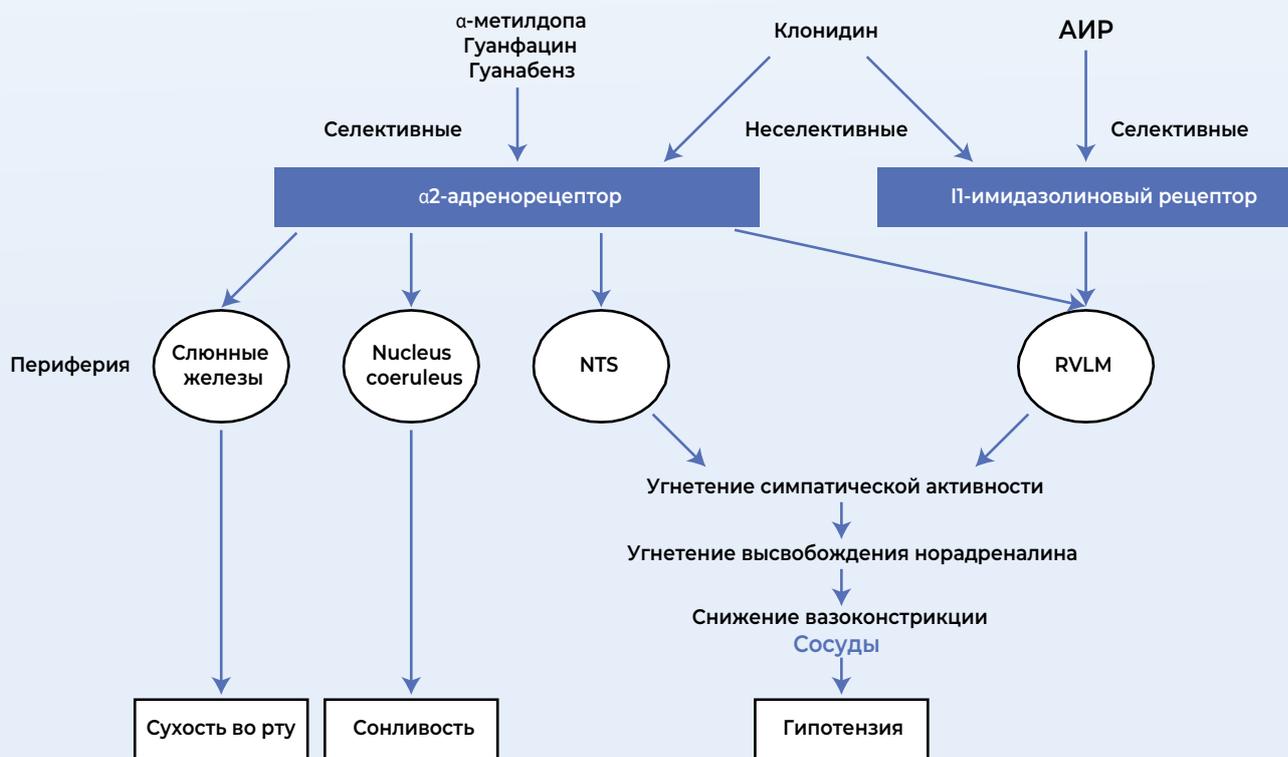


Рисунок. Механизмы действия АИР

Примечание: Nucleus coeruleus – голубое ядро, NTS – nucleus tractus solitarii (ядро солитарного тракта), RVLM – rostral ventro-lateral medulla (ростральная вентролатеральная область продолговатого мозга).



лического АД, в среднем, на 23,0 и 12,9 мм рт. ст. Заслуживают внимания данные о динамике клиренса креатинина. У пациентов с исходной гиперfiltrацией в результате лечения моксонидином отмечено достоверное снижение клиренса креатинина, что, возможно, объясняется снижением массы тела. В то же время было показано, что моксонидин характеризуется очень хорошей переносимостью и небольшим количеством лекарственных взаимодействий. Таким образом, данное исследование еще раз показало эффективность и безопасность моксонидина у пациентов с АГ и сопутствующими метаболическими нарушениями [17]. Представленные выше данные свидетельствуют о важных положительных метаболических эффектах АИР и характеризуют их как один из предпочтительных классов АГП при МС. Не случайно, еще в 2007 г. в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ АИР были отнесены к лучшему классу АГП по благоприятному влиянию на чувствительность тканей к инсулину [18].

### Органопротекция

Результаты ряда исследований свидетельствуют о различных органопротективных эффектах АИР. В одном из них было показано, что моксонидин может способствовать регрессу гипертрофии левого желудочка. Данный эффект был установлен при лечении больных АГ моксонидином в течение 6 мес. [19]. Уменьшение гипертрофии левого желудочка было подтверждено в экспериментальных исследованиях. Влияние моксонидина на миокард может быть объяснено активацией имидазолиновых рецепторов, локализующихся в сердце, регуляцией процессов апоптоза и стабилизацией дезоксирибонуклеиновой кислоты [20]. В другом исследовании был установлен нефропротективный эффект АИР. В группе больных эссенциальной АГ и микроальбуминурией (n = 56) оценивалась эффективность монотерапии моксонидином. Пациенты получали препарат в дозе 0,3-0,4 мг/сут. в течение 6 мес. Моксонидин способствовал достовер-

ному снижению АД, уменьшению выраженности альбуминурии, концентрации тромбомодулина плазмы крови и ингибитора активатора плазминогена 1 типа (plasminogen activator inhibitor, PAI-1). Динамику уровней этих маркеров авторы исследования объясняли нормализацией состояния эндотелия на фоне лечения [21]. Моксонидин в малых дозах может замедлить развитие гломерулосклероза [22]. Нефропротективный эффект моксонидина отмечен, в т.ч. у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа [23].

Еще одним свойством АИР, имеющим важное клиническое значение, является улучшение эндотелиальной функции. Как известно, дисфункция эндотелия лежит в основе развития атеросклероза. В связи с этим коррекция дисфункции эндотелия может расцениваться как антиатерогенный эффект. Такой эффект в комбинации с антигипертензивным действием может обеспечить значимое 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 ИР и активности симпатoadренальной системы [24]. 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 уровня тромбомодулина на фоне терапии моксонидином, вероятно, связано с поддержанием целостности эндотелия сосудов.

### Заключение

Таким образом, результаты российских и зарубежных исследований показали, что селективные АИР не только обеспечивают адекватный и долгосрочный контроль АД, но и обладают рядом положительных метаболических и органопротективных эффектов. В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ отмечается, что важное свойство моксонидина заключается в положительном влиянии на углеводный и липидный обмены. Моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину, снижает содержание триглицеридов и свободных жирных кислот, повышает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. Моксонидин обладает и органопротективным действием: уменьшает гипертрофию левого желудочка, снижает микроальбуминурию. Несмотря на отсутствие в рекомендациях данного класса препаратов среди основных, в отличие от других классов препаратов для лечения АГ, в исследованиях с использованием жестких конечных точек, нет оснований для отмены такой терапии пациентам, которые уже получают данную группу препаратов при условии их хорошей эффективности и переносимости. Согласно российским рекомендациям, моксонидин для лечения АГ рекомендуется пациентам с МС или ожирением в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, антагонистами кальция и диуретиками при недостаточной эффективности классических комбинаций. Абсолютными противопоказаниями к назначению АИР являются синдром слабости синусового узла, брадикардия <50 уд./мин, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, острый коронарный синдром.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Список литературы:**

- 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):19532041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Nebieridze DV, Gapon LI, Rotar OP, et al. European recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension in 2018: comments of the specialists of the Russian Heart Society. *Arterial hypertension.* 2018;24(6):60222. (In Russ.) Небиеридзе Д. В., Гапон Л. И., Ротарь О. П. и др. Европейские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2018 года: комментарии специалистов Российского кардиологического общества. *Артериальная гипертензия.* 2018;24(6):60222. doi:10.18705/1607419X2018 246602622.
- Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2019;16(1):631. (In Russ.) Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2019;16(1):631. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/15604071202033786.
- Esler M. Sympathetic nervous system: contribution to human hypertension and related cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;26(2):S248.
- Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J.* 1998;19(F):F148.
- Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. Central cardiovascular effects of alphaadrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984;230(1):23236.
- Parini A. Du recepteur alpha2 adrenergique au recepteur imidazoline – guanidinique: un concept en evolution. *Lettre du Pharmacol.* 1989;6:35.
- Nebieridze DV, Britov AN, Aparina TV, et al. Moxonidine – the modern drug of choice for hypertension and metabolic disorders. *Cardiology.* 1999;39(1):437. (In Russ.) Небиеридзе Д. В., Бритов А. Н., Апарина Т. В. и др. Моксонидин – современный препарат выбора при артериальной гипертензии и метаболических нарушениях. *Кардиология.* 1999;39(1):437.
- Chazova IE, Almazov VA, Shlyakhto EV. Moxonidine improves glycemic control in patients with arterial hypertension and excess body weight in comparison with metformin: the ALMAZ study. *Clinical Cardiology Reviews.* 2007;(9):3647. (In Russ.) Чазова И. Е., Алмазов В. А., Шляхто Е. В. Моксонидин улучшает гликемический контроль у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела в сравнении с метформином: исследование АЛМАЗ. *Обзоры Клинической кардиологии.* 2007;(9):3647.
- Julius S, Gudbradson T, Jamerson K, et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens.* 1991;9:9836. doi:10.1097/0000487219911100000001.
- Nebieridze DV, Kamyshova TV. Imidazoline receptor agonists: do we all know about their capabilities? *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2012;8(2):2336. (In Russ.) Небиеридзе Д. В., Камышова Т. В. Агонисты имидазолиновых рецепторов: все ли мы знаем об их возможностях? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2012;8(2):2336. doi:10.20996/18196446201282233236.
- Rosen P, Ohly P, Gleichmann H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructosefed rat. *J Hypertens Suppl.* 1997;15(1):S318. doi:10.1097/0000487219971501100004.
- Zhernakova YV, Chazova IE. Features of the treatment of arterial hypertension in perimenopausal women. *Systemic hypertension.* 2014;11(1):510. (In Russ.) Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Особенности лечения артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе. *Системные гипертензии.* 2014;11(1):510. doi:10.26442/SG28999.
- Haenni A, Lithell HO. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulinresistant hypertensives. *J Hypertens.* 1999;17(3):S2935.
- Chazova I, Schlaich MP. Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY Study. *Intern J Hypertens.* 2013;19. doi:10.1155/2013/541689.
- Abellan J, Leal M, HernandezMenarguez F. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int.* 2005;67 (Suppl. 93):S204. doi:10.1111/j.15231755.2005.09305.x.
- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25(6):110587. doi:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a.
- Haczynski J, Spring A, PrzewlockaKosmala M, Flasiński J. Effect of moxonidine on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *J. Clin. Basic Cardiol.* 2001;4(1):615.
- Paquette PA, Duguay D, ElAyoubi R, et al. Control of left ventricular mass by moxonidine involves reduced DNA synthesis and enhanced DNA fragmentation. *Br J Pharmacol.* 2008;153(3):45967. doi:10.1038/sj.bjp.0707588.
- Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(3):6025. doi:10.1681/ASN.V123602.
- Amman K, Rump LC, Simonaviciene A, et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotally nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol.* 2000;1:146978. doi:10.1681/ASN.V1181469.
- Ametov AS, Demidova TY, Smagina IV. The cardio and nephroprotective effects of the imidazoline receptor agonist moxonidine in the treatment of hypertension in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004;7(4):813. (In Russ.) Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Смагина Л. В. Кардио и нефропротективные эффекты агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина в лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2004;7(4):813. doi:10.14341/DM20044813.
- Krespi PG, Makris TK, Hatzizacharias AN, et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor1 levels in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Drugs and Therapy.* 1998;12:4637. doi:10.1023/a:1007702132210.

*Впервые опубликовано в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2021;20(8)*

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ)

## Физиотенз® Моксонидин

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества и  
безопасности товаров и услуг»  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «17» ноября 2020г.  
№N033920, №N033933

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

**Торговое наименование**  
Физиотенз®

**Международное непатентованное название**  
Моксонидин

### Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0.2 мг и 0.4 мг  
Фармакотерапевтическая группа  
Сердечно-сосудистая система. Антигипертензивные препараты. Антиадренергические препараты центрального действия. Агонисты имидазолиновых рецепторов. Моксонидин. Код АТХ C02AC05

### Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет. Физиотенз® показан для лечения артериальной гипертензии  
Перечень сведений, необходимых до начала применения

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ
- синдром слабости синусового узла
- брадикардия (частота сердечных сокращений в покое менее 50 в минуту)
- атриовентрикулярная блокада II или III степени
- сердечная недостаточность
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации
- тяжелые нарушения функции почек (СКФ <30 мл / мин, концентрация креатинина в сыворотке крови > 160 мкмоль / л для женщин и > 200 мкмоль / л для мужчин).
- лицам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

### Необходимые меры предосторожности при применении

Сообщалось о случаях изменяющейся степени AV блокады у пациентов, получающих терапию Физиотензом. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с возможной предрасположенностью к развитию AV блокады. Необходимо соблюдать особую осторожность при применении Физиотенза у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца или нестабильной стенокардией.

Рекомендуется соблюдать меры предосторожности при назначении Физиотенз® больным с почечной недостаточностью. Начальная доза моксонидина должна составлять 0.2 мг в сутки и, при условии клинических показаний и хорошей переносимости, может быть увеличена максимум до 0.4 мг в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ > 30 мл/мин, но < 60 мл/мин). Если Физиотенз® принимают в комбинации с препаратом из группы бета-адреноблокаторов, то при необходимости отмены обоих препаратов сначала отменяют бета-адреноблокатор и лишь через несколько дней - Физиотенз®. Пациенты с врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать Физиотенз®.

### Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

При совместном применении Физиотенза с другими гипотензивными средствами происходит взаимное усиление действия.

Так как трициклические антидепрессанты могут снизить эффективность антигипертензивных средств центрального действия, не рекомендуется одновременный прием Физиотенз® с препаратами данной группы.

Физиотенз® может усиливать седативное действие трициклических антидепрессантов (следует избегать их совместного назначения), транквилизаторов, алкоголя, седативных и снотворных средств.

Физиотенз® умеренно улучшает сниженную когнитивную способность у пациентов, принимающих лоразепам, Физиотенз® усиливает седативный эффект бензодиазепинов при

совместном приеме.

Физиотенз® выводится посредством тубулярной экскреции. Не исключается взаимодействие с препаратами, имеющими такой же путь выведения.

### Специальные предупреждения

#### Применение в педиатрии

Применение Физиотенза у детей и подростков младше 18 лет не рекомендуется в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

#### Во время беременности или лактации

Данные о применении Физиотенза у беременных женщин отсутствуют. Потенциальный риск неизвестен. Моксонидин секретируется в грудное молоко и, в связи с этим, его не следует применять во время лактации. Если терапия с применением Физиотенза считается абсолютно необходимой, лактацию следует прекратить.

#### Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследования влияния на способность управлять транспортным средством или механизмами не проводились. Сообщалось о сонливости и головокружении. Это следует учитывать при выполнении таких задач.

### Рекомендации по применению

#### Режим дозирования

Таблетки следует принимать с достаточным количеством жидкости, до, во время или после еды.

Обычная начальная доза Физиотенза составляет 0.2 мг в сутки; максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0.6 мг.

Лечение следует начинать с приема дозировки 0,2 мг утром. Дозировка может быть увеличена после трех недель лечения до 0.4 мг, в виде однократного приема или разделенного на несколько приемов (утром и вечером).

Максимальная однократная доза составляет 0.4 мг. Суточную дозу подбирают индивидуально.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью начальная доза Физиотенза составляет 0.2 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости у пациентов с

умеренной почечной недостаточностью доза Физиотенза может быть увеличена до 0.4 мг в сутки

#### Метод и путь введения

Для приема внутрь

#### Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода при применении дозы 19.6 мг.

