

CONSILIUM MEDICUM

Том 21, №10, 2019

VOL. 21, No. 10, 2019

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Терапия сердечно-сосудистых
заболеваний: меняющиеся тенденции

Место риоцигуата в терапии
легочной артериальной гипертензии

Ацетилсалициловая кислота
в первичной профилактике сердечно-
сосудистых заболеваний: что нового?

Статины в профилактике сосудистой
деменции: реальна ли польза?

Антиагрегантная терапия:
позиции 2019 года

Применение антиаритмических
препаратов: рекомендации
и реальная клиническая практика

Индукцированное лекарствами
удлинение интервала QT

Кардиотоксичность нестероидных
противовоспалительных препаратов

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор,

Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Главный редактор номера:

Чазова Ирина Евгеньевна,

академик РАН, д. м. н., профессор,

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии,

Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ, CONSILIUM MEDICUM 2019, ТОМ 21, №10

Аронов Давид Меерович,

д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский

центр профилактической медицины, Москва, Россия

Бойцов Сергей Анатольевич,

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский

исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Мартынов Анатолий Иванович,

академик РАН, д. м. н., профессор, Московский государственный медико-

стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Остроумова Ольга Дмитриевна,

д. м. н., профессор, Российский национальный исследовательский

медицинский университет им. Н.И. Пирогова,

Московский государственный медико-стоматологический университет

им. А.И. Евдокимова, Первый Московский государственный медицинский

университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),

Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич,

д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр

кардиологии, Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969 от 18 декабря 2015 г.

Периодичность: 12 раз в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

Адрес издателя: 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 3, 40

Типография: 107023, Москва, ул. Электrozаводская, 21

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2019 г.

Объединённая редакция

Адрес: 127055,

Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmpm.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова, М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев, Е.В. Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

М.Э. Витвицкая, И.Г. Телегина

Дизайн и верстка:

С.Л. Сиротин

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Россия,

Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

Директор по рекламе:

Н.М. Сухова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, А.С. Спирина, С.Ю. Шульгина

Подписка:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)



объединённая
редакция



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (Print)
ISSN 2542-2170 (Online)

con-med.ru

Vol. 21, No. 10, 2019

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Irina E. Chazova,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD, CONSILIUM MEDICUM 2019, VOLUME 21, No. 10

David M. Aronov,

M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Sergey A. Boytsov,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Anatoliy I. Martynov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Olga D. Ostroumova,

M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Sergey N. Tereshchenko,

M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

Publisher: Konsilium Medicum

Publisher address: 3, 40 Noviy Zikovskii tr., Moscow, Russia

Printing House: 21 Elektrozavodskaya st., Moscow, Russia

Circulation: 55 000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2019.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address:

31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Website: orscience.ru

E-mail: or@hmp.ru

Medical Director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science editors:

Darya V. Volkova, Margarita B. Kapelovich,

Denis A. Kataev, Elena V. Naumova

Literary editors-proofreaders:

Marina E. Vitvitskaya, Irina G. Telegina

Design and layout:

Sergey L. Sirotin

MMA "MediaMedica"

Address:

19 Zhukov tr., Moscow, Russia

Postal address: P.O.B. 37, Moscow, 127055

Phone: +7 (495) 926-29-83

On-line version: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Management and development Adviser:

Tatiana L. Scorobogat

Key account Manager:

Nelly A. Zueva

Advertising services Director:

Natalia M. Surova

Advertising services managers:

Tatyana A. Romanovskaya,

Anna S. Spirina, Svetlana J. Shulgina

Subscription:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (add. 125)

 объединённая
редакция


MEDIAMEDICA

АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычѳ Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА и НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY and GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakheto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhtherman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabiroy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- Исследование фиксированной комбинации лизиноприла, индапамида пролонгированного действия и амлодипина с помощью суточного контроля артериального давления и диуреза у больных артериальной гипертонией**
М.П. Савенков, С.Н. Иванов, М.П. Михайлусова, М.Н. Палкин, И.Н. Окунева, С.В. Иванова 9

ОБЗОР

- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: выбор препарата в клинической практике с учетом эффективности и безопасности применения**

О.А. Мубаракшина, С.С. Любавская, М.Н. Сомова, Г.А. Батищева 16

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- Стабильная ишемическая болезнь сердца. На пороге пересмотра тактики ведения и классификации – мы ждем перемен. Разбор клинических случаев**

Т.В. Адашева, Е.И. Саморукова, Л.Б. Ахмедярова, Д.В. Одинцова 20

ОБЗОР

- Вторичная профилактика при стабильной стенокардии**

А.А. Кириченко 27

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- Частота использования мануальной тромбаспирации при инфаркте миокарда по данным трех стационаров Санкт-Петербурга и Ленинградской области**