#### Симптомы:

Головная боль, седативный эффект, сонливость, гипотензия, головокружение, астения, брадикардия, сухость во рту, рвота, усталость и боль в желудке. В случаях серьезной передозировки рекомендован тщательный мониторинг при наличии расстройств сознания и угнетения дыхания. Потенциально возможны также кратковременное повышение АД, тахикардия, гипергликемия.

#### Лечение:

специфических антидотов не существует. При гипотензии могут потребоваться меры по поддержанию циркуляции, включая инфузию растворов и введение допамина. Для устранения брадикардии можно применять атропин. Антагонисты альфа-адренорецепторов могут уменьшать или устранять парадоксальный гипертензивный эффект передозировки Физиотенза.

#### Указание на наличие риска симптомов отмены

Не наблюдается синдрома отмены при прекращении приема Физиотенз®. Однако не следует резко прерывать лечение; рекомендуется постепенно, в течение двух недель, снижать дозу.

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

Наиболее частые побочные эффекты, о которых сообщалось при приеме Физиотенз®, включают сухость во рту, головокружение, астению и сонливость. Эти симптомы часто уменьшаются после первых нескольких недель лечения.

#### Очень часто

- сухость во рту

#### Часто

- головокружение, вертиго, головная боль\*, сонливость, бессонница, астения
- диарея, тошнота, рвота, диспепсия
- сыпь, зуд
- боль в спине

#### Нечасто

- брадикардия, гипотензия\*
  - ангионевротический отек, периферические отеки
  - боль в области шеи
  - звон в ушах
  - нервозность, обморок\*
- \* частота была сопоставима с плацебо

**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» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
<http://www.ndda.kz>

#### Дополнительные сведения

##### Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит *активное вещество* – моксонидин 0.2 мг, или 0.4 мг, *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат, повидон К-25, кросповидон, магния стеарат. *Состав оболочки*: гипромеллоза 6 мПа·с, этилцеллюлоза водная дисперсия 30% (твердое вещество), макрогол 6000, тальк, железа оксид красный (E 172), титана диоксид (E171).

##### Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, с выпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, с гравировкой «0.2» на одной стороне (для дозировки 0.2 мг).

Таблетки круглой формы, с выпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой бледно-красного цвета, с гравировкой «0.4» на одной стороне (дозировка 0.4 мг).

##### Форма выпуска и упаковка

По 14 или 28 таблеток помещают в контурную ячеиковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

##### Срок хранения

2 года (для дозировки 0.2 мг)

3 года (для дозировки 0.4 мг)

Не применять по истечении срока годности!

#### Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C (для 0.2 мг).

Хранить при температуре не выше 30°C (для 0.4 мг).

Хранить в недоступном для детей месте!

#### Условия отпуска из аптек

По рецепту

#### Сведения о производителе

Майлан Лабораториз САС  
Route de Belleville,  
01400 Châtillon-sur-Chalarnonne,  
Франция  
Тел.: +33 4 74 45 54 42.

#### Держатель регистрационного удостоверения

Абботт Лабораториз ГмБХ,  
Фройндаллее 9А, 30173 Ганновер,  
Германия

тел. +49 (0) 511 6750 3366,  
факс +49 (0) 511 6750 3566,  
email: [pv.qppv@abbott.com](mailto:pv.qppv@abbott.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**

ТОО «Абботт Казахстан», Казахстан,  
г. Алматы, ул. Ходжанова, 92,  
офис 90

тел. +7 727 244 75 44,  
факс +7 727 244 76 44,  
электронный адрес  
[pv.kazakhstan@abbott.com](mailto:pv.kazakhstan@abbott.com).





## Суточный профиль периферического и центрального артериального давления у пациентов молодого возраста с высоко-нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией



С.Б. Силкина<sup>1,2</sup>, О.Н. Антропова<sup>1,3</sup>, И.В. Осипова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул;

<sup>2</sup>Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения Диагностический центр Алтайского края, Барнаул;

<sup>3</sup>Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул ОАО "РЖД", Барнаул, Россия.

**Цель.** Оценка показателей суточного мониторирования периферического и центрального артериального давления (АД) у пациентов молодого возраста с высоко-нормальным АД (ВНАД) и эссенциальной артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы.** Включено 112 пациентов с ВНАД или нелеченой АГ в возрасте 25-44 лет. Выполнено общеклиническое исследование, офисная оценка АД автоматическим тонометром "OMRON M2 Basic". Суточное мониторирование на плечевой артерии и аорте проводилось в течение 24 часов прибором VpLAB (ООО "Петр Телегин") с интегрированной системой Vasotens. В зависимости от показателей АД пациенты разделены на группы: пациенты с ВНАД и пациенты с АГ. Проведена статистическая обработка и сравнительный анализ полученных данных.

**Результаты.** Обследовано 112 человек, группа ВНАД состояла из 47 пациентов, группа АГ — 65 больных. Средний возраст обследуемых —  $34,7 \pm 3,2$  лет. Параметры дневного и ночного периферического АД имели статистически значимые различия между группами ВНАД и АГ. Мониторирование АД на аорте выявило отличия: у пациентов с АГ показатели центрального АД днем и в ночные часы отражали большие значения по сравнению с пациентами из группы ВНАД. Число дипперов по периферическому систолическому АД (САД) было больше на четверть ( $p = 0,038$ ) в группе ВНАД, чем в группе АГ. По снижению диастолического АД (ДАД) различий не было выявлено. Показатели снижения САД на аорте между группами ВНАД и АГ были сопоставимыми. Среди гипертоников дипперов по ДАД на аорте было больше на 20 % ( $p = 0,04$ ), чем в группе ВНАД. По индексу аугментации и по индексу амплификации, приведенным к частоте сердечных сокращений, статистически значимых различий между группами выявлено не было.

**Заключение.** Выявлены межгрупповые и внутригрупповые различия по типам суточного индекса в зависимости от периферического и центрального АД. Референсные показатели и прогностическое значение параметров центрального АД требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** суточное мониторирование, высокое нормальное артериальное давление, артериальная гипертензия, центральное артериальное давление.

Отношения и деятельность: нет.

Силкина С.Б.\* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-6233-7202, Антропова О.Н. — очный аспирант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, врач-терапевт, ORCID: 0000-0001-8282-2574, Осипова И.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-6845-6173.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): s.shel@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВНАД — высоко-нормальное артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс, ЦАД — центральное артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, А<sub>1x</sub> — индекс аугментации, РРА — индекс амплификации пульсового давления.

Для цитирования: Силкина С.Б., Антропова О.Н., Осипова И. В. Суточный профиль периферического и центрального артериального давления у пациентов молодого возраста с высоко-нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией.

Российский кардиологический журнал. 2022;27(4):4754. doi:10.15829/1560-4071-2022-4754. EDN B1YIFJ

## Twenty-four-hour profile of peripheral and central blood pressure in young patients with high-normal blood pressure and hypertension

Silkina S.B.<sup>1,2</sup>, Antropova O.N.<sup>1,3</sup>, Osipova I.V.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul;

<sup>2</sup>Diagnostic Center of the Altai Krai, Barnaul;

<sup>3</sup>Departmental Clinical Hospital at the station of Barnaul of Russian Railways, Barnaul, Russia.

**Aim.** To evaluate indicators of daily monitoring of peripheral and central blood pressure in young patients with high-normal blood pressure (HNBP) and essential hypertension (HTN).

**Material and methods.** One hundred twelve patients with HNBP or untreated hypertension aged 25-44 years were included. General clinical investigations were performed. An office blood pressure (BP) were assessed using an automatic BP monitor OMRON M2 Basic. Twenty-four-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) on the brachial artery and aorta was carried out for 24 hours using the BpLAB system (ООО Petr Telegin) with an integrated Vasotens system. Depending on BP, patients were divided into groups: with HNBP and hypertension. Statistical processing and comparative analysis of the obtained data were carried out.

**Results.** HNBP group consisted of 47 patients, while the HTN group consisted of 65 patients. The mean age of patients was  $34,7 \pm 3,2$  years. The parameters of daytime and nighttime peripheral BP had significant differences between the HNBP and HTN groups. Aortic BP monitoring revealed following differences: in patients with HTN, central BP values during the day and at night reflected higher values compared to patients from the HNBP group. The number of dippers for peripheral systolic blood pressure (SBP) was more by a quarter ( $p = 0,038$ ) in the HNBP group than in the HTN group. There were no differences in the reduction of diastolic blood pressure (DBP). The reduction in aortic SBP between the groups of HNBP and HTN were comparable. Among hypertensive patients, DBP dippers on the aorta were 20 % higher ( $p = 0,04$ ) than in the HNBP group. According to the augmentation and the amplification index reduced to heart rate, there were no significant differences between the groups. **Conclusion.** Intergroup and intragroup differences were revealed depending on the types of 24-hour profile depending on peripheral and central BP. Reference values and predictive value of central BP require further research.

**Keywords:** ambulatory monitoring, high normal blood pressure, hypertension, central blood pressure.

Relationships and Activities: none.

Silkina S.B.\* ORCID: 0000-0002-6233-7202, Antropova O.N. ORCID: 0000-0001-8282-2574, Osipova I.V. ORCID: 0000-0002-6845-6173.

\*Corresponding author: s.shel@mail.ru

For citation: Silkina S.B., Antropova O.N., Osipova I.V. Twenty-four-hour profile of peripheral and central blood pressure in young patients with high-normal blood pressure and hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(4):4754. doi:10.15829/1560-4071-2022-4754. EDN BIYIFJ

Самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием и важнейшим фактором риска инфаркта миокарда, мозгового инсульта, хронической болезни почек является артериальная гипертензия (АГ). Согласно результатам многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ 2012-2013 гг., распространенность АГ у нас в стране составляет 44 %, в молодом возрасте достигает 33,2 %. В качестве «предвестника» АГ рассматривают высоко-нормальное артериальное давление (ВНАД). Определено, что кардиоваскулярный риск у пациентов с ВНАД выше, чем у нормотоников [1, 2]. В нашей стране распространенность ВНАД среди лиц молодого возраста достигает 19 % (22 % – мужчины, 16 % – женщины) [3].

Согласно современным клиническим рекомендациям, для установления диагноза АГ необходимо использовать показатели офисного и амбулаторного измерения артериального давления (АД). Суточный мониторинг АД является «золотым стандартом» в диагностике АГ. Современное программное обеспечение, установленное на

оборудовании для суточного мониторинга АД, позволяет неинвазивным методом одновременно проводить оценку и анализ параметров суточного профиля периферического и центрального АД (ЦАД). Показатели ЦАД и формы пульсовой волны в большей степени отражают истинную нагрузку на стенку крупных сосудов и левый желудочек. Ряд исследований подчеркнули прогностическую значимость показателей ЦАД у пациентов с АГ, продемонстрировав прямую зависимость между повышением пульсового давления (ПАД) и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), нарушением перфузии миокарда, ремоделированием экстракраниальных и интракраниальных артерий. Кроме того, рост ПАД на аорте ассоциирован с нарушениями коронарного и мозгового кровотока [4-6]. Подобные исследования у лиц с ВНАД проведены не были.

Периферическое систолическое АД (САД) на плечевой артерии, несмотря на простоту и доступность измерения, не должно заменять оценку показателей ЦАД, особенно у молодых лиц. Поскольку у здоро-

вых людей в молодом возрасте эластические свойства артерий разных участков артериального дерева неодинаковы: центральные артерии снабжены большим количеством эластических волокон, поэтому их жесткость меньше периферических артерий. Уменьшению емкости периферических артерий способствует вазомоторный тонус, зависящий от состояния эндотелиальной функции, активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Такие различия в гистологическом строении и регуляции обуславливают феномен амплификации у молодых, который больше выражен на плечевой артерии. У молодых лиц в сосудах эластического типа возврат отраженной волны в корень аорты приходится на фазу диастолы. При увеличении жесткости артерий, которое отмечается у пациентов с АГ, увеличивается скорость распространения пульсовой волны, и отраженная волна является в центральных артериях раньше, т.е. в фазу систолы. Это приводит к повышению САД в аорте и к снижению диастолического АД (ДАД).



Несмотря на изученные анатомо-физиологические механизмы формирования ЦАД и изученную его роль в поражении органов-мишеней при АГ, общепринятые референсные значения для ЦАД не определены. Оценка суточных параметров АД, установление различий между показателями ЦАД и периферического АД в дневное и ночное время у пациентов с ВНАД и АГ представляет большой научно-практический интерес. Такие данные помогут более точно оценить сердечно-сосудистый прогноз у лиц молодого возраста с ВНАД и повысить качество лечебно-профилактических мероприятий у данной категории пациентов.

Цель исследования – оценить показатели суточного мониторирования периферического и ЦАД у пациентов молодого возраста с ВНАД и АГ.

#### Материал и методы

Выполнено исследование, в которое были включены 112 пациентов с ВНАД или нелеченой АГ в возрасте 25-44 лет. Критериями включения в исследование были: мужчины и женщины в возрасте 25-44 лет, критерии ВНАД или АГ при офисном измерении АД и отсутствие регулярного приема антигипертензивных препаратов. Критериями исключения из исследования были отказ от участия в исследовании, беременность, вторичные формы АГ, ассоциированные клинические состояния, сахарный диабет (типы 1 или 2), нарушение ритма высоких градаций, хроническое заболевание в стадии обострения, аутоиммунные заболевания, наследственно-дегенеративные заболевания, онкологические заболевания, послеоперационный период.

Общеклиническое обследование было проведено всем пациентам. Офисная оценка АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) производилась на обеих руках автоматическим тонометром “OMRON M2 Basic” с пределом допустимой погрешности измерений  $\pm 3$  мм рт. ст. (ESH, 2002), согласно инструкции по правильному измерению АД, изложенной в Европейских клиниче-

ских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2018). Первоначально на основании офисного АД 51 пациент имел критерии ВНАД (АД 130/85-139/89 мм рт. ст.) и 61 больной – АГ (АД 140/90 мм рт. ст. и более). После проведения суточного мониторирования АД у 4 пациентов выявлена маскированная форма АГ, эти пациенты в дальнейшем рассматривались в соответствующей группе. Таким образом, после оценки офисного и суточного АД численность группы ВНАД составила 47 пациентов, группы АГ – 65 человек молодого возраста.

Суточное мониторирование проводилось в течение 24 часов прибором VpLAB (ООО “Петр Телегин”) с интегрированной системой Vasotens®, позволяющей оценивать показатели ЦАД наряду с традиционным суточным мониторированием АД на плечевой артерии. Результаты анализировались при наличии не менее 80 % успешных измерений. Проводился анализ следующих показателей: среднее САД и среднее ДАД в дневное время, среднее САД и среднее ДАД в ночное время, среднее ПАД, степень ночного снижения САД и ДАД. Для оценки параметров центральной гемодинамики использовались показатели: среднее центральное САД и ДАД аорты днем, среднее САД и ДАД аорты ночью, центральное САД и ДАД за 24 ч, среднее пульсовое давление аорты, индекс амплификации (РАА) и индекс аугментации (АІх). АІх или индекс прироста пульсовой волны измеряется в процентах и представляет собой соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны. За амплификацию ПАД принималось отношение ПАД в плечевой артерии к центральному ПАД. Для АІх в аорте и для амплификации ПАД существует зависимость от ЧСС, поэтому в исследовании анализировались РРА ПАД и АІх в аорте, приведенный к ЧСС 75 уд./мин.

Учитывая тот факт, что должные величины для ЦАД при суточном мониторировании в современных клинических рекомендациях не определены, за референсные были

приняты рекомендуемые параметры [7]. Оценка суточного ритма проводилась в соответствии с традиционной классификацией суточного индекса (СИ), по степени снижения АД в плечевой артерии: нормальная степень снижения ночного АД (“дипперы”) –  $10\% < СИ\ САД < 20\%$ , недостаточная степень ночного снижения АД (“нон-дипперы”) –  $0\% < СИ\ САД < 10\%$ , повышенная степень ночного снижения АД (“овер-дипперы”) –  $СИ\ САД > 20\%$ , устойчивое повышение ночного АД (“найт-пикеры”) –  $СИ\ САД < 0$ .

Статистический анализ проводился с помощью пакета встроенных функций программы Microsoft Excel 2010 и программного обеспечения Statistica 10.0 Trial (Statsoft Inc.) с учетом типа распределения данных. Данные представлены для качественных переменных в виде частоты встречаемости (%), для количественных – как медиана Ме [25;75 перцентиль]. Для статистической проверки гипотезы о равенстве числовых характеристик в сравниваемых группах использовался непарный критерий Манна-Уитни с расчетом смещения распределений с построением 95 % доверительного интервала (95 % ДИ), сравнение номинальных признаков независимых выборок проводили посредством двустороннего анализа долей и двустороннего критерия Фишера. Нулевую статистическую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ , нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80 %.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО “Алтайский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

#### Результаты

Всего обследовано 112 человек, из них 81 мужчина и 31 женщина.

Средний возраст обследуемых в общей группе составил  $34,7 \pm 3,2$  лет. В группе с ВНАД состояло 47 человек, средний возраст пациентов составил  $32,3 \pm 6,6$  лет, в группе с АГ состояло 65 человек, средний возраст –  $36 \pm 6,5$  лет. Анамнестически установлено, что длительность повышения АД у пациентов с ВНАД составила 2 [0;5] года, у пациентов с АГ продолжительность гипертензии в среднем составила 1 [0;3] год. Средние показатели офисного АД у пациентов с

ВНАД были ниже по сравнению с АГ для САД на 7,7 % ( $p < 0,001$ ), для ДАД – на 14,3 % ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

По данным суточного мониторирования АД имелись статистически значимые различия между группами ВНАД и АГ: параметры САД дневного и ночного были ниже на 7,3 % ( $p < 0,001$ ) и 10,4 % ( $p < 0,001$ ), соответственно, ДАД дневное и ночное – на 18,3 % ( $p < 0,001$ ) и 12,7 % ( $p < 0,001$ ), соответственно (табл. 2). При неинвазивном мониторировании АД

на аорте удалось выявить отличия показателей центрального САД и ДАД между группами ВНАД и АГ: у пациентов с ВНАД показатели центрального САД днем и в ночные часы отражали меньшие значения, по сравнению с пациентами из группы АГ на 12,0 % и 11,5 % ( $p < 0,001$ ), центральное ДАД при ВНАД было ниже на 10,4 % и 17,4 % ( $p < 0,001$ ), соответственно, днем и ночью (табл. 2). В группе ВНАД у всех пациентов показатели САД и ДАД на аорте были

Таблица 1. Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Параметры	ВНАД (n = 47)	АГ (n = 65)	U-критерий Манна-Уитни			
			Различие [95 % ДИ]	p		
Возраст, годы	32 [26,5;37]*	32,3±6,6	36,5 [32;40]	36±6,5	4 [2;6]	<0,001
Длительность повышения АД, годы	2 [0;5]		1 [0;3]		0 [-2;0]	0,182
Офисное САД, мм рт.ст.	130 [120;134]*		140 [140;150]		15 [10;20]	<0,001
Офисное ДАД, мм рт.ст.	80 [80;87]*		90 [85;100]		10 [5;10]	<0,001

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , статистически значимые различия между группами ВНАД и АГ.

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ВНАД – высоко-нормальное артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДИ – доверительный интервал, САД – систолическое артериальное давление.

Таблица 2. Показатели суточного мониторирования периферического и ЦАД

Параметры		ВНАД (n = 47)	АГ (n = 65)	U-критерий Манна-Уитни	
				Различие [95 % ДИ]	p
АД днем, мм рт.ст.	САД плеч	124 [118;127]	133 [128;140]*	12 [8;17]	<0,001
	ДАД плеч	71 [68;74]	84 [76;90]*	11 [7;15]	<0,001
	САД аорт	108 [105;112]	121 [116;126]*	12 [8;18]	<0,001
	ДАД аорт	75 [72;79]	84 [80;91]*	10 [5;14]	<0,001
АД ночью, мм рт.ст.	САД плеч	106 [101;113]	117 [110;124]*	11 [7;15]	<0,001
	ДАД плеч	63 [60;67]	71 [64;76]*	8 [4;11]	<0,001
	САД аорт	96 [93;98]	107 [104;112]*	12 [8;16]	<0,001
	ДАД аорт	63 [62;68]	74 [67;76]*	8 [4;13]	<0,001

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , статистически значимые различия с группой АГ.

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от СИ (%)

Тип суточной кривой		Дипперы	Нон-дипперы	Найт-пикеры	Овер-дипперы
ВНАД	САД плеч	81,5	18,5	0	0
	ДАД плеч	56,3	29,6	14,1	0
	САД аорт	66,7+	33,3+	0	0
	ДАД аорт	60	26,7	13,3	0
АГ	САД плеч	56,7*	37,3*	4	2
	ДАД плеч	63,3	24,5	10,2	2
	САД аорт	54,5	45,5	0	0
	ДАД аорт	81,8*+	18,2	0	0

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , статистически значимые различия с группой АГ, + –  $p < 0,05$ , статистически значимые различия (внутригрупповое сравнение по СИ на плечевой артерии и на аорте).

Сокращения: СИ – суточный индекс.



Таблица 4. Показатели ригидности сосудистой стенки по данным суточного мониторинга

Показатели ЦАД	ВНАД (n = 47)	АГ (n = 65)	Различие [95 % ДИ]	p
ПАД аорты, мм рт.ст.	33 [30,3;35]*	40 [32;45,5]	7 [1;12]	0,024
AIx приведенный к ЧСС	-11 [-13;4]	-4 [-6;1]	6 [-5;8]	0,874
PPA приведенный к ЧСС	146 [140;148]	142 [139;145]	-2 [-6;2]	0,265

Примечание: \* – статистически значимые различия с группой АГ.

Сокращения: ПАД – пульсовое артериальное давление, ЦАД – центральное артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, AIx – индекс аугментации, PPA – индекс амплификации пульсового давления.

ниже предложенных референсов. В группе АГ у 19,1 % (12 пациентов) показатели центрального САД были >125 мм рт. ст., и при этом значения ДАД на аорте составляли <90 мм рт. ст. Изолированная диастолическая гипертензия на аорте выявлена у 9,5 % (6 пациентов) с АГ. В среднем разница между САД на плечевой артерии и аорте составляла 12 [9;14] мм рт. ст. у пациентов с ВНАД, в группе АГ данный показатель составил – 11 [7;17] мм рт. ст., p = 0,34. Разница между периферическим и центральным САД >20 мм рт. ст. не выявлена у пациентов с ВНАД, но выявлена у 9 % пациентов с АГ, p = 0,04.

Оценена эффективность физиологического снижения АД в ночное время (табл. 3). Среди лиц с ВНАД достаточное снижение периферического САД отмечалось чаще на четверть (p = 0,038), а неблагоприятный нон-дипперный вариант реже в 2,0 (p < 0,05) раза, чем в группе с АГ. Другие типы суточных кривых встречались с сопоставимой частотой. По СИ ДАД различий не было выявлено. По степени снижения САД в аорте группы ВНАД и АГ были сопоставимы, число дипперов по ДАД на аорте было больше на 20 % (p = 0,04) при ВНАД. Внутригрупповое сравнение показало, в группе ВНАД нон-дипперов по центральному САД выявлено на 14,8 % (p < 0,05) больше, чем по показателю САД на плечевой артерии. Между степенью снижения ДАД на плече и на аорте значимых отличий не выявлено. У пациентов с АГ, напротив, установлено более эффективное снижение ДАД по центральному показателю, чем по периферическому на 18,5 % (p < 0,05).

Результаты изучения параметров центральной пульсовой волны, кос-

венно отражающие состояние сосудистой стенки, приведены в таблице 4. Показатель ПАД у пациентов с АГ был на 7 мм рт. ст. (p = 0,024) выше, чем у пациентов с ВНАД. По AIx и по PPA, приведенным к ЧСС, статистически значимых различий между группами выявлено не было.

#### Обсуждение

Проведенные исследования по изучению суточного мониторинга АД у лиц молодого возраста демонстрируют ряд особенностей показателей у данной категории пациентов. В одном из отечественных исследований показано, что у лиц с ВНАД имеются статистически значимые различия с группой нормотензивных пациентов по уровням среднесуточного АД, АД в дневное и ночное время. При сравнении групп ВНАД и АГ по аналогичным параметрам статистически значимых различий выявлено не было. В этом же исследовании показано, что только в дневное время индекс времени САД у пациентов с АГ выше, чем у пациентов с ВНАД [8]. В нашем исследовании между группами ВНАД и АГ статистически значимые различия выявлены и по периферическим, и по центральным показателям суточного АД, в большей степени разница отмечалась по показателям в дневные часы, это отражает большую нагрузку повышенным АД у лиц с АГ в дневное время.

Еще в 2005 г. в исследовании Н.П. Ляминой, Н.А. Брояка показано, что в молодом возрасте при АГ I стадии у 58,5 % пациентов отмечается повышенная вариабельность АД (преимущественно в дневное время). В этом же исследовании приводятся данные, у пациентов молодого возраста с более высокой вари-

абельностью АД отмечались более высокие показатели ПАД на фоне отсутствия клинических признаков атеросклероза. Полученные нами данные не вступают в противоречие с результатами ранее проведенных отечественных исследований, у пациентов с АГ в нашем исследовании также отмечались более высокие показатели ПАД, что является косвенным признаком увеличения ригидности сосудистой стенки.

Центральное САД и ПАД оказывают непосредственное повреждающее действие на органы-мишени и обладают более высоким прогностическим значением. Ряд исследований продемонстрировали сравнительный суточный профиль показателей АД на плечевой артерии и аорте у пациентов с ранним нарушением углеводного обмена и сахарным диабетом, на разных стадиях хронической болезни почек, при хронических обструктивных заболеваниях легких [9-11]. Особенности суточного профиля ЦАД у лиц молодого возраста с ВНАД не до конца изучены. Нельзя исключить, что именно показатели АД в аорте смогут стать актуальным критерием диагностики не только АГ, но предгипертензивных состояний. Как уже упоминалось ранее, референсные показатели центрального САД и ДАД в зависимости от категорий плечевого АД не разработаны. В нашей стране проведено одномоментное исследование с включением 327 лиц молодого возраста, предложены пороговые диагностические значения и категории САД и ДАД на аорте с учетом риска развития ГЛЖ у лиц молодого возраста. Согласно этому исследованию, ЦАД в пределах 115/85-124/89 мм рт. ст. соответствует категории ВНАД, а ЦАД >125/90 мм рт. ст. соответству-

ет АГ [7, 12]. В нашем исследовании в группах ВНАД и АГ параметры центрального САД и ДАД у большинства пациентов были несколько ниже тех, которые предложены в качестве референсных значений.

Важным представляется анализ СИ по АД на плечевой артерии и аорте. Результаты исследования демонстрируют, что для группы АГ частота типов суточной кривой не изменялась при оценке по периферическому и ЦАД. В то же время у пациентов с ВНАД выявлены различия между суточным ритмом периферического и ЦАД. Полученные результаты, вероят-

но, объясняются особенностями отраженной волны в дневные и ночные часы. Учитывая известную роль нон-дипперного типа суточной кривой в развитии поражения органов-мишеней, полученные данные интересны в плане прогностического влияния СИ периферического и ЦАД [13].

#### Заключение

У лиц молодого возраста одновременное мониторирование периферического и ЦАД показало большие значения АД в группе АГ по сравнению с пациентами из группы ВНАД. У 19,1 % пациентов с АГ

имеется изолированное повышение центрального САД, у 9,5 % – изолированное повышение центрального ДАД, остальные пациенты (71,4%) имели систоло-диастолическую АГ. Выявлены межгрупповые и внутригрупповые различия по типам СИ в зависимости от периферического и ЦАД. Референсные показатели и прогностическое значение параметров ЦАД требует дальнейшего изучения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

#### Список литературы:

1. Duan W, Wu J, Liu S, et al. Impact of Prehypertension on the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in a Chinese Rural Cohort. *Am J Hypertens*. 2020;33(5):465-70. doi:10.1093/ajh/hpaa019.
2. Niiranen TJ, Larson MG, McCabe EL, et al. The Prognosis of Prehypertension without Progression to Hypertension. *Circulation*. 2017;136(13):1262-4. doi:10.1161/CirculationAHA.117.029317.
3. Efremova YuE, Oshchepkova EV, ZHernakova YuV, et al. Risk factors for cardiovascular diseases in persons with high normal blood pressure in the Russian Federation (according to the ESSE-RF epidemiological study). *Systemic hypertension*. 2017;14(1):6-11. (In Russ.) Ефремова Ю.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в Российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии*. 2017;14(1):6-11. doi:10.26442/SG29159.
4. Chen Y, Liu JH, Zhen Z, et al. Assessment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension. *J Investig Med*. 2018;66(2):319-24. doi:10.1136/jim-2017-000513.
5. Omboni S, Posokhov I, Parati G, et al. Variable association of 24-h peripheral and central hemodynamics and stiffness with hypertension-mediated organ damage: the VASOTENS Registry. *J Hypertens*. 2020;38(4):701-15. doi:10.1097/HJH.0000000000002312.
6. Zamani P, Lilly SM, Segers P, et al. Pulsatile Load Components, Resistive Load and Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Card Fail*. 2016;22(12):988-95. doi:10.1016/j.cardfail.2016.04.011.
7. Kuznetsov AA, Tsvetkova EE, Denisova DV, et al. Central aortic pressure: reference and diagnostic values. *Kardiologiya*. 2019;59(3):11-7. (In Russ.) Кузнецов А.А., Цветкова Е.Е., Денисова Д. В. и др. Центральное аортальное давление: референсные и диагностические значения. *Кардиология*. 2019;59(3):11-7. doi:10.18087/cardio.2019.3.10235.
8. Evseveva ME, Mishchenko EA, Rostovtseva MV, et al. Daily blood pressure profile in young people with signs of prehypertension. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2013;19(3):262-9. (In Russ.) Евсевьева М. Е., Мищенко Е. А., Ростовцева М. В. и др. Суточный профиль артериального давления у лиц молодого возраста с признаками предгипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(3):263-9. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-3-263-269.
9. László A, Reusz G, Nemcsik J. Ambulatory arterial stiffness in chronic kidney disease: a methodological review. *Hypertens Res*. 2016;39:192-8. doi:10.1038/hr.2015.137.
10. Skibitsky VV, Gutova SR, Fendrikova AV. Features of the daily profile of blood pressure, vascular stiffness and central aortic pressure in patients with arterial hypertension with early disorders of carbohydrate metabolism. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(2):127-34. (In Russ.) Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В. Особенности суточного профиля артериального давления, сосудистой жесткости и центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией с ранними нарушениями углеводного обмена. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(2):127-34. doi:10.25207/1608-6228-2018-25-2-127-134.
11. Aksenova TA, Gorbunov VV, Parkhomenko IV. 24-hour monitoring central aortic pressure in patients with hypertensive disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91:43-7. (In Russ.) Аксенова Т. А., Горбунов В. В., Пархоменко И. В. 24-часовое мониторирование центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2013;91:43-7.
12. Kotovskaya YuV, Semagina IM, Kobalava ZhD. Comparative analysis of the daily blood pressure profile in the brachial artery and aorta with simultaneous monitoring in patients with untreated arterial hypertension. *Arterial hypertension*. 2015;21(6):567-76. (In Russ.) Котовская Ю.В., Семагина И.М., Кобалава Ж.Д. Сравнительный анализ суточного профиля артериального давления в плечевой артерии и аорте при одновременном мониторировании у больных нелеченной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(6):567-76. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-567-576.
13. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. Investigators Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood pressure Collaboration in patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*. 2016;67(4):693-700. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981.