Д.С. Мазнев, С.А. Болдуева, И.А. Леонова, Е.А. Шлойдо, И.Н. Кочанов, А.Л. Каледин, В.Н. Ардеев 34

ОБЗОР

- Торасемид – препарат для терапии сердечной недостаточности и артериальной гипертензии**

Д.И. Трухан, Е.Л. Давыдов 40

ОБЗОР

- Место риоцигуата в терапии легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии**

Д.Ю. Платонов, О.Э. Яковлева, С.Н. Бельдиев, Н.В. Ильин, Т.Ю. Томская, К.И. Иванов 48

ЛЕКЦИЯ

- Ацетилсалициловая кислота в клинической практике: что нового в первичной профилактике?**

В.Н. Ларина, А.А. Бондаренкова, В.Г. Ларин, Е.А. Вартанян 59

ОБЗОР

- Статины и когнитивные функции: имеются ли ассоциированные расстройства или защита от деменции?**

М.В. Леонова 67

ЛЕКЦИЯ

- Фармакогенетика варфарина: современное состояние вопроса**

О.А. Мубаракшина, М.Н. Сомова, Г.А. Батищева 74

ЛЕКЦИЯ

- Основные положения двойной антиагрегантной терапии и современные тенденции к ее изменению**

А.Д. Эрлих 79

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- Применение антиаритмических препаратов: рекомендации и реальная клиническая практика**

В.Л. Дощицин, А.В. Сыров, Т.В. Павлова 86

ОБЗОР

- Влияние отдельных групп лекарственных препаратов на риск удлинения интервала QTc**

О.Д. Остроумова, И.В. Голобородова 95

ОБЗОР

- Кардиотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов**

М.В. Леонова 107

ЛЕКЦИЯ

- Современные возможности самоконтроля гликемии в лечении сахарного диабета**

Е.В. Бирюкова 117

Contents

ORIGINAL ARTICLE

- Study of a fixed combination of lisinopril, long-acting indapamide and amlodipine using daily blood pressure and diuresis monitoring in patients with arterial hypertension**
Mikhail P. Savenkov, Sergei N. Ivanov, Marina P. Mikhailusova, Mikhail N. Palkin, Irina N. Okuneva, Svetlana V. Ivanova 9

REVIEW

- Angiotensin-converting enzyme inhibitors: a choice of the drug in clinical practice given the effectiveness and safety of use**
Olga A. Mubarakshina, Svetlana S. Liubavskaya, Marina N. Somova, Galina A. Batishcheva 16

BEST PRACTICE

- Stable ischemic heart disease. A revision of management and classification. We are waiting for changes. Clinical cases**
Tatiana V. Adasheva, Elena I. Samorukova, Leili B. Akhmedyarova, Dina V. Odintsova 20

REVIEW

- Secondary prevention in stable angina**
Andrei A. Kirichenko 27

ORIGINAL ARTICLE

- Frequency of use of manual thrombaspersion in myocardial infarction according to the data of three hospitals of Saint Petersburg and Leningrad region**
Dmitrii S. Maznev, Svetlana A. Boldueva, Irina A. Leonova, Evgenii A. Shloydo, Igor N. Kochanov, Aleksandr L. Kaledin, Vladimir N. Ardeev 34

REVIEW

- Torsemide – the drug for the treatment of heart failure and arterial hypertension**
Dmitry I. Trukhan, Evgeny L. Davydov 40

REVIEW

- The place of riociguat in the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension**
Dmitrii Iu. Platonov, Olga E. Iakovleva, Sergei N. Bel'diev, Nikolai V. Il'in, Tatiana Iu. Tomaskaia, Kiundiul I. Ivanov 48

LECTURE

- Acetylsalicylic acid in clinical practice: what is new in primary prevention?**
Vera N. Larina, Alina A. Bondarenkova, Vladimir G. Larin, Elena A. Vartanian 59

REVIEW

- Statins and cognitive functions: are there associated disorders or protection from dementia?**
Marina V. Leonova 67

LECTURE

- Pharmacogenetics of warfarin: current status of the issue**
Olga A. Mubarakshina, Marina N. Somova, Galina A. Batishcheva 74

LECTURE

- Main provisions of dual antiplatelet therapy and current trends in its change**
Aleksei D. Erlih 79

BEST PRACTICE

- The use of antiarrhythmic drugs: guidelines and actual clinical practice**
Vladimir L. Doshchitsin, Andrei V. Syrov, Tat'iana V. Pavlova 86

REVIEW

- The effect of individual groups of drugs on the risk of prolongation of the QT_c interval**
Olga D. Ostroumova, Irina V. Goloborodova 95

REVIEW

- Cardiotoxicity of non-steroid anti-inflammatory drugs**
Marina V. Leonova 107

LECTURE

- Current possibilities of glycemic self-control in the treatment of diabetes mellitus**
Elena V. Biryukova 117

Исследование фиксированной комбинации лизиноприла, индапамида пролонгированного действия и амлодипина с помощью суточного контроля артериального давления и диуреза у больных артериальной гипертонией

М.П. Савенков^{✉1}, С.Н. Иванов², М.П. Михайлусова¹, М.Н. Палкин¹, И.Н. Окунева¹, С.В. Иванова²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн №2» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

[✉]mpsavenkov@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценить эффективность, переносимость и безопасность применения препарата Эквапресс («Гедеон Рихтер», Венгрия) – новой фиксированной лекарственной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) лизиноприла с диуретиком индапамидом пролонгированного действия и блокатором кальциевых каналов (БКК) амлодипином при лечении больных АГ.

Материал и методы. У 31 больного с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском и неконтролируемой АГ 2–3-й степени без тяжелой коморбидной патологии с помощью суточного самоконтроля артериального давления (АД) и диуреза оценены результаты 3-месячного применения фиксированной комбинации лизиноприла (10/20 мг) с индапамидом пролонгированного действия (1,5 мг) и амлодипином (5/10 мг).

Результаты. Целевое снижение АД было достигнуто у 27 из 31 (87,1%) больного при применении комбинации – лизиноприл 10 мг/индапамид 1,5 мг/амлодипин 5 мг; у 3 (9,7%) больных понадобилось дополнительное увеличение лизиноприла до 20 мг и лишь у 1 (3,2%) больного возникла необходимость применения максимальной комбинации с дозой амлодипина 10,0 мг. Антигипертензивный эффект характеризовался суточной циркадной стабильностью, сопровождался восстановлением исходно нарушенного дневного и ночного диуретического баланса. Лечение было простым в отношении подбора дозировок компонентов комбинации, хорошо переносилось больными, снижало частоту метеопатических реакций и не вызывало развития выраженных побочных эффектов. Положительные свойства лекарственной комбинации во многом связываются с наличием в фиксированной комбинации пролонгированной формы диуретика индапамида.

Заключение. Препарат Эквапресс, представляющий собой фиксированную комбинацию ИАПФ лизиноприла (10/20 мг), диуретика индапамида пролонгированного действия (1,5 мг) и БКК амлодипина (5/10 мг), обладает высокой антигипертензивной эффективностью с циркадной стабильностью действия, хорошей переносимостью и безопасностью лечения, а также простотой подбора дозирования компонентов. Препарат Эквапресс может применяться без предварительного раздельного титрования доз компонентов и рекомендуется для лечения больных АГ с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. У большинства больных эффективна стартовая комбинация препарата с соотношением дозировок компонентов амлодипин 5 мг + индапамид 1,5 мг + лизиноприл 10 мг.

Ключевые слова: артериальная гипертония, самоконтроль артериального давления, диурез, комбинированная терапия, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента лизиноприл, блокатор кальциевых каналов амлодипин, диуретик индапамид, эффективность лечения.

Для цитирования: Савенков М.П., Иванов С.Н., Михайлусова М.П. и др. Исследование фиксированной комбинации лизиноприла, индапамида пролонгированного действия и амлодипина с помощью суточного контроля артериального давления и диуреза у больных артериальной гипертонией. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190521

Original Article

Study of a fixed combination of lisinopril, long-acting indapamide and amlodipine using daily blood pressure and diuresis monitoring in patients with arterial hypertension

Mikhail P. Savenkov^{✉1}, Sergei N. Ivanov², Marina P. Mikhailusova¹, Mikhail N. Palkin¹, Irina N. Okuneva¹, Svetlana V. Ivanova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Hospital for War Veterans №2, Moscow, Russia

[✉]mpsavenkov@mail.ru

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy, tolerability and safety of the drug Ekvapress (Gedeon Richter, Hungary) – a new fixed drug combination of ACE inhibitor lisinopril, diuretic indapamide with prolonged action and calcium channel blocker amlodipine in the treatment of patients with hypertension.

Materials and methods. In 31 patients with high and very high cardiovascular risk of uncontrolled hypertension II–III degree without severe comorbid pathology using daily self-monitoring of blood pressure and diuresis (SCADDIUR) evaluated the results of a three-month application of a fixed combination of lisinopril (10/20 mg) with indapamide prolonged action (1.5 mg) and amlodipine (5/10 mg). Target BP reduction was achieved in all patients: in dose combination lisinopril 10 mg, indapamide 1.5 mg, amlodipine 5 mg, – in 87.1 percent of pts, with increased dose of lisinopril up to 20 mg – in 9.7% pts and in increased dose of amlodipine up to 10 mg – in 3.2% pts. The antihypertensive effect was characterized by daily circadian stability, accompanied by restoration of the initially disturbed day and night diuretic balance. The treatment was simple with respect to the selection of dosages of the components of the combination, well tolerated by patients, reduced the frequency of meteoropathic reactions and did not cause the development of pronounced side effects. The positive properties of the drug combination are largely associated with the use of a prolonged form of indapamide diuretic.