Впервые опубликовано в журнале «Российский кардиологический журнал», 2022;27(4):4754



# Антигипертензивная терапия комбинацией кандесартана и амлодипина: особенности и перспективы



Самые полезные советы – те, которым легко следовать  
Люк де Клапье де Вовенарг

Э.В. Супрун – д.м.н., профессор  
Кафедра медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации,  
Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний человека, на долю которых в целом приходится от 80 до 90% всех случаев смерти. Всемирная организация здравоохранения рассматривает АГ как наиболее важную из потенциально предотвратимых причин смерти в мире. АГ ассоциирована с увеличением сердечно-сосудистой смертности и риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) во всех возрастных группах, при этом результаты многочисленных исследований подтверждают, что осведомленность пациентов о наличии АГ и адекватное ее лечение способствует существенному снижению риска осложнений и увеличению продолжительности жизни больных. При этом даже в странах Запада примерно 50% больных АГ не знают о наличии у них повышенного АД (т.е. диагноз АГ у них не установлен), а среди лиц с АГ лишь около 10% имеют контроль АД в пределах целевых цифр [1].

Использованные сокращения:

β-АБ – бета-адреноблокаторы  
NO – оксид азота  
PPAR-γ-рецепторы – пероксисомальные γ-рецепторы  
АТ II – ангиотензин II  
АГ – артериальная гипертензия  
АГП – антигипертензивные препараты  
АД – артериальное давление  
АТ1р – первый тип рецепторов ангиотензина II  
БКК – блокаторы кальциевых каналов  
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II  
ДИ – доверительный интервал  
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛС – лекарственное средство  
ОР – отношение рисков  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
СД – сахарный диабет  
СД2 – сахарный диабет 2 типа  
СН – сердечная недостаточность  
СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса  
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание  
ССР – сердечно-сосудистый риск  
ТД – тиазидный диуретик  
ФК – фиксированная комбинация  
ФР – фактор риска  
ХБП – хроническая болезнь почек.

Контроль АД и достижение его целевых значений являются наиболее важными проблемами управления АГ и редко могут быть достигнуты посредством одного препарата. Данные российских исследований свидетельствуют о том, что более чем у 50% амбулаторных пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями АГ сочетается с ИБС и проявлениями хронической сердечной недостаточности, у 20% имеет место сахарный диабет (СД), более 90% пациентов сочетают АГ с гиперхолестеринемией, а около 10% – с избыточной массой тела. Указанные факты свидетельствуют о высоком сердечно-сосудистом риске (ССР) российских пациентов. Низкий контроль АГ, свойственный в том числе и российским пациентам, по мнению экспертов, связан не только с увлечением монотерапией, инертностью врачей в отношении изменения терапии при отсутствии эффекта, низкой приверженностью лечению самих пациентов, но также с использованием нерациональных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП). Выбор препаратов для комбинации должен определяться не только их способностью

усиливать гипотензивный и органопротекторный эффект за счет разных механизмов действия, но и уменьшать риск развития побочных эффектов [2].

В настоящее время хорошо изучено и является бесспорным негативное влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на развитие факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), формирование самих заболеваний и их исходов. РААС является ферментным каскадом циркулирующей и тканевой нейроэндокринных систем. Конечным продуктом этого каскада является ангиотензин II (АТ II), к которому в органах и тканях существует несколько рецепторов: АТ1р, АТ2р, АТ3р, АТ4р. Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты АТ II: увеличение сосудистого тонуса, задержка натрия и воды, пролиферативные изменения в сосудистой стенке, развитие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), гломерулосклероза, увеличение активности симпатической нервной системы, проаритмогенный эффект реализуются посредством АТ1р, тогда как все остальные виды ре-

цепторов остаются относительно малоактивными, поэтому блокада АТ<sub>1</sub>р в настоящее время является самым привлекательным способом влияния на развитие и течение ССЗ и их осложнений. В настоящее время существуют два способа такого влияния. Первый – с помощью ингибирования ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который «превращает» малоактивный АТ I в АТ II. Второй способ блокады АТ<sub>1</sub>р – это непосредственная блокада данных рецепторов, при этом АПФ сохраняет свою физиологическую активность. Вторым механизмом действия обладают препараты относительно новой, появившейся лишь в 1990-е годы фармакологической группы, названной блокаторами рецепторов к АТ II (БРА), или сартанами [3].

Сартаны появились на рынке в начале 90-х годов прошлого века и достаточно долго считались резервными препаратами: основной нишей для их назначения являлась плохая переносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), в первую очередь из-за развития кашля. С накоплением доказательной базы БРА изменили свой статус резервного лекарственного средства для лечения АГ, стали одним из основных классов лекарственных средств в кардиологии, доказавших свою эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых и мозговых осложнений у пациентов с АГ, сердечной недостаточностью (СН), фибрилляцией предсердий, после инфаркта миокарда (ИМ), с хроническим заболеванием почек. Кроме прямого действия, эта группа лекарственных препаратов обладает еще и опосредованным: при инактивации АТ<sub>1</sub>-рецепторов образуются разные эффекторные пептиды РААС, которые, в свою очередь, возбуждают малоактивные АТ<sub>2,3,4</sub>-рецепторы, приводя к дополнительной вазодилатации, повышению натрийуреза, антипролиферативному действию, увеличению почечного кровотока, снижению гидравлического давления в почечных клубочках и другим

плейотропным эффектам [4].

Хотя все БРА имеют общий механизм действия, фармакологические особенности могут привести к различиям в их способности блокировать рецепторы, что, вполне возможно, может привести к различиям в клинической эффективности. Часть сартанов (валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан) являются активными лекарствами. Другие препараты (кандесартан, лозартан, олмесартан, азилсартан) метаболизируются в стенке желудочно-кишечного тракта и в печени, превращаясь из пролекарств в активные метаболиты. Эффективность пролекарств зависит от состояния желудочно-кишечного тракта. **Кандесартан цилексетил** (неактивное пролекарство) в организме при всасывании из желудочно-кишечного тракта гидролизует до активного вещества кандесартана. Абсолютная биодоступность кандесартана цилексета при приеме внутрь составляет 42% (одновременный прием пищи не влияет на биодоступность). Максимальная концентрация в плазме крови достигается на протяжении 3-4 ч. Концентрация кандесартана в плазме крови пропорционально возрастает при повышении дозы в диапазоне 2-32 мг. Степень связывания с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) составляет 99,8%, объем распределения – 0,13 л/кг массы тела. Проникает через плацентарный барьер, не проникает через гематоэнцефалический барьер. Период полувыведения препарата составляет 9 ч. Общий клиренс из плазмы крови – 0,37 мл/мин/кг, почечный клиренс – 0,19 мл/мин/кг. Кандесартан метаболизируется в печени (20-30%) при участии цитохрома СYP 2C с образованием неактивного метаболита. Медленно выводится с мочой (33%) и желчью (67%), в основном в неизменном виде. После однократного приема на протяжении 72 ч экскретируется более 90% дозы. Препарат не кумулируется в организме. У лиц пожилого возраста максимальная концентрация в крови повышается на 50%, АUC

– на 78%. По химической структуре кандесартана цилексетил так же, как и первый БРА лозартан, является бифениловым производным тетразола, однако он обладает более высокой липофильностью и благодаря этому большой объем распределения – 0,13 л на 1 кг массы тела, что позволяет ему больше, чем многие сартаны, влиять на разные органы и системы, оказывая максимальные плейотропные эффекты [5].

Кандесартан **селективно блокирует связывание АТ II** с АТ<sub>1</sub>р в тканях организма, например, в гладкомышечных клетках сосудов и надпочечников, блокируя многие биологические эффекты АТ II: сокращение гладкой мускулатуры сосудистой стенки, прессорные реакции, жажду, секрецию альдостерона, высвобождение вазопрессина, высвобождение катехоламинов надпочечниками, усиление норадренергической нейротрансмиссии, повышение симпатического тонуса, изменение функции почек, клеточную гиперплазию и гипертрофию. Поэтому его действие не зависит от пути синтеза АТ II. Кандесартан имеет **избирательную тропность к АТ<sub>1</sub>р** по сравнению с рецепторами второго типа (больше в 10 000 раз). Кандесартан не ингибирует АПФ и, соответственно, не влияет на брадикинин. Кандесартан не связывается с другими типами рецепторов других гормонов или блокирует ионные каналы, участвующие в регуляции сердечно-сосудистой системы. Блокада рецепторов АТ II подавляет отрицательную обратную связь влияния АТ II на секрецию ренина, но увеличение активности ренина плазмы и уровня АТ II в результате этого не преодолевает влияние кандесартана на уровень АД [6].

Сартаны имеют разную степень связывания с АТ<sub>1</sub>р. По способности связываться с рецепторами БРА разделяются на конкурентные и неконкурентные (необратимые). Эпросартан, лозартан и валсартан являются конкурентными антагонистами АТ<sub>1</sub>р. Это значит, что данные препараты легко вытесня-



ются АТ II из связи с рецептором и быстро перестают выполнять свою задачу. Кандесартан **прочно связывается** с АТ1r и **медленно диссоциирует** из образовавшейся связи с ними. Даже избыточное количество АТ II не может вытеснить кандесартан из связи с АТ1r. Такой тип связи с рецептором получил название непреодолимой (необратимой) блокады АТ1r. Медленная диссоциация кандесартана из связи с рецепторами способствует его накоплению в среде и повторному связыванию с АТ1r. По способности вытеснять АТ II из связи с АТ1r человека кандесартан также превосходит другие БРА. Сродство кандесартана к АТ1r оказалось примерно в 80 раз выше, чем лозартана, и в 10 раз выше, чем его активного метаболита (EXP-3174). Vanderheyden с соавт. (2000) установили, что диссоциация полувыведения из АТ1r составляет 152 мин для кандесартана, 5 мин – для лозартана и 31 мин – для EXP 3174. Сила же вытеснения АТ II у разных БРА убывает в такой последовательности: кандесартан > олмесартан > телмисартан > EXP-3174 > ирбесартан > лозартан, т.е. самой прочной и длительной связью с АТ1r обладает кандесартан. Это значит, что даже в условиях избыточного накопления АТ II не может вытеснить препарат из связи с рецептором, более того, накапливаясь в организме, кандесартан может повторно связываться с рецептором. В результате при однократном приеме кандесартан блокирует АТ1r практически на 100 ч [7].

Таким образом, высоким сродством к рецепторам, прочностью связывания кандесартана с АТ1r, его медленной диссоциацией из связи с ними и повторным связыванием объясняют, почему кандесартан оказывает более выраженное и более длительное антигипертензивное действие, чем другие БРА. А значит, **профилактику утреннего повышения АД**, которое в высокой степени коррелирует с разными нежелательными сердечно-сосудистыми событиями (инфаркт, инсульт и др.) и повреждением орга-

нов-мишеней. Так, риск инсульта у лиц с утренним повышением АД выше в 6,1 раза, чем у лиц с нормальным утренним АД, и при увеличении разницы между утренним и вечерним АД на 10 мм рт. ст. риск инсульта увеличивается на 24%. Кандесартан изучали в открытом исследовании DOHSAM: больным, имеющим АГ, кандесартан или амлодипин назначался впервые или при переходе от валсартана, лозартана, телмисартана и олмесартана. В результате было получено достоверное снижение утреннего подъема АД у пациентов в группе кандесартана (4 мг/сут) по сравнению с группой амлодипина (2,5 мг/сут) через 9 и 12 мес наблюдения. Переход от других БРА (кроме олмесартана) позволил добиться значительного снижения утренних цифр АД через 3, 6, 9 и 12 мес лечения, при этом существенно снижалась и частота сердечных сокращений, что также положительно влияет на прогноз пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Кроме того, длительность действия важна для случаев **непреднамеренного пропуски** приема лекарственного препарата. Это особенно важно для лечения людей молодого и среднего возраста с высоким темпом жизни или пожилых пациентов с нарушением памяти. Кандесартан изучался в дозе 8 и 16 мг, а также в комбинации с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг. Исследование остаточного действия проводилось на фоне 48-часового пропуска приема медикамента, что по данным суточного мониторинга АД не вызвало значимого повышения АД по сравнению со временем после планового приема препарата [8].

Антигипертензивная эффективность кандесартана изучена в многочисленных исследованиях, подкрепленных систематическим обзором и метаанализом с участием более 3500 пациентов продолжительностью от 4 до 12 нед. В этих исследованиях кандесартан назначался в «низких» и «высоких» дозах (от 2 до 32 мг) в основном в виде монотерапии, реже – в комбинационной терапии, и продемон-

стрировал хороший дозозависимый (в отличие от многих других БРА) антигипертензивный эффект, начало которого отмечалось уже через 2 нед. К 4-й неделе наступал максимум интенсивности действия препарата. Антигипертензивный эффект не зависел от пола и расовой принадлежности больного. Не было отмечено и гипотензии первой дозы, даже при назначении пожилым пациентам [9].

Антигипертензивное действие – это только один из аспектов применения кандесартана. Положительное влияние этого препарата хорошо изучено и при других ССЗ. Так, в проспективных многоцентровых исследованиях CATHC и CASE-J показано, что при одинаково эффективном контроле АД в течение 24-48 нед кандесартан вызывал достоверно более выраженное снижение массы миокарда ЛЖ, чем эналаприл или амлодипин. Подобный эффект, но уже у больных с метаболическим синдромом, был доказан в исследовании SARA [10].

В исследовании CROSS показано выраженное снижение инсулинорезистентности как основного патогенетического механизма метаболического синдрома у пациентов, принимающих кандесартан, по сравнению с пациентами, принимающими гидрохлоротиазид в дозе, не превышающей 50 мг/сут. Кроме того, кандесартан показал свою способность снижать степень гипертрофии ЛЖ у больных неструктурной гипертрофической кардиомиопатией. Этот эффект оказался максимальным у носителей отдельных видов мутаций генов ss-миозина и сердечного миозинсвязывающего протеина С. Снижение частоты случаев нефатального инсульта у пожилых больных при приеме кандесартана было доказано в исследовании SCOPE (The Study of Cognition and Prognosis in Elderly Hypertensives) [11].

Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований доказали позитивное влияние сартанов на эндотелиальную дисфункцию, систему антиоксидантной защиты, функцию

тромбоцитов, ремоделирование левого желудочка, концентрацию мочевой кислоты. Наибольший интерес и внимание привлекает возможность Канделсартана уменьшать уровень инсулина в сыворотке и снижать проявления инсулинорезистентности, не связанная с адипонектиновым механизмом. Ряд исследований продемонстрировал способность Канделсартана усиливать эндотелийзависимую вазодилатацию. Этот эффект препарата проявлялся в большей степени, чем у валсартана, при отсутствии различий в степени снижения АД. В отличие от валсартана Канделсартан дозозависимо повышает проницаемость эндотелия за счет подавляющего действия на ZO-1 (белковый комплекс запирающей зоны), отвечающего за формирование и стабилизацию прочных соединений эндотелиоцитов. Такой эффект, по-видимому, обусловлен не зависящими от АТ II механизмами. Результаты исследования TRANSEND доказали наличие у Канделсартана истинных антидиабетических свойств. В эксперименте доказано также наличие у препарата эффекта снижения агрегации тромбоцитов [12].

При хронической болезни почек (ХБП) IV-V стадий канделсартан способен достоверно уменьшать протеинурию, креатининемию, а также гиперкалиемию. Степень снижения данных показателей зависела от дозы канделсартана. При его применении у больных с АГ и ХБП I-V стадий отмечалось достоверное снижение сердечно-сосудистых осложнений и смерти, в том числе и у пациентов, находящихся на гемодиализе [13].

В исследовании SECRET показана эффективность и безопасность канделсартана у больных с пересаженной почкой. В исследованиях CHARM (CHARM-Added, CHARM-Alternative, CHARM-Preserved, CHARM-Overall) выявлено, что канделсартан достоверно уменьшает риск наступления сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций при хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной

систолической функцией ЛЖ, а при ХСН с сохраненной функцией ЛЖ по меньшей мере снижает частоту госпитализаций, особенно у пациентов, не переносящих ИАПФ. В обоих случаях применение канделсартана приводило к снижению частоты возникновения фибрилляции предсердий на 17,7-22% [14].

#### Сравнение с другими АГП

Если говорить о сравнении антигипертензивного эффекта канделсартана и других БРА, то в ряде исследований было показано небольшое (в среднем около 3 мм рт. ст.), но достоверное преимущество канделсартана по сравнению с лозартаном, олмесартаном и другими препаратами этой же группы. При этом препарат хорошо переносился, в том числе и в высокой дозе 32 мг/сут, вызывая меньше побочных эффектов по сравнению с другими антигипертензивными препаратами, в том числе с другими БРА, в частности с лозартаном. Так, по данным анализа 12 рандомизированных клинических исследований с участием 3644 пациентов доступных исследований при сравнении эффективности канделсартана и лозартана в снижении систолического и диастолического АД в конце периода наблюдения эффективность канделсартана превосходила лозартан в среднем на 2,97 (95% ДИ -4,18 ... -1,77;  $p < 0,001$ ) и 1,76 (95% ДИ -2,57 ... -0,96;  $p < 0,001$ ) мм рт. ст. соответственно. Частота позитивного ответа на лечение и достижение эффективного контроля при лечении канделсартаном была больше в сравнении с лозартаном: коэффициент относительного риска - 1,12 (95% ДИ 1,06-1,18;  $p < 0,01$ ) и 1,26 (95% ДИ 1,06-1,50;  $p = 0,008$ ) соответственно. Общая частота побочных эффектов для обоих препаратов не различалась. В то же время частота серьезных нежелательных явлений при лечении канделсартаном была ниже, чем при терапии лозартаном: коэффициент относительного риска - 0,48 (95% ДИ 0,25-0,92;  $p = 0,03$ ). Авторы анализа сделали вывод о том, что канделсартан превосходит лозартан в снижении

АД, кроме того, канделсартан вызывает меньше серьезных побочных эффектов, чем лозартан [15].

Для исследования оценки влияния канделсартана по сравнению с лозартаном на показатель общей смертности у больных с СН (данные Шведского регистра больных с систолической СН) были проанализированы данные 30 254 больных, зарегистрированных в базе 62 больниц и 60 поликлиник в период между 2000 и 2009 годами. В анализ включено в общей сложности 5139 пациентов (средний возраст 74 года, 39% женщин), которые получали канделсартан ( $n = 2639$ ) или лозартан ( $n = 2500$ ). Основным критерием оценки была смертность от всех причин через 1 год и 5 лет. Результаты показали, что однолетняя выживаемость составила 90% (95% ДИ 89-91%) у пациентов, получавших канделсартан, и 83% (95% ДИ 81-84%) у пациентов, получавших лозартан, а 5-летняя выживаемость составила 61% (95% ДИ 54-68%) и 44% (95% ДИ 41-48%) соответственно ( $p < 0,001$ ). При многофакторном анализе с поправкой на склонность баллов соотношение риска смертности для лозартана по сравнению с канделсартаном было 1,43 (95% ДИ 1,23-1,65;  $p < 0,001$ ). Результаты были сходными при использовании всех типов анализа. Авторы сделали заключение, что по данным этого регистра больных с СН применение канделсартана по сравнению с лозартаном было связано с более низким риском смерти [16].

Кроме того, проводились исследования по сравнительной эффективности антигипертензивных препаратов других групп и канделсартана, в которых последний превзошел препараты сравнения по снижению систолического и диастолического АД. Так, эффективность канделсартана сравнивали с эналаприлом в 3 исследованиях (2 исследования достаточного качества и 1 исследование с неудовлетворительным качеством дизайна). При эквивалентном снижении АД в обоих исследованиях с достаточным качеством не выявлено существенных различий в качестве



жизни между группами лечения кандесартаном и эналаприлом. Побочные эффекты: в одном из исследований различий между препаратами в частоте побочных эффектов и отмены вследствие этого не выявлено. В 2 исследованиях частота кашля в группе кандесартана была достоверно ниже [17].

Сартаны являются метаболически нейтральными, т.е. не оказывают неблагоприятного влияния на липидный и углеводный состав крови, а также не вызывают гиперурикемию. Более того, в многочисленных экспериментальных исследованиях показано, что за счет стимуляции ядерных пероксисимальных пролифератор-активированных рецепторов (PPAR) БРА способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и оказывать благоприятное действие на показатели липидного обмена. Причем оба эффекта сопоставимы с эффектом пероральных гипогликемических и холестерин-снижающих лекарственных препаратов. Подобные данные были получены и в клинических исследованиях: при применении кандесартана достоверно ниже частота впервые выявленного СД, особенно у лиц с ожирением [18].

В настоящее время имеются интересные данные об антиатеросклеротическом потенциале кандесартана: в двухгодичном исследовании показано снижение площади атеросклеротического поражения коронарных артерий и аорты у пациентов с ишемической болезнью сердца при приеме комбинированной терапии кандесартаном со статином по сравнению с монотерапией тем же статином. В обоих случаях достигались целевые уровни липидного спектра [19].

Таким образом, особенности фармакокинетики и фармакодинамики препарата (кандесартана цилексетил является пролекарством с высокой биодоступностью, метаболизируется в активное вещество – кандесартан, который прочно и высокоселективно связывается с рецепторами 1-го типа АТ II, не обладает свойствами агониста и

медленно диссоциирует из связи с ними) определяют превосходство кандесартана перед лозартаном, телмисартаном и ирбесартаном. Высокая липофильность кандесартана позволяет ему легко проникать в ткани и ослаблять эффекты не только циркулирующих, но и тканевых компонентов РААС. Препарат элиминируется из сосудистой стенки медленнее, чем из плазмы. Указанные особенности обеспечивают кандесартану реальные клинические преимущества – возможность однократного приема, выраженность и стабильность гипотензивного эффекта, высокую эффективность при коморбидной патологии. Как и другие препараты группы блокаторов рецепторов АТ II, кандесартан прекрасно переносится, в том числе при применении в дозе 32 мг/сут. Важно отметить, что гипотензивный эффект сартанов развивается через 2-5 недель от начала терапии, достигая максимума к 8-10-й неделям лечения, при этом БРА не нарушают циркадный ритм АД. Для препаратов данного класса не характерно ускользание гипотензивного эффекта с течением времени [20].

Сартаны обладают уникальным профилем переносимости, сравнимым с переносимостью приема плацебо, во всех применяемых дозовых режимах: при увеличении дозы не происходит увеличения частоты встречаемости побочных эффектов, что значительно повышает приверженность пациентов лечению. Для препаратов данного класса не характерны гипотония первой дозы и синдром отмены. Во всех цитируемых исследованиях частота побочных эффектов, оцениваемых клинически или лабораторно, была крайне низкой или сопоставимой с таковой плацебо. Частота отмены кандесартана из-за побочных действий не превышала 5,7% при длительном (6-12 мес) наблюдении.

### Комбинированная терапия АГ

Современная концепция лечения АГ предусматривает, помимо

обеспечения достижения целевого уровня АД и органопротекции, снижение смертности и частоты развившихся на фоне АГ осложнений путем совместного использования нескольких антигипертензивных агентов. Многочисленные современные руководства по АГ предлагают инициировать именно комбинированную терапию, либо с отдельными препаратами, либо с использованием *poly pill* («одной таблетки»). В обновленные Рекомендации ESC/ESH (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) по лечению АГ 2018, по сравнению с предыдущей версией, также внесены существенные изменения, и был сделан акцент на следующих положениях [21]:

- внедрение стратегии «одной таблетки» для лечения АГ,
- упрощение терапевтических алгоритмов: у большинства пациентов рекомендовано отдавать предпочтение комбинациям блокатора РААС: ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА) с БКК и/или тиазидным диуретиком (ТД), а бета-адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) должны назначаться только в специфических клинических ситуациях,
- уменьшение консерватизма в ведении пациентов пожилого и старческого возрастов,
- усиление внимания к оценке приверженности пациентов лечению как основной причине недостаточного контроля АД.

Особый акцент европейские эксперты сделали на стартовой терапии АГ. У большинства пациентов рекомендовано начинать лечение с двухкомпонентной антигипертензивной терапии. Важно отметить, что в новых рекомендациях был повышен класс и уровень доказательности начала лечения с фиксированной комбинации (стратегия «одной таблетки») до I В. Именно использование подобного рода стартовой терапии сведет к минимуму опасения по поводу того, что при назначении

одного препарата с последующей титрацией дозы или добавлением второго препарата в дальнейшем приведет к тому, что большинство пациентов в итоге останется на недостаточно эффективной монотерапии на длительный период времени [22].

Преимущества фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) хорошо известны и определяются следующими основными факторами [23]:

- потенцирование эффекта за счет разнонаправленного действия лекарственных препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что способствует достижению целевых цифр АД у большего числа пациентов;
- уменьшение частоты побочных эффектов, что достигается редукцией доз, входящих в комбинацию АГП и взаимной нейтрализацией этих эффектов;
- обеспечение эффективной защиты органов-мишеней и уменьшение риска/частоты возникновения сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

К неоспоримым преимуществам фиксированных комбинаций относятся также простота назначения и титрования доз, оптимизация стоимости лечения и повышение приверженности пациентов проводимой терапии, что является одной из важнейших составляющих успешного контроля АД [22].

В последние годы одной из перспективных и эффективных считается комбинация БРА и антагонистов медленных кальциевых каналов. Из БКК оптимально подходит пролонгированный дигидропиридиновый **амлодипин**. Важными особенностями амлодипина являются высокая биодоступность препарата (60-80%), незначительные различия между минимальной и максимальной концентрациями препарата в крови в течение суток. Это обуславливает предсказуемую выраженность и равномерность гипотензивного действия. Благодаря высокой селективности в отношении сосудов, амлодипин

практически не влияет на функцию синусового узла, атрио-вентрикулярную проводимость, сократимость миокарда. Начинают терапию амлодипином с дозы 2,5-5 мг/сут., максимальная доза – 10 мг/сут. Наибольший гипотензивный эффект при терапии амлодипином наступает к 6-й неделе лечения, что делает нецелесообразным раннее увеличение дозы при неполном контроле уровня АД. Препарат оказывает дозозависимое действие на уровень АД и характеризуется линейной зависимостью «доза – концентрация» в плазме крови. Безусловным преимуществом амлодипина (с точки зрения клинического применения) является большая продолжительность действия (период полувыведения равен 35-50 ч.), которая обеспечивает 24-часовой контроль АД при однократном приеме препарата [24].

В многочисленных открытых и двойных слепых рандомизированных исследованиях у больных с АГ амлодипин в дозе 5-10 мг 1 раз в сутки вызывал плавное снижение АД и не оказывал значимого влияния на частоту сердечных сокращений. Минимальная эффективная доза амлодипина составляет 2,5 мг/сут, однако больший клинический эффект наблюдается при применении дозы в 5-10 мг/сут. В большом исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program, 1991) длительно действующие дигидропиридиновые антагонисты кальция снижали уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в той же мере, что и диуретики и  $\beta$ -блокаторы. В ряде зарубежных исследований показана способность БКК (особенно третьего поколения) вызывать регресс гипертрофии левого желудочка. Так, в проспективном двойном слепом рандомизированном, с параллельными группами сравнения исследовании F.W. Beltman, W.F. Heesen, A.J. Smit и соавт. показали: за 1 год лечения антагонист кальция амлодипин и ингибитор АПФ в равной степени уменьшали гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и улучшали диастолическую функцию.

Таким образом, для антагонистов кальция дигидропиридинового ряда доказана антигипертензивная эффективность, органопротективный эффект и уменьшение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Важным аспектом органопротективного действия амлодипина является предупреждение или замедление ремоделирования сосудов. Применение амлодипина сопровождается снижением жесткости сосудистой стенки, улучшением эндотелий-зависимой вазодилатации за счет возрастания продукции NO. На фоне длительного лечения амлодипином уменьшается толщина комплекса интима-медиа. Важным свойством БКК является их метаболическая нейтральность: даже при длительном лечении не изменяется уровень липидов, инсулинорезистентность, толерантность к глюкозе, уровень мочевой кислоты. Поэтому БКК выходят на первое место в лечении АГ у пациентов с нарушением этих видов обмена (СД, дислипидемия, подагра) [25].

Примером комбинаций БРА и антагонистов медленных кальциевых каналов может быть сочетание лизиноприла с амлодипином, эналаприла с лерканидипином, кандесартана с амлодипином. Интерес к ним связан прежде всего с высокой эффективностью в отношении снижения АД, высокой органопротекцией и хорошей переносимостью. Кроме того, использование такой комбинации позволяет улучшить приверженность пациента терапии и, соответственно, исходы заболевания. Поощряется применение фиксированных комбинаций двух препаратов, поскольку уменьшается количество принимаемых таблеток в день, и за счет этого повышается приверженность пациента лечению, а значит, более эффективно снижаются АД и сердечно-сосудистый риск. Как для пациента, так и для общества это финансово более выгодно [26].

В настоящее время мы активно осваиваем новую фиксированную комбинацию блокатора рецептора



ангиотензина II (АТ II) кандесартана и антагониста кальция амлодипина (препарат ТАНСИФА®). Опыт использования этих препаратов как в монотерапии, так и в сочетании в качестве свободной комбинации достаточен.

### **Комбинация Кандесартан+Амлодипин: механизмы и эффекты**

Характеризуя Кандесартан и амлодипин, следует напомнить, что в сочетании они снижают АД взаимодополняющими, синергичными механизмами. Кандесартан имеет дифенил-тетразольные и имидазольные группы, как и все другие сартаны, однако очень избирателен в отношении рецепторов АТ<sub>1</sub>r, блокируя патологические эффекты АТ II (вазоконстрикцию, активацию протеинкиназы C, NADPH-оксидаза, передачу и активацию транскрипционного каскада, выделение катехоламинов из надпочечников, секрецию альдостерона и пролиферацию клеток). Кроме того, важным свойством препарата в больших дозах является его способность выступать в качестве частичного агониста пероксисомальных  $\gamma$ -рецепторов (PPAR- $\gamma$ -рецепторов), играющих важную роль в регуляции метаболизма углеводов и процессах атерогенеза. Эффекты этого выражены в увеличении чувствительности тканей к инсулину, уменьшении триглицеридов и снижении риска развития атеросклероза. Помимо этого, активация PPAR- $\gamma$ -рецептора оказывает дополнительный антигипертензивный эффект, связанный с периферической вазодилатацией. Дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин реализует свой гипотензивный эффект за счет соединения с трансмембранными участками кальциевых каналов в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках, угнетая вход кальция, взаимодействие актина и миозина, снижая сократимость мышц. Это дает эффект вазодилатации, снижения периферического сопротивления и АД [2].

Кандесартан и амлодипин имеют разные фармакокинетический

профиль, скорость всасывания, объем распределения и метаболизм. Среди всех сартанов Кандесартан наиболее липофилен, у него наибольший период полувыведения и аффинность к АТ<sub>1</sub>-рецепторам, наибольшая область распределения. Биодоступность Кандесартана – 45-50%, амлодипина – 64-90%, что указывает на предсказуемую эффективность препаратов. Таким образом, Кандесартан и амлодипин имеют разные дополняющие друг друга механизмы снижения АД. Именно эти механизмы обеспечивают и ряд плейотропных свойств препаратов, реализующихся в органопротективных эффектах [27].

### **Комбинация Кандесартан+Амлодипин: влияние на АГ и ИБС**

В исследовании KYOTO HEART Study комбинация БРА с амлодипином по сравнению с любыми другими режимами комбинированной АГТ была также более предпочтительной в профилактике ССО у больных АГ с высоким риском развития таких осложнений. В систематическом Кохрановском обзоре J. Redon и соавт. проведен сравнительный анализ влияния терапии блокаторами РААС и БКК с другими режимами комбинированной АГТ на прогноз у больных АГ. Всего было найдено 122 исследования, из них 38 – с оценкой комбинированной терапии. В 12 исследованиях изучалось влияние терапии блокатором РААС и антагонистами кальция на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных АГ. Анализ продемонстрировал преимущество комбинации блокаторов РААС и БКК над другими режимами комбинированной терапии не только в общей популяции больных АГ, но и в группе больных высокого риска развития ССО, в том числе у пациентов с СД 2-го типа (СД2) и ХБП [28].