Conclusion. Ekvapress, for a fixed combination of the ACE inhibitors lisinopril (10/20 mg), prolonged action diuretic indapamide (1.5 mg) and the CCB amlodipine (5/10 mg) has a high antihypertensive efficacy with circadian stability of action, good tolerability and safety of treatment, and also ease selection of the measuring components. Ekvapress can be used without prior separate titration of doses of components and is recommended for the treatment of patients with hypertension with high and very high cardiovascular risk. In most patients, the starting dose combination (lisinopril 10 mg/indapamide 1.5 mg/amlodipine 5 mg) is effective.

Key words: arterial hypertension, self-monitoring of blood pressure, diuresis, combination therapy, angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril, calcium channel blocker amlodipine, diuretic indapamide, treatment effectiveness.

For citation: Savenkov M.P., Ivanov S.N., Mikhailusova M.P. et al. Study of a fixed combination of lisinopril, long-acting indapamide and amlodipine using daily blood pressure and diuresis monitoring in patients with arterial hypertension. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190521

Одним из перспективных направлений в современной фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ) является создание комбинированных препаратов на основе лекарственных средств с доказанной высокой антигипертензивной активностью. С внедрением в клиническую практику фиксированных лекарственных комбинаций в одной таблетке связываются перспективы повышения контроля артериального давления (АД) за счет взаимодополняющего действия препаратов, нивелирования нежелательных эффектов и увеличения приверженности больных к лечению. Все эти положения нашли свое отражение в обновленных зарубежных и отечественных рекомендациях, призывающих шире использовать на практике фиксированные лекарственные комбинации, в том числе на более ранних этапах лечения АГ [1, 2]. На основании данных доказательной медицины для лечения АГ в качестве одной из приоритетных предлагается комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с диуретическим препаратом или с блокатором кальциевых каналов (БКК). После проведенного в 2008 г. первого сравнительного исследования ACCOMPLISH, отдавшего предпочтение комбинации с БКК, конкурентная борьба за лидерство этих комбинаций проходила с переменным успехом и привела, в конечном итоге, к восстановлению статуса диуретика в качестве необходимого антигипертензивного компонента и созданию тройной лекарственной комбинации на основе ИАПФ, БКК и диуретика. С 2015 г. эта комбинация начала применяться в Российской Федерации с фиксированными 2-кратными вариантами дозирования каждого из компонентов.

Большой выбор фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов существенно расширил и вместе с тем усложнил подбор лечения. По данным отечественного многоцентрового наблюдательного исследования СИЛА, в котором был проанализирован опыт применения фиксированных лекарственных комбинаций у более чем 15 тыс. больных АГ, соотношение частоты применения 2-компонентной комбинации ИАПФ с БКК и их 3-компонентного варианта с диуретиком индапамидом составило около 40 и 60% [3].

В случае применения тройной комбинации врачу необходимо эмпирическим путем выбирать 3 оптимальные дозировки компонентов из 10 возможных (4 варианта дозирования для ИАПФ, 2 – для БКК и 4 – для диуретика). В связи с этим в инструкции по применению комбинации препаратов указывается на необходимость предварительного титрования доз компонентов отдельно, не выходя за их максимальные пределы. Безусловно, последнее требует достаточно длительного времени и организации тесного сотрудничества врача с больным, что на практике не всегда возможно.

Задача упрощения подбора многокомпонентного препарата может быть решена за счет уменьшения вариантов фиксированных дозировок. В этой связи несомненного внимания заслуживает внедрение в клиническую практику новой тройной лекарственной комбинации на основе ИАПФ лизиноприла, БКК амлодипина и диуретика индапамида в пролонгированной форме. Фармакокинетические особенности препаратов дают возможность обеспечить стойкий синергический антигипертензивный эффект и вдвое (с 10 до 5) сократить количество фиксированных вариантов дозировок: лизиноприл – 2 (10–20 мг) варианта, амлодипин – 2 (5–10 мг) и индапамид пролонгированного действия – 1 (1,5 мг). Вопросу о том, насколько это повлияло на эффективность и безопасность лечения, а также упростило подбор фиксированной комбинации, и было посвящено настоящее исследование.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения фиксированной лекарственной комбинации ИАПФ лизиноприла, диуретика индапамида пролонгированного действия и БКК амлодипина при лечении

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование
Table 1. General characteristics of patients included in the study

Показатель		Величина
Общее число больных, n		31
Средний возраст, лет		67,5
Мужчины, %		51,6
АГ 2–3-й степени, %		70,1/29,9
Высокий/очень высокий сердечно-сосудистый риск, %		22,6/77,4
Наличие факторов риска, %	• гиподинамия	80,6
	• избыточная масса тела	59,4
	• индекс массы тела, кг/м ²	28,5±3,9
	• курение	25,8
	• наличие ишемической болезни сердца, цереброваскулярных болезней	83,9
	• гипергликемия (>6 ммоль/л)	51,6
	• гиперхолестеринемия (>6 ммоль/л)	51,6
Длительность АГ>5 лет		90,3
Терапия ИАПФ или БРА II + БКК, %		83,9
Терапия ИАПФ + БКК + диуретик, %		16,1

больных АГ. В РФ препарат зарегистрирован под названием Эквапресс, производителем является фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер» (Венгрия).

Материал и методы

Исследование проведено в период с сентября 2018 по май 2019 г. в центральном регионе РФ в климатических условиях осеннего, зимнего и весеннего сезонов, характеризовавшихся, по данным ФГБУН «ИЗМИРАН им. Н.В. Пушкова» (forecast izmiran.ru), значительной суточной вариативностью температуры воздуха (± 10 – 15°C), влажности (± 40 – 60%), атмосферного давления (± 15 – 20 мм рт. ст.) и содержания кислорода в воздухе (± 10 – 15 мг/л).

В исследование были включены 31 пациент (мужчины и женщины) старше 30 лет, с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, с неконтролируемой АГ 2–3-й степени на фоне комбинированного лечения ИАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) II с БКК. Из исследования были исключены больные с тяжелой коморбидной патологией. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Обследованную группу составили мужчины и женщины старшего и пожилого возрастов с высокими и очень высокими сердечно-сосудистыми рисками, связанными с наличием атеросклеротических кардиоваскулярных заболеваний на фоне длительно существовавшей АГ. У 22 больных ранее не удавалось контролировать АД с помощью комбинированного приема ИАПФ или БРА II с БКК, у 4 больных – ИАПФ с диуретиком. Отдельную группу составили 5 больных, включенных в исследование по причине неудовлетворенности лечением из-за колебаний АД на фоне приема тройного комплекса ИАПФ с БКК и диуретиком. Практически все больные отмечали ухудшение самочувствия и изменения АД при резких переменах погоды.

В целях безопасности больные переводились на прием исследуемой тройной комбинации лизиноприла, индапамида и амлодипина в плановом режиме со стартовой минимальной фиксированной комбинации дозировок 10 мг/1,5 мг/5 мг. В случае недостаточной эффективности лечения сначала увеличивалась доза лизиноприла до 20 мг (20 мг/1,5 мг/5 мг), а в дальнейшем при необходимости дополнительно увеличивалась доза амлодипина до 10 мг (20 мг/1,5 мг/10 мг). Доза индапамида оставалась неизменной.

Таблица 2. Динамика показателей суточного контроля АД и диуреза при лечении больных АГ тройной фиксированной комбинацией лизиноприл 10 мг/индапамид 1,5 мг/амлодипин 5 мг
Table 2. Dynamics of indicators of daily monitoring of blood pressure and diuresis in the treatment of hypertensive patients with a triple fixed combination of lisinopril 10 mg / indapamide 1,5 mg / amlodipine 5 mg

Показатели	Период суток			
	утро	полдень	вечер	ночь
<i>САД, мм рт. ст.</i>				
Исходно	158,1±11,2	156,3±11,7	151,4±12,1	142,9±9,8
Через 1 мес	139,5±11,5*	134,7±10,4*	133,4±11,6*	130,8±8,3*
Через 3 мес	129,2±8,6*	131,6±10,1*	132,0±9,3*	132,4±8,3*
<i>ДАД, мм рт. ст.</i>				
Исходно	96,1±8,6	93,8±7,1	91,6±7,3	87,3±6,4
Через 1 мес	86,4±6,3*	84,8±6,1*	81,2±7,2*	80,2±5,7*
Через 3 мес	82,6±6,1*	83,5±5,9*	84,1±6,7	81,4±5,3*
<i>ЧСС</i>				
Исходно	72,7±5,3	75,1±6,3	73,2±6,5	62,1±4,9
Через 1 мес	74,8±5,1	78,9±5,2	76,7±6,2	64,8±5,4
Через 3 мес	77,4±6,2	73,2±6,3	74,9±6,0	65,6±5,8
<i>Потреблено жидкости, мл</i>				
Исходно	342,4±33,7	495,2±44,4	381,6±31,5	72,5±4,6
Через 1 мес	334,8±36,2	532,4±42,3	412,9±37,1	85,8±7,2
Через 3 мес	367,2±36,7	574,1±41,7	351,5±32,9	59,3±6,5
<i>Выделено мочи, мл</i>				
Исходно	241,4±22,8	315,4±28,2	242,7±25,1	221,5±18,7
Через 1 мес	256,5±27,2	389,7±28,0*	320,8±24,8*	145,7±14,7*
Через 3 мес	286,2±28,3	427,4±27,3*	297,1±21,2	126,7±2,6*
<i>Диурез, %</i>				
Исходно	68,4±6,1	62,8±5,8	63,3±6,7	323,2±14,5
Через 1 мес	72,3±5,8	73,4±7,2*	76,6±7,2*	172,8±11,6*
Через 3 мес	76,2±6,9	74,8±8,4*	83,2±8,3*	210,9±13,1*