Клиническая практика показывает, что ни один из вариантов антигипертензивной терапии не является идеальным с точки зрения возможности избежать побочных эффектов. С этой позиции сарта-

ны – наиболее безопасные препараты среди антигипертензивных средств. Фиксированная комбинация Кандесартан+Амлодипин обеспечивает и нейтрализацию известного побочного эффекта антагонистов кальция – отеков. Этиология обусловленных применением амлодипина отеков связана со снижением резистентности артериол, что не компенсируется эффектами со стороны венозного русла. В итоге происходят повышение гидростатического давления в прекапиллярном русле и пропотевание жидкости в интерстиций. Кандесартан, обладающий эффектом венодилатации, способствует снижению венозной гипертензии и тем самым препятствует развитию отеков. В 8-недельном исследовании T. Littlejohn оценивалась эффективность комбинированной терапии кандесартана (дозы: 0; 20; 40 или 80 мг) с амлодипином (дозы: 0; 2,5; 5 или 10 мг) по сравнению с монотерапией этими препаратами у пациентов с АГ 1–2-й степени (исходное значение ДАД >100 мм рт. ст.). В результате было продемонстрировано достоверно большее снижение АД (ср. САД/ДАД -26,5/-21 мм рт. ст.) на комбинации кандесартана 80 мг и амлодипина 10 мг по сравнению с монотерапией данными препаратами. Контроль ДАД (<90 мм рт. ст.) к концу исследования составил 85% в исследуемой группе [29].

Аналогичные результаты были получены в исследовании W. White у пациентов с АГ 1-2-й степени, где среднее снижение суточного АД составило -22,4/ -14,6 мм рт. ст. на комбинированной терапии кандесартаном 80 мг и амлодипином 10 мг по сравнению с монотерапией амлодипином 10 мг (-11,9/ -6,9 мм рт. ст.) и кандесартаном 80 мг (-11,0/ -6,9) (p<0,0001 для каждого сравнения). На сегодняшний день отсутствуют исследования, сравнивающие комбинацию Кандесартан+Амлодипин с другими препаратами в фиксированных комбинациях. Однако известно, что у пациентов, не достигающих целевого АД после 2 мес лечения

5 мг амлодипина в сочетании с 80 мг валсартана или 8 мг кандесартана, замена сартана на кандесартан в дозе 40 мг позволила добиться дополнительного снижения АД к 4, 8 и 12-й неделе лечения. Подобные данные были продемонстрированы и у категории пожилых пациентов с АГ: замена валсартана 80 мг или кандесартана 8 мг, принимаемых в сочетании с 5 мг амлодипина, на 40 мг кандесартана дала значительное снижение утреннего и вечернего САД и ДАД к 12-й неделе лечения и значительно увеличила концентрацию адипонектина, демонстрируя положительный кардиометаболический эффект [30].

Предпочтительный выбор комбинации блокатора РААС с амлодипином по сравнению с его комбинацией с ГХТ аргументирован результатами исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), в котором напрямую сравнивались две тактики комбинированной терапии. В субанализе исследования НИJ-CREATE (The Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease) оценивалось влияние БРА в комбинации с амлодипином и в комбинации с недигидропиридиновыми антагонистами кальция на риск развития ССО у больных АГ и ИБС. В субанализ включены данные 170 больных, получавших кандесартан и амлодипин, и 165 пациентов, в лечении которых использовались БРА и недигидропиридиновые антагонисты кальция. Выявлено, что основанная на БРА и амлодипине терапия в течение 3,9 лет обеспечила более выраженное снижение риска тяжелых ССО, чем лечение БРА и недигидропиридиновыми антагонистами (ОР 0,62 при 95% ДИ от 0,41 до 0,94;  $p=0,025$ ) [31].

#### **Комбинация Кандесартан+Амлодипин: влияние на СД**

Распространенность АГ у больных СД2 в зависимости от этнической принадлежности и возраста

составляет от 30-50 до 60-90%, что в 1,5-2 раза выше, чем в недиабетической популяции. Сочетание АГ и СД ассоциируется с возрастанием сердечно-сосудистой смертности в 5-7 раз. Этой сочетанной патологии сопутствует раннее развитие атеросклероза, ишемической болезни сердца и их осложнений, высокая частота сосудистых катастроф, частое выявление случаев сердечной недостаточности и нарушений функции почек. Вследствие этого ассоциированная с СД артериальная гипертония независимо от степени рассматривается как состояние высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска и уже со «старта» требует назначения антигипертензивной терапии с целью коррекции поражения органов-мишеней и профилактики тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [32].

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что кардиоваскулярный прогноз у больных СД может быть улучшен приблизительно в равной мере на фоне терапии ингибиторами АПФ (ИАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонистами кальция и  $\beta$ -АБ. Использование комбинации Кандесартана и амлодипина имеет особые преимущества у пациентов с СД и метаболическим синдромом. У пациентов с АГ и диабетической микроальбуминурией комбинация Кандесартана и амлодипина помимо АД снижала экскрецию альбумина с мочой. В многоцентровом исследовании, проведенном в Китае и включившем 13 542 пациента высокого сердечно-сосудистого риска, длительное лечение Кандесартаном и амлодипином продемонстрировало эффективность и безопасность. В другом исследовании, включившем пациентов с АГ и СД при отсутствии адекватного контроля АД на фоне монотерапии амлодипином, применение фиксированной комбинации Кандесартана и амлодипина сопровождалось дополнительным снижением АД и повысило число пациентов с достигнутыми целе-

выми значениями. Фиксированная комбинация сартанов и амлодипина предпочтительна и в отношении снижения риска развития СД у пациентов с АГ [33].

Фиксированная комбинация Кандесартана и амлодипина продемонстрировала и безупречный профиль безопасности. Этот факт особенно актуален для пациентов с СД и метаболическим синдромом, так как Кандесартан и амлодипин не ухудшают метаболический профиль. Неблагоприятные эффекты при лечении развивались с такой же частотой, что и в группах плацебо. Чаще всего в качестве побочного эффекта регистрировали отеки: у 18% пациентов в группе амлодипина 10 мг и у 11% – в группе Т80/А10. Однако при дозе амлодипина 5 мг частота развития отеков в комбинации с Кандесартаном составляла для 40 и 80 мг Кандесартана 2,4 и 2,8% соответственно. Во всех исследованиях частота отмены препарата, связанной с развитием побочных эффектов, не превышала 2% [34].

#### **Комбинация Кандесартан+Амлодипин: влияние на ХБП**

С АГ связано наибольшее количество смертельных случаев вследствие в том числе терминальной стадии болезни почек. В последние десятилетия эта проблема приобрела общемедицинский характер, что связано с появлением и развитием концепции хронической болезни почек (ХБП), а также повсеместным ростом распространенности как самой ХБП, так ее основных ФР. Концепция ХБП была впервые сформулирована в 2002 г. экспертами группы KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) и учитывает, что ХБП является не столько исходом различных заболеваний, сколько предиктором развития значимых сердечно-сосудистых событий, существенно влияющим на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [35].

Во многих исследованиях показано, что структурные изменения сердечно-сосудистой системы



развиваются более чем у половины лиц даже с умеренной дисфункцией почек. Наличие ХБП является важным ФР развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, а сочетание ХБП с АГ повышает этот риск в еще большей степени, особенно при наличии протеинурии. Механизм поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП связывают с нарушением элиминирующей функции почек. Это сопровождается накоплением эндотелий-повреждающих факторов и усилением неблагоприятного действия на сердечно-сосудистую систему традиционных ФР (АГ, инсулинорезистентности, гиперлипидемии). При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> проявляются специфические ФР, среди которых следует отметить нарушения фосфорно-кальциевого обмена, синдрома белково-энергетической недостаточности, анемии, хронического воспаления, гиперурикемии. Высказывают предположения о роли новых ФР, таких как уровня в сыворотке крови фосфора, кальция, гемоглобина, альбумина, паратиреоидного гормона, фактора роста фибробластов 23, белка Klotho. В связи с этим, общепризнанным считается факт тесной взаимосвязи сердечно-сосудистого и почечного континуумов, что определяют как «кардиоренальный синдром» или «кардиоренальный континуум». Под этим термином понимают нарушения, которые развиваются в сердце в ответ на изменения в почках, а также противоположную ситуацию, когда патологические изменения сердечно-сосудистой системы становятся триггером почечных нарушений [36].

Тем не менее, основными ФР нарушения функции почек являются АГ и СД. Данные крупнейшего популяционного регистра NHANES III свидетельствуют о том, что распространенность дисфункции почек в общей популяции составляет 6,8%, при наличии АГ достигает 15,2%, а при сочетании АГ и СД – 43%. В большинстве существовавших ранее рекомендаций

в качестве целевых цифр АД при ХБП рассматривался уровень менее 140/90 мм рт.ст. В то же время при хорошей переносимости более низких цифр АД допускалась возможность его снижения  $<130/80$  мм рт. ст. у пациентов с тяжелой степенью альбуминурии ( $\geq 300$  мг/сут.). Следует отметить, что в современных рекомендациях практически не освещен вопрос о нижней границе допустимого и безопасного снижения АД у больных ХБП. Избыточное снижение АД может сопровождаться централизацией кровотока и ишемическим повреждением почек [37].

Нефропротективный эффект антигипертензивных препаратов реализуется посредством четырех основных механизмов: снижение системного АД, предотвращение развития и/или уменьшение клубочковой гипертензии, подавление гипертрофических и пролиферативных процессов в клубочке, улучшение эндотелиальной функции. К ним можно также отнести уменьшение протеинурии как независимого фактора прогрессирования нефропатии. Исходя из рекомендаций ESC/ESH 2018 г, наличие ХБП является показанием для проведения комбинированной терапии с использованием ФК блокаторов РААС с БКК. По данным популяционного исследования REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke), 28,1% взрослых пациентов с АГ и ХБП имеют резистентную форму АГ, что подразумевает назначение более трех антигипертензивных препаратов. Использование сочетания БРА с БКК дигидропиридинового ряда представляется крайне выгодным ввиду высокой антигипертензивной эффективности обоих классов, однонаправленных протективных свойств и способности нивелировать побочные эффекты. Оба класса препаратов продемонстрировали способность вызывать регресс гипертрофии ЛЖ, повышение эластичности артерий, улучшение функции эндотелия, снижение общего периферического сопротивления сосудов и тонууса артериол.

Комбинация дигидропиридинового БКК и БРА позволяет также нейтрализовать такой распространенный побочный эффект БКК, как отечность голеней [38].

### Значение фиксированных комбинаций АГП

В международных и российских рекомендациях по АГ даны указания по использованию фиксированных комбинаций АГП как предпочтительных по сравнению со свободными, которые обеспечивают высокую частоту достижения целевого уровня АД за счет увеличения приверженности пациентов к лечению и снижения частоты побочных эффектов [39].

Приверженность к фиксированным комбинациям, в состав которых входят БРА и БКК дигидропиридинового ряда, по сравнению со свободными комбинациями представлена в ретроспективном анализе F. Zeng и соавт. В исследование были включены 2312 больных, получающих свободные, и 2213 пациентов – фиксированные комбинации БРА и БКК дигидропиридинового ряда. Приверженность к фиксированным комбинациям была на 90% (ОР 1,90 при 95% ДИ от 1,75 до 2,08;  $p < 0,001$ ) выше, чем к свободным. Частота прерывания лечения при использовании фиксированных комбинаций БРА и БКК дигидропиридинового ряда была на 34% (ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,63 до 0,70;  $p < 0,001$ ) ниже, чем при приеме свободных. Дополнительные затраты при назначении свободных комбинаций были на 50 долларов США и более выше, чем при использовании фиксированных комбинаций, что снижало приверженность к лечению [40].

Российские клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых от 2020 года» и рекомендации ESC/ESH по ведению пациентов с АГ 2018 г. подчеркивают важное значение приверженности к проводимой фармакотерапии, которая играет ключевую роль в достижении целей первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений и которая повышается

при переходе на режим терапии фиксированными комбинациями лекарственных средств. Использование ФК АГП, которые позволяют сократить количество одновременно принимаемых ЛС, позволяет улучшить приверженность больного к лечению и тем самым повысить его эффективность [41].

Одной из предпочтительных комбинаций антигипертензивных препаратов является сочетание БРА кандесартана и БКК амлодипина. Препарат ТАНСИФА® (таблетки 16 мг/5 мг и 16 мг/10 мг, содержащие кандесартана цилексетила 16 мг и амлодипина бесилата 5 мг и 10 мг) представляет собой фиксированную комбинацию Кандесартан+Амлодипин и показан в качестве заместительной терапии широкому кругу взрослых пациентов с эссенциальной гипертензией, которые не могут надлежащим образом контролировать свое кровяное давление с помощью моноприменения кандесартана или амлодипина, в частности

у пациентов с АГ и СД, АГ и ИБС, АГ и ХБП, пациентов с АГ высокого риска. Начинать такое лечение при наличии показаний следует как можно раньше, т.к. у лиц молодого и среднего возраста увеличение риска сердечно-сосудистых событий по мере повышения систолического АД выражено сильнее, чем у пациентов пожилого и старческого возраста. Кроме того, доказано повышение эффективности антигипертензивной терапии за счет улучшения приверженности на фоне назначения лекарственных препаратов в составе ФК. С учетом фармакокинетики этих лекарственных соединений ТАНСИФА® рекомендуется принимать 1 раз в сутки. Двухкомпонентный состав, удобство применения, хорошая переносимость препарата создают предпосылки для достижения оптимального лечебного эффекта и могут способствовать повышению приверженности пациентов назначенному лечению [42].

Таким образом, использование фиксированной комбинации Кандесартан+Амлодипин имеет больше преимуществ в лечении пациентов с АГ, чем монотерапия на всех стадиях заболевания (в том числе при наличии сопутствующих ИБС, СН, СД, ХБП, ожирения), и может быть использована уже в качестве стартовой терапии. Эти преимущества проявляются не только в большей эффективности снижения АД, но и в метаболической нейтральности, а также в меньшей частоте развития других побочных явлений. Терапия блокаторами РААС и антагонистами кальция дигидропиридинового ряда в комплексном гипотензивном лечении, в отличие от других комбинаций лекарственных АГП, обеспечивает не только кардиопротективный эффект, но и способствует торможению поражения других органов-мишеней у больных АГ, позитивно влияет на прогноз, снижает риск развития ССО и ХБП, а также СД2.

#### Список литературы:

1. Супрун Э.В. Место диуретиков в лечении артериальной гипертензии Рациональная фармакотерапия. 2017; № 3 (44): 66-74.
2. Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Амбулаторнополиклинический регистр кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2013; 7, 9 (1): 4-14.
3. Захарова Н.В., Кузьмина-Крутецкая С.Р. Клиническая фармакология сартанов: класс-эффект и фармакодинамические особенности препаратов. Системные гипертензии. 2011; 8 (3): 12-17.
4. Морозова Т.Е. Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана. Системные гипертензии. 2013; 10 (2): 34-39.
5. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее. Сердечная недостаточность. 2015; 16 (5): 303-310.
6. Карпов Ю.А., Мелехов А.В. Кандесартан: выход за пределы сердечно-сосудистого континуума. Атмосфера. Новости кардиологии. 2019; (2): 31-40.
7. Van Liefde, Vauquelin G. Sartan AT receptorinteractions: evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. Mol Cell Endocrinol. 2009; 302 (2): 237.
8. Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф. Преимущества кандесартана в лечении артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2014; 11 (2): 42-46.
9. Lee H.Y., Hong B.K., Chung W.J. et al. Phase IV, 8-week, multicenteral, randomized, active treatment- controlled, parallel grope, efficacy and tolerability of candesartan cilexetil combined with hydrochlorothiazide in Korean adults with stage II hypertension. Clin Ther 2011; 33 (8): 1043-1056.
10. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21: 875-886.
11. Penicka M., Gregor P., Kerekes R. et al. Candesartan use in Hypertrophic And Non-obstructive Cardiomyopathy Estate (CHANCE) Study. The effects of candesartan on left ventricular hypertrophy and function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: a pilot, randomized study. J Mol Diagn 2009; 11: 35-41.
12. Ripley T.R., Harrison D. The power to TRANSCEND. Lancet 2008; DOI: 10.1016/SO140-6736(08)6124 3-X.
13. Шулькин А.В., Филимонова А.А., Трунина Т.П. Фармакотерапия артериальной гипертензии у пациентов на гемодиализе. Наука молодых. 2016; 3: 28-34.
14. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 68-73.
15. Zheng Z., Shi H., Jia J. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2011; 12 (3): 365-374.