Примечание. САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; *достоверное изменение ($p < 0,05$) показателя относительно исходного уровня.
 Note. SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; *statistically significant change ($p < 0,05$) in the indicator relative to the baseline values.

Лечение больных проводилось на протяжении 3 мес с интервалами комплексного контроля через 2 нед, 1 и 3 мес. При визитах всем больным проводилось офисное измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), после 3 мес лечения осуществлялся контроль содержания калия, натрия, глюкозы и холестерина. Эффективность лечения оценивалась по циркадной динамике АД, ЧСС, диуреза (в миллилитрах и процентном соотношении потребленной жидкости и выделенной мочи в физиологическом режиме по требованию), измерявшихся пациентами в виде самоконтроля после соответствующей подготовки, обучения и проверки компетентности [4]. Мониторирование и анализ показателей осуществлялись в 4 функционально выделенных временных интервалах суток: утренний (первые 2 ч с момента пробуждения и адаптации к вертикальным нагрузкам), дневной (5–6 ч дневной активности), вечерний (4–5 ч функциональной релаксации) и ночной (6–8 ч с момента перехода ко сну до утреннего пробуждения). Пациенты не ограничивались частотой измерения АД при условии его не менее 2–3-кратного измерения и получения усредненного результата в каждом временном интервале, за исключением ночного периода, в котором соответствующие измерения могли проводиться лишь в случаях пробуждения по физиологическим потребностям. Результаты исследований заносились в разработанную диагностическую карту с почасовой фиксацией показателей АД и диуреза с возможностью графической регистрации индивидуального соотношения потребления жидкости и выведения мочи.

У больных определялась частота достижения целевого снижения АД <140/90 мм рт. ст., общая переносимость лечения и количество осложнений, связанных с приемом

препарата. В исследовании также был проведен анализ изменения метеопараметров, влиявших на эффективность лечения больных.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного обеспечения Statistica 8.0.

Результаты

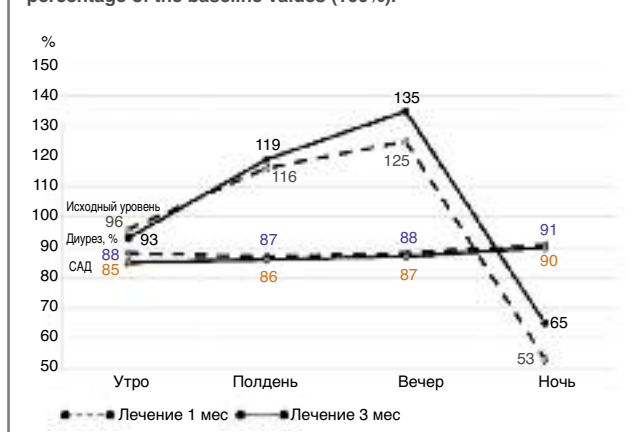
Исходно в группе больных, ранее получавших недостаточную двойную антигипертензивную терапию, отмечалось стойкое повышение АД на фоне сниженного дневного и увеличенного ночного диуреза (табл. 2).

При переводе больных на тройную комбинацию лизиноприл/индапамид/амлодипин с минимальными фиксированными дозами (10 мг/1,5 мг/5 мг) развитие антигипертензивного эффекта начинало происходить уже на следующий день от начала лечения. К контрольному 2-недельному сроку увеличение дозирования комбинации до 20 мг лизиноприла понадобилось 3 больным, одному из которых для достижения целевого эффекта в дальнейшем было необходимо увеличение дозы амлодипина до 10,0 мг.

Стойкий антигипертензивный эффект достигался к первому месяцу лечения и сохранялся на протяжении всего 3-месячного периода. Его особенностью явилась суточная стабильность снижения АД, без большого разброса циркадных, в том числе утренних ортостатических и постпрандиальных колебаний (см. табл. 2). Последний факт особо отмечался больными, у которых ранее АД было нестабильным в связи с частой сменой препаратов при эмпирическом подборе терапии.

Таким образом, в обследованной группе больных с достаточно неблагоприятным прогнозом целевой уровень стой-

Рис. 1. Динамика систолического АД и диуреза (% от потребленной жидкости) в процентном соотношении от исходной величины (100%).
Fig. 1. Dynamics of systolic BP and diuresis (% of fluid intake) as a percentage of the baseline values (100%).



кого снижения АД был достигнут у 27 из 31 (87,1%) больного уже на стартовой комбинации лизиноприл 10,0 мг + индапамид 1,5 мг + амлодипин 5,0 мг; у 3 (9,7%) больных понадобилось дополнительное увеличение лизиноприла до 20 мг и лишь у 1 (3,2%) больного возникла необходимость применения максимальной комбинации с дозой амлодипина 10,0 мг. Проведенное исследование убедительно продемонстрировало простоту «титрования» лечебного эффекта за счет сокращения фиксированных вариантов и применения более универсальных дозировок.

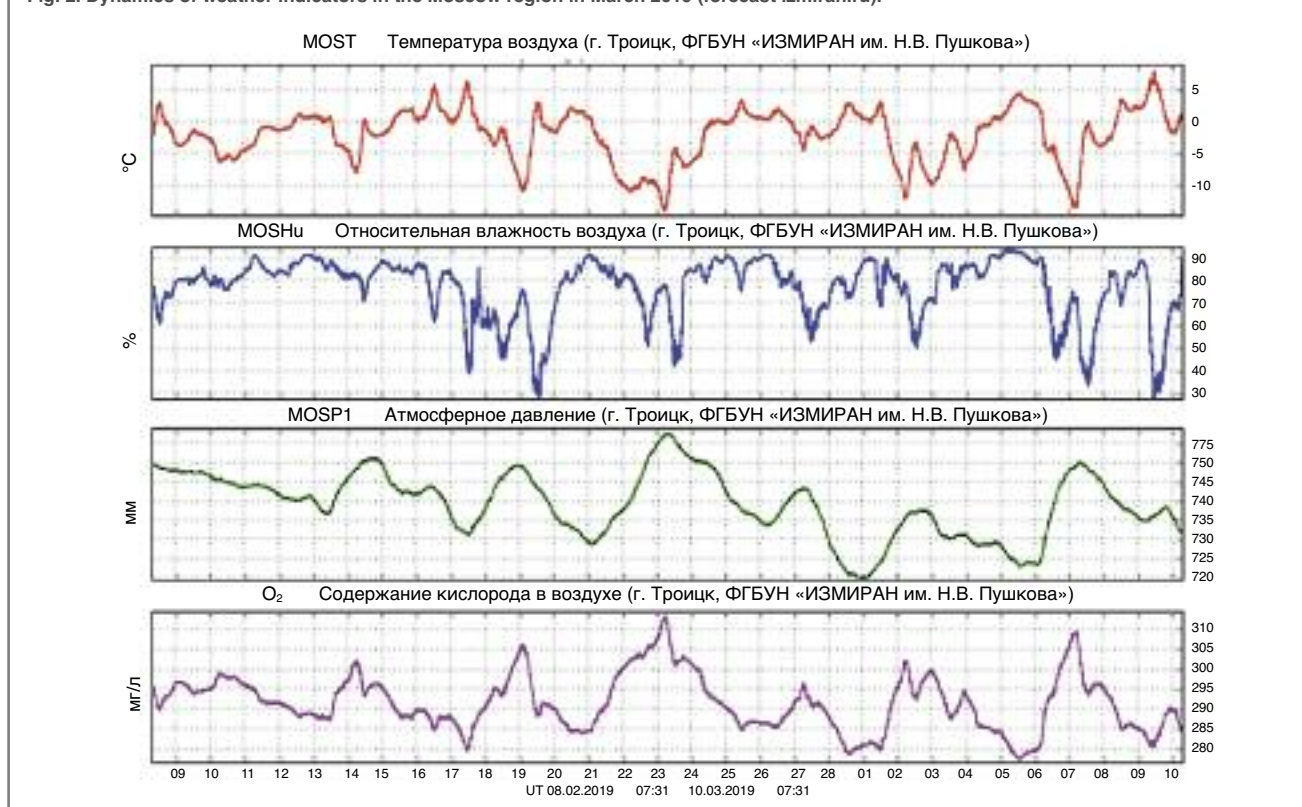
Важную роль в развитии стабильности действия исследуемой комбинации сыграла пролонгированная форма индапамида, на что указывает плавный и стабильный диуретический эффект, приведший к восстановлению дневного и уменьшению ночного диуреза со стойким снижением АД в течение всех суточных периодов (см. табл. 2, рис. 1). Сделанный вывод подтверждается результатами лечения 5 больных, ранее принимавших аналогичную тройную комбинацию препаратов, но с обычной, быстро высвобождающейся формой индапамида. Неудовлетворенность лечением у этих больных была связана со значительными колебаниями АД. При переводе на тройную комбинацию с пролонгированной формой индапамида снижение АД во всех случаях стало стабильным и было положительно оценено пациентами.

В соответствии с протоколом исследования больным было предложено фиксировать и сообщать информацию о неблагоприятных днях с изменениями погодных условий, которые ухудшали их самочувствие и вызвали дополнительные изменения АД. Анализ этого материала показал, что погодные факторы подвержены большой сезонной вариабельности. В качестве примера может служить динамика метеопказателей одного из наиболее нестабильных месяцев весеннего периода, в течение которого проводилось исследование (рис. 2).

На основании полученных данных определены следующие диапазоны колебаний метеопказателей, которые плохо переносились больными и вызвали колебания АД: изменение атмосферного давления более 15–20 мм рт. ст. со скоростью более 0,5 мм рт. ст. в час; изменение температуры воздуха более 10°C со скоростью более 0,5°C в час и изменение содержания кислорода в воздухе более 10 мг/л со скоростью более 0,5 мг/л в час.

На фоне лечения практически все больные, включенные в исследование, отметили улучшение переносимости изменения погодных условий, что проявлялось более чем двукратным снижением случаев фиксации больными дней с метеопатическими реакциями к третьему месяцу лечения. При применении на протяжении 3 мес тройной комбинации лизиноприла с пролонгированной формой индапамида и амлодипином не происходило значимых изменений со стороны ЧСС, содержания калия, натрия, глюкозы и холестерина крови. В целом лечение хорошо переносилось больными, а развивавшиеся побочные эффекты не приводили к его прекращению. В 4 случаях имело место развитие умеренных отеков ног, у 5 больных – небольшой слабости и неинтенсивных головных болей на фоне стабилизации АД. Перечисленные побочные эффекты были нивелированы с помощью рас-

Рис. 2. Динамика метеопказателей в Московском регионе в марте 2019 г. (forecast izmiran.ru).
Fig. 2. Dynamics of weather indicators in the Moscow region in March 2019 (forecast izmiran.ru).



ширения физической активности в виде дозированной ходьбы в аэробном режиме. У 2 больных, получавших усиленный вариант лекарственной комбинации, отмечались редкие эпизоды ортостатической и постприанальной гипотонии, которые были скорректированы с помощью изменения пищевого режима и исключения резких движений при переходе в вертикальное положение.

Обсуждение

Новая фиксированная лекарственная комбинация лизиноприл/индапамид/амлодипин, явившаяся объектом изучения настоящего исследования, прошла эволюционный путь развития на основе детальной клинической оценки действия отдельных препаратов, их двойных раздельных и фиксированных комбинаций, в том числе с различными сочетаниями дозировок. Этот многолетний опыт позволил отобрать наиболее эффективные дозировки лизиноприла (10 и 20 мг) и амлодипина (5 и 10 мг) для их фиксации в тройной комбинации. Удачным оказался инновационный выбор диуретического компонента – индапамида пролонгированного действия, за счет нанесения на матрикс-носитель обеспечивающего замедленное высвобождение и всасывание препарата в кишечнике.

Проведенное исследование показало, что фиксированная комбинация лизиноприл/пролонгированный индапамид/амлодипин обладает эффективным антигипертензивным действием с высокой суточной стабильностью. Это свойство объясняется синергическим взаимодействием компонентов и их фармакокинетическими свойствами, обеспечивающими круглосуточную активность.

Важным свойством новой лекарственной комбинации, которое выгодно отличает ее от имеющихся аналогов, является значительное сокращение количества предлагаемых фиксированных дозировок, что во многом упрощает подбор оптимального лечения. Последнее позволяет применять комбинированную форму препаратов сразу, без необходимости предварительного титрования дозировок препаратов при их раздельном применении, как рекомендуется делать при применении комбинаций с большим выбором вариантов дозирования. Как показало отечественное многоцентровое наблюдательное исследование СИЛА [3], при применении многовариантных фиксированных комбинаций целевой уровень АД достигается в результате использования самых различных вариантов дозирования. В настоящем исследовании терапевтический эффект был достигнут у подавляющего большинства больных (87,1%) на стартовой комбина-

ции лизиноприл 10,0 мг + индапамид 1,5 мг + амлодипин 5,0 мг. Этот результат еще раз подтвердил большую эффективность выбранного соотношения доз лизиноприла и амлодипина, давно использующегося на практике в виде двойной фиксированной комбинации (препарат Экватор®) [4]. Дополнительное применение пролонгированной формы индапамида в дозе 1,5 мг сделало стартовую дозу тройной комбинации еще