16. Сиренко Ю. Н., Донченко Н. В. Место кандесартана в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательств. Артериальная гипертензия, 2011; (4 (18)): 141-153.
17. Easthope S.E., Jarvis B. Candesartan cilexetil in update of its use in essential hypertension. *Drugs* 2002; 62: 1253-1287.
18. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.М. и др. Особенности антигипертензивной терапии. *Мед. совет.* 2014; 17: 42-49.
19. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. и др. «Новейшая история» лекарственной терапии больных артериальной гипертензией: только ли антигипертензивная терапия? *Consilium Medicum.* 2016; 8 (5): 36-42.
20. Добрынина Н.В. Место кандесартана в современной кардиологии. *Consilium Medicum,* 201719 (1), 69-72.
21. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L., Bakris G.L. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2010; 4: 90-98.
22. 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.
23. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М., 2005. сс. 655-677.
24. Williams D.M. Amlodipine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 1988; 28: 990-998.
25. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. Long term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J. Hypertens.* 2001; 19(2): 303-309.
26. ESH/ESC Tasc force for the management of arterial hypertension. 2013 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 311925-38.
27. Zbang X., Kichuk M.R., Mital S. et al. Amlodipine promotes kininmediated nitric oxide production in coronary vacrovessels of falling human hearts. *Am J Cardiol* 1999; 84: 271-331.
28. Redón J., Trenkwalder P.R., Barrios V. Efficacy of combination therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 155-164.
29. Thomas W. Littlejohn et al Original Research: Telmisartan Plus Amlodipine in Patients with Moderate or Severe Hypertension: Results from a Subgroup Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled, ParallelGroup, 4 x 4 Factorial Study. *Postgraduate Medicine.* 2009; 121 (2): 5-14.
30. Bekki H., Yamamoto P., Sone M. et al. Beneficial cardiometabolic action of telmisartan plus amlodipin therapy in elderly patient with poorly controlled hypertension. *Clin Cardiol* 2011; 34 (4): 261-265.
31. Koyanagi R., Hagiwara N., Yamaguchi J.I. et al. Efficacy of the combination of amlodipine and candesartan in hypertensive patients with coronary artery disease: A subanalysis of the HIJ-CREATE study. *J Cardiol* 2013. pii: S0914- 5087(13)00142-1.
32. Журавлева О.А., Кошельская О.А. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины,* 2009; 24 (3-1): 110-118.
33. Grossman E., Messerli F.H. Are calcium antagonists beneficial in diabetic patients with hypertension? *Am J Med* 2004; 116 (1): 44-49.
34. Neldam S., Margreet L., Russell J. Telmisartan and Amlodipine SinglePill Combinations vs Amlodipine Monotherapy for Superior Blood Pressure Lowering and Improved Tolerability in Patients With Uncontrolled Hypertension: Results of the TEAMSTA-5 Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 459-466.
35. Подзолков В.И., Брагина А.Е. Хроническая болезнь почек как мультидисциплинарная проблема современной медицины. *Терапевтический архив.* 2018; 90(6): 121-129.
36. Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии. *Consilium medicum.* 2014; 7: 51-64.
37. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43(5 Suppl 1): S1-290.
38. Кобалава Ж.Д. Фиксированная комбинация ирбесартан/амлодипин: эффективность и безопасность применения 4 дозовых режимов у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2014; 6: 15-20.
39. Fogari R., Zoppi A., Mugellini A. et al. Effects of valsartan or ramipril addition to amlodipine/hydrochlorothiazide combination on left ventricular mass in diabetic hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1091-1099.
40. Zeng F., Patel B.V., Andrews L. et al. Adherence and persistence of singlepill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2877-2887.
41. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(3): 3786.
42. Rapsomaniki A., Timmis A., George J. 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. *Lancet.* 2014;3 83(9932): 1899-1911.

## Укороченный интервал PQ в дифференциальной диагностике болезни Андерсона-Фабри



П.Д. Злобина<sup>1</sup>, А.А. Калемберг<sup>2</sup>, Р.П. Мясников<sup>1</sup>, М.С. Харлап,  
 О.В. Куликова<sup>1</sup>, Е.А. Мершина<sup>3</sup>, А.В. Тарасов<sup>1</sup>, К.В. Давтян<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

**В данной статье мы представляем клинический случай пациентки с поздней диагностикой болезни Фабри, вызванной патогенным вариантом нуклеотидной последовательности в гене GLA (с.1287\_1288dup), которой неоднократно проводились попытки интервенционного лечения синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта ввиду наличия у нее характерной электрокардиографической картины предвозбуждения желудочков и пароксизмальных нарушений ритма сердца.**

**Предлагаемые патогномичные признаки заболевания позволят обеспечить своевременную постановку диагноза и назначение специфического лечения.**

**Ключевые слова:** болезнь Фабри, гипертрофическая кардиомиопатия, предвозбуждение желудочков, укороченный интервал PQ, пароксизмальные аритмии.

Отношения и деятельность: нет.

Злобина П.Д.\* — аспирант отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-1544-4902, Калемберг А.А. — к.м.н., руководитель отдела хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГБУЗ МО Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, ORCID: 0000-0002-1124-7426, Мясников Р.П. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Харлап М.С. — к.м.н., с.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Куликова О.В. — н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Мершина Е.А. — к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, Медицинский научно-образовательный центр, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Тарасов А.В. — д.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-4277-1711, Давтян К.В. — д.м.н., руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): paska0@mail.ru

AB — атриовентрикулярная, БФ — болезнь Фабри, ВПУ — Вольф-Паркинсон-Уайт, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДПЖС — дополнительные предсердно-желудочковые соединения, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФЗТ — ферментозаместительная терапия, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, эндо-ЭФИ — эндокардиальное электрофизиологическое исследование, Gb3 — глоботриаозилцерамид. Для цитирования: Злобина П.Д., Калемберг А.А., Мясников Р.П., Харлап М.С., Куликова О.В., Мершина Е.А., Тарасов А.В., Давтян К.В. Укороченный интервал PQ в дифференциальной диагностике болезни Андерсона-Фабри. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5123. doi:10.15829/1560-4071-2022-5123. EDN WMJUVU

### Shortened PQ interval in the differential diagnosis of Anderson-Fabry disease: a case report

Zlobina P.D.<sup>1</sup>, Kalemberg A.A.<sup>2</sup>, Myasnikov R.P.<sup>1</sup>, Kharlap M.S.<sup>1</sup>, Kulikova O.V.<sup>1</sup>, Mershina E.A.<sup>3</sup>, Tarasov A.V.<sup>1</sup>, Davtyan K.V.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow;

<sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

In this article, we present a case of a patient with a late diagnosis of Fabry disease caused by a pathogenic variant in the GLA gene (p.1287\_1288dup), who repeatedly attempted interventional treatment of Wolff-Parkinson-White Syndrome due to characteristic electrocardiographic pattern of ventricular preexcitation and paroxysmal arrhythmias.

The proposed pathognomonic signs of the disease will ensure timely diagnosis and the appointment of specific treatment.

**Keywords:** Fabry disease, hypertrophic cardiomyopathy, ventricular preexcitation, shortened PQ interval, paroxysmal arrhythmias.

Relationships and Activities: none.



Zlobina P.D.\* ORCID: 0000-0002-1544-4902, Kalemberg A.A. ORCID: 0000-0002-1124-7426, Myasnikov R.P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Kharlap M.S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Kulikova O.V. ORCID: 0000-0002-3138-054X, Mershina E.A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Tarasov A.V. ORCID: 0000-0003-4277-1711, Davtyan K.V. ORCID: 0000-0003-3788-3997.

\*Corresponding author: paska0@mail.ru

For citation: Zlobina P.D., Kalemberg A.A., Myasnikov R.P., Kharlap M.S., Kulikova O.V., Mershina E.A., Tarasov A.V., Davtyan K.V. Shortened PQ interval in the differential diagnosis of Anderson-Fabry disease: a case report. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5123. doi:10.15829/1560-4071-2022-5123. EDN WMJQVU

Изменение длительности интервала PQ наряду с гипертрофией миокарда является одним из патогномоничных признаков болезней накопления: при системном амилоидозе (преимущественно AL-типе) отмечается замедление проведения в виде атриовентрикулярной (АВ) блокады 1-3 степени [1], а при болезнях Фабри (БФ), Данона или Помпе ускорение проведения по АВ-соединению.

Этиология укорочения интервала PQ на поверхностной электрокардиограмме (ЭКГ) чаще рассматривается в фокусе синдромов Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ) и Клерка-Леви-Кристеско.

В основе синдрома ВПУ лежит наличие дополнительного аномального пути проведения электрического импульса от предсердий к желудочкам. В таком случае фронт возбуждения одновременно проводится на желудочки двумя путями: через АВ-соединение/систему Гиса-Пуркинью и по пучку Кента, причем он может иметь разные электрофизиологические свойства, отличающиеся от АВ-соединения.

Чаще пучок Кента не имеет декрементных свойств, в свя-

зи с чем проводит электрические импульсы гораздо быстрее, чем АВ-соединение, следовательно, возбуждение желудочков при синдроме ВПУ начинается почти сразу после деполяризации предсердий, что приводит к укорочению интервала PQ (<0,12 с) и появлению характерной дельта-волны возбуждения за счет распространения нетипичным путем.

Такой набор ЭКГ-признаков не несет трудностей при постановке диагноза и позволяет быстро определиться с тактикой ведения пациентов. Однако характерные изменения на ЭКГ для данного синдрома могут мимикрировать под болезни накопления: БФ, Данона или Помпе [2], а также некоторые миодистрофии [3], что может привести к ложному интерпретированию клинических данных, неправильной постановке диагноза и в некоторых случаях назначению нецелесообразного лечения.

### Клинический случай

Пациентка 67 лет с жалобами на одышку при бытовой физической нагрузке и приступы учащенного

неритмичного сердцебиения длительностью от нескольких часов до суток, сопровождавшиеся общим дискомфортом, слабостью, была госпитализирована в клинику "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

С молодого возраста при обследовании были выявлены критерии гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) (по предоставленным данным — толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 1,5 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,3 см) при отсутствии высоких цифр артериального давления.

Впервые в 52 года на ЭКГ зафиксировано укорочение интервала PQ до 100-120 мс и Δ-волна. С того же времени пациентка стала отмечать приступы сердцебиения, которые были верифицированы на ЭКГ как фибрилляция предсердий (ФП) и трепетание предсердий.

В 2014 г. была выполнена радиочастотная абляция катетрической перешейки без существенного клинического эффекта. Далее в 2017 г. была проведена изоляция устьев легочных вен и попытка деструкции вероятного дополнительного предсердно-же-

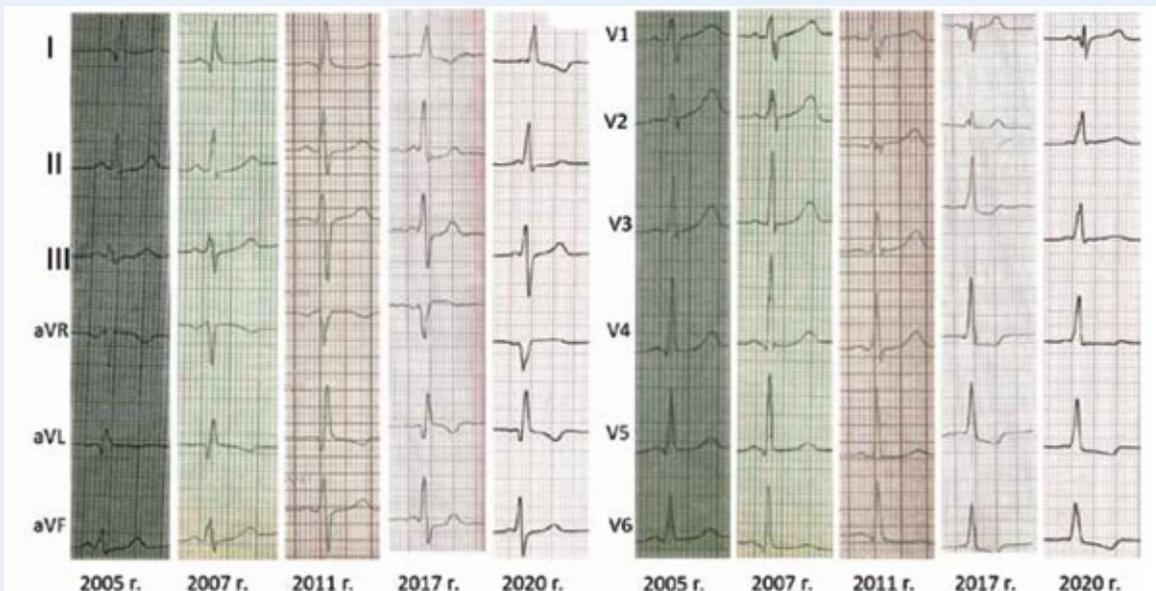


Рисунок 1. ЭКГ в динамике с 2005 г. по 2020 г.: отмечается прогрессирующее укорочение интервала PQ от 120 мс до 80-100 мс

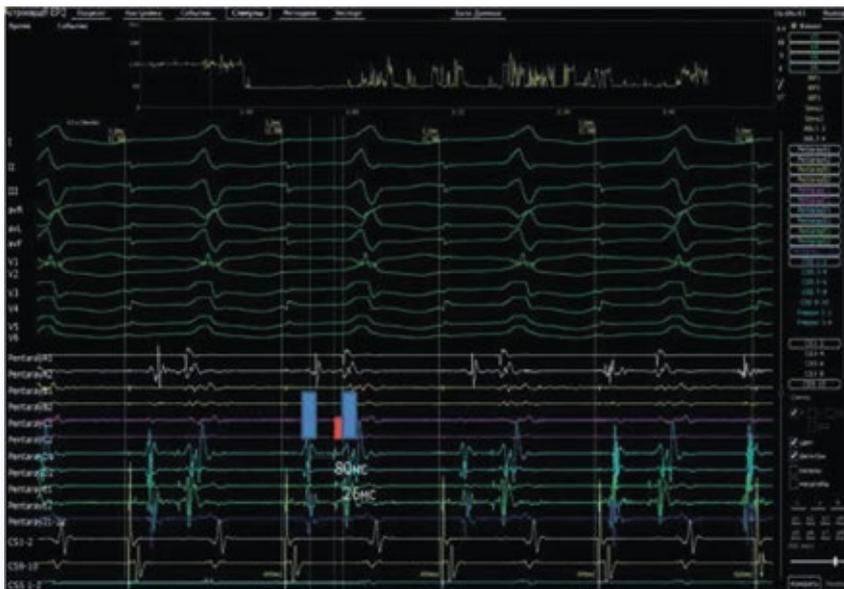
лудочкового соединения (ДПЖС), которая не привела к устранению аритмии. Представленные ЭКГ за 2005-2017 гг. (рис. 1) подтверждали только наличие тахисистолической ФП (2014-2017 гг.) и неспецифическое расширение QRS по типу преэкситации как на синусовом ритме, так и во время пароксизмов. На протяжении всего периода наблюдения пациентки врачами предпринимались попытки назначения антиаритмической терапии различными классами препаратов (IC или III класс, бета-адреноблокаторы), которые не имели клинического эффекта.

Учитывая сохраняющиеся жалобы, в 2020 г. принято решение о проведении повторного эндокардиального электрофизиологического исследования (эндо-ЭФИ), катетерной деструкции ДПЖС (в случае его выявления) и изоляции устьев легочных вен; пациентка госпитализирована в стационар ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

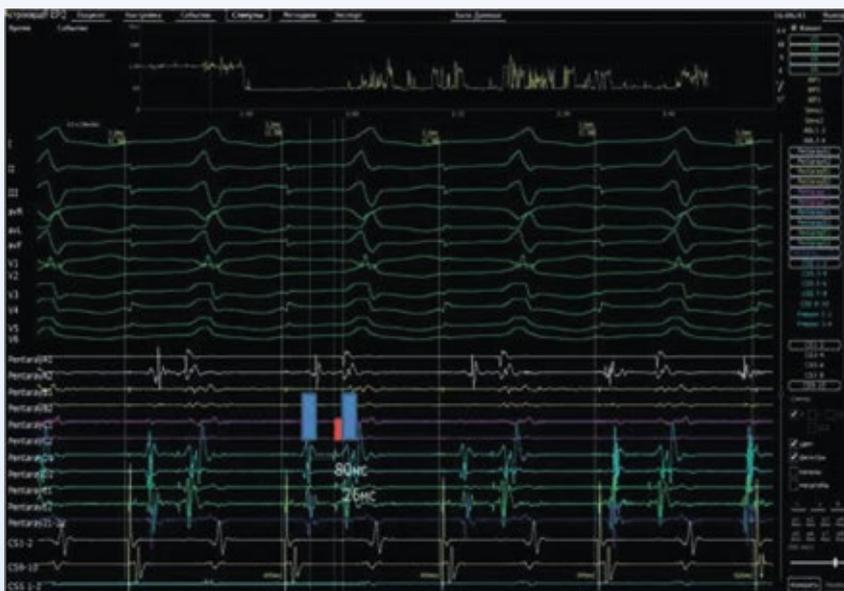
По данным эхокардиографии выявлено умеренное увеличение полости левого предсердия (41 мм, объем 90 мл), незначительное увеличение полости правого предсердия (45×57 мм, объем 75 мл), выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ (толщина задней стенки ЛЖ 16 мм), S-образная деформация МЖП без обструкции выходного тракта ЛЖ (в средней трети 15 мм, в выносящем тракте 20 мм), увеличение индекса массы миокарда ЛЖ до 150 г/м<sup>2</sup>. По результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в течение суток регистрировался синусовый ритм, персистенция критериев предвозбуждения желудочков (укорочение интервала PQ менее 90 мс), частая наджелудочковая эктопическая активность – 23966.

В целях дифференциальной диагностики укороченного интервала PQ проведено эндо-ЭФИ (рис. 2, 3): базовые интервалы: АН 110 мс и HV 10 мс.

При ретроградной стимуляции проведение на предсердия осуществлялось по системе Гиса-Пуркинье.



**Рисунок 2.** Эндо-ЭФИ. Стимуляция правого предсердия с ДЦ 500 мс. АН интервал 80 мс, HV интервал 26 мс. Т. Венкебаха составила 190 уд./мин с сохранением морфологии преэкситации во всех интервалах стимуляции.



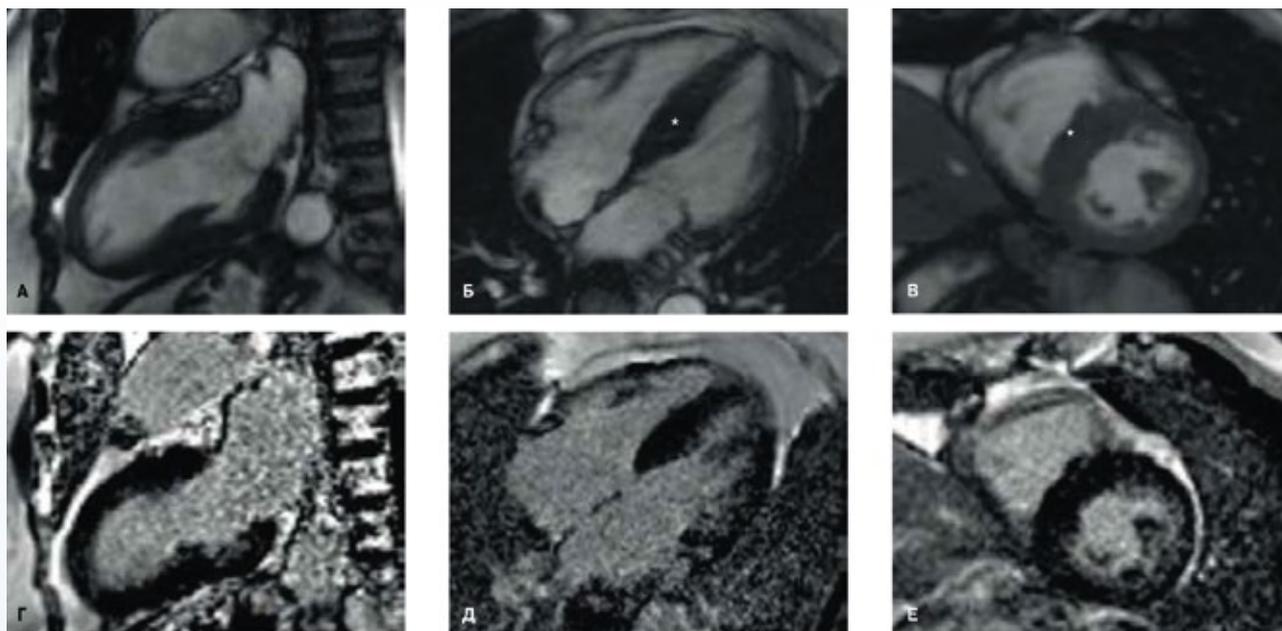
**Рисунок 3.** Эндо-ЭФИ. Частая стимуляция из устья коронарного синуса с ДЦ 320 мс. Сохранение стабильной морфологии QRS на фоне синусового ритма и стимуляции без феномена “Concertina”.

Примечание: красным выделен эталонный комплекс. Над всеми QRS указано % совпадение с эталонным комплексом. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

При антеградной программируемой стимуляции предсердий отмечено прогрессирующее увеличение интервала АН и фиксированным интервалом HV (10 мс) с сохранением преэкситации желудочков без изменения ее морфологии на всех интервалах сцепления, что изначально было ошибочно воспринято как фасцикулоэктопический пучок (т.к. не объясняло прогресс-

ирования укорочения интервала PQ в течение жизни). В ходе индукционных тестов пароксизмальных нарушений ритма спровоцировано не было.

В связи с тем, что фасцикулоэктопические ДПЖС не сочетаны с повышенным риском внезапной сердечной смерти, в связи с расположением ниже АВ-соединения, и не несут клинической значимости для



**Рисунок 4.** (А-В) Магнитно-резонансная томография сердца в кино-режиме, SSFP-последовательность.

Примечание: А — длинная ось 2-камерная проекция, Б — длинная ось 4-камерная проекция, В — короткая ось на уровне верхушечных сегментов. Камеры сердца не расширены (индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ — 61 мл/м<sup>2</sup> (при норме до 92 мл/м<sup>2</sup>), фракция выброса ЛЖ 85 %.

\* — гипертрофированные до 15-20 мм перегородочные сегменты; миокард передней, боковой и нижней стенок ЛЖ не утолщен. Индексированная масса миокарда ЛЖ не увеличена, составляет 81 г/м<sup>2</sup> (при норме до 95 г/м<sup>2</sup>). (Г-Е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Участки отсроченного контрастирования миокарда отсутствуют.

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

пациентки, а также учитывая прогрессирующее у пациентки пароксизмов ФП, было решено выполнить повторную изоляцию устьев легочных вен, которая была осуществлена методом криобаллонной изоляции. Для регистрации будущих аритмических событий произведена имплантация петлевого регистратора ЭКГ Medtronic Reveal LINQ11. По данным кардиорегистратора за период послеоперационного наблюдения в течение 1 года отмечались 7 пароксизмов ФП длительностью от 32 сек до 8 мин, субъективно пациенткой не ощущаемые.

Данные эхокардиографии, подтверждающие ранее выявляемую гипертрофию миокарда с S-образной деформацией МЖП до 2,0 см и дополнительное фасцикулоventрикулярное волокно могли расцениваться как два независимых заболевания или как следствие единого патологического процесса. С целью более детальной визуализации миокарда была проведена магнитно-резонансная томография сердца с гадолинием (рис. 4), по результатам которой отмечалась асимметричная гипертрофия МЖП в

базальных и средних сегментах до 20 мм, в апикальной до 8 мм, сократимость не снижена — фракция выброса ЛЖ 85 %. Участков интрамиокардиального фиброза, рубцового и воспалительного поражения миокарда выявлено не было.

При проведении молекулярно-генетического исследования методом массового параллельного секвенирования на NGS — кардиомиопатии: были исследованы таргетные области генов ACTC1, DES, FLNC, GLA, LAMP2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, PLN, PRKAG2, RPTN11, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTR.

В гене GLA (OMIM 300644) выявлен нуклеотидный вариант с.1287\_1288dup в гетерозиготном состоянии. Согласно базе данных OMIM, мутации в гене GLA описаны у пациентов с БФ, наследуемой по X-сцепленному типу.

Также выявлено повышение концентрации глоботриаозилцерамида (lyso-Gb3) до 4,60 нг/мл при норме <2,1 нг/мл. И снижение активности фермента α-галактозидазы до 0,88 при норме >1,89 мкмоль/л/ч.

### Обсуждение

БФ — это X-сцепленное заболевание (OMIM: 301500) из группы лизосомальных болезней накопления, обусловленное дефицитом фермента α-галактозидазы А. Недостаточность α-галактозидазы А приводит к накоплению в лизосомах различных клеток нерасщепленного субстрата — гликофинго-липидов, в первую очередь, глоботриаозилцерамида (Gb3), что объясняет широкий клинический полиморфизм, наблюдаемый даже среди членов одной семьи и включающий патологию центральной и периферической нервной системы, почек, легочной системы, желудочно-кишечного тракта, органов зрения и сердечно-сосудистой системы. Поражение сердца обычно дебютирует как гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), маскирующаяся под гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), аритмии, миокардиальный фиброз, сердечную недостаточность. Гетерогенность клинических проявлений болезни часто приводит к задержке постановки диагноза.

При БФ накопление Gb3 влияет на все типы сердечных клеток и тка-

ни, включая миоциты и клетки проводящей системы. Исследования *in vitro* показывают, что внутрилизосомальный Gb3 нарушает эндоцитоз и аутофагию, вызывает апоптоз и препятствует выработке энергии митохондриями. Истощение энергии и трофические факторы, такие как сфингозин, могут активировать клеточные пути гипертрофии, общие для других ГКМП: исследования кардиомиоцитов, выделенных из биоптатов эндомиокарда, продемонстрировали, что внутриклеточные гликофинголипиды вызвали дисфункцию и деструкцию саркомерных миофиламентов [4]. Прогрессирующая ГЛЖ с развитием относительной ишемии миокарда и в дальнейшем фиброза, а также вовлечение проводящей ткани являются субстратом для появления желудочковых аритмий и нарушений проводимости сердца.

Однако накопление Gb3 не объясняет весь спектр патофизиологии БФ. Первопричина электрофизиологических изменений до конца остается неясной, но подтверждается короткой продолжительностью зубца P, интервала PR и комплекса QRS, указывающих на повышенную скорость проводимости

в предсердных и желудочковых кардиомиоцитах [5].

Наиболее обширное исследование Birket MJ. et al. [6] продемонстрировало возникновение усиления функции натриевых и кальциевых каналов при накоплении субстрата в сердечной мышце и клетках проводящей системы сердца, что приводит к более быстрому возбуждению кардиомиоцитов, чем вероятно всего и обусловлена ранняя активация желудочков в области пучка Гиса с критериями преэкситации и укороченным интервалом PQ.

Motwani M. et al. [7] продемонстрировали улучшение морфологии и функции ЛЖ у пациентов с ГЛЖ с нормализацией коротких зубцов P и интервалов PQ, длинных QTc при назначении ферментозаместительной терапии (ФЗТ). ФЗТ не может разрушить истинное фасцикуловентрикулярное волокно или влиять на скорость его проведения. Положительный эффект от ФЗТ свидетельствует о прямой взаимосвязи укороченного интервала PQ с БФ и позволяет исключить наличие истинного ДПЖС.

В настоящее время в НМИЦ ТПМ наблюдается четыре пациен-

та с БФ с признаками ГЛЖ и укороченным интервалом PQ. Данное сочетание патогномичных признаков может являться “красным флагом” в дифференциальной диагностике БФ [8].

### Заключение

В данной статье представлен клинический случай пациентки с поздней диагностикой БФ, которой вследствие ЭКГ-картины предвозбуждения желудочков и ярко выраженных проявлений нарушений ритма сердца неоднократно проводилось хирургическое лечение.

Особенностью данного клинического случая является подтверждение того, что прогрессирование укорочения интервала PQ не свойственно для ДПЖС и в комбинации с фенокопией ГКМП является важным диагностическим критерием для подозрения болезней накопления. Ранняя диагностика заболевания позволяет своевременно начать специфическое лечение (ФЗТ) и улучшить прогноз и качество жизни.

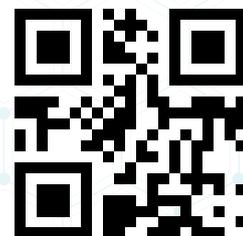
Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Список литературы:

1. Myasnikov RP, Andreenko EY, Kushunina DV, et al. Cardiac amyloidosis: Modern aspects of diagnosis and treatment (clinical observation). *Clinical and Experimental Surgery*. 2014;4(6):72-82. (In Russ.) Мясников Р.П., Андреев Е.Ю., Кушунина Д.В. и др. Амилоидоз сердца: современные аспекты диагностики и лечения (клиническое наблюдение). *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2014;4(6):72-82.
2. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart*. 2007;93(4):528-35. doi:10.1136/hrt.2005.063818.
3. Steare SE, Dubowitz V, Benatar A. Subclinical cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Br Heart J*. 1992;68(3):304-8. doi:10.1136/hrt.68.9.304.
4. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(7):922-36. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.024.
5. Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3:7. doi:10.3389/fcvm.2016.00007.
6. Birket MJ, Raibaud S, Lettieri M, et al. A Human Stem Cell Model of Fabry Disease Implicates LIMP-2 Accumulation in Cardiomyocyte Pathology. *Stem Cell Reports*. 2019;13(2):380-93. doi:10.1016/j.stemcr.2019.07.004.
7. Motwani M, Banyersad S, Woolfson P, et al. Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2012;107(1-2):197-202. doi:10.1016/j.ymgme.2012.05.011.
8. Kharlap MS, Myasnikov RP, Pavlunina TO, et al. Cardiac phenotype of Fabry Disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(7):80-3. (In Russ.) Харлап М.С., Мясников Р.П., Павлунина Т.О. и др. Кардиологический фенотип болезни Фабри. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(7):80-3. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-80-83.

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей



ТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗДАНИЯ  
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ В МЕДИЦИНЕ



- КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ
- УРОЛОГИЯ
- ПЕДИАТРИЯ
- ГИНЕКОЛОГИЯ

Журнал зарегистрирован  
в Министерстве связи и информации РК.  
Свидетельство № 14418-Ж от 24.06.2014 г.  
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.  
Территория распространения: Республика Казахстан

Тел: +7 727 327 72 45 Моб: +7 701 724 08 18  
E-mail: [masters.trade@mail.ru](mailto:masters.trade@mail.ru)

Подписка бесплатно на сайте:  
[www.chil.kz](http://www.chil.kz)

# 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, нейрорептики 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



№ РК-ЛС-5№024672, № РК-ЛС-5№024671 от 07.08.2020 до 07.08.2025

АО «Нобел Алматынская 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 64604515P 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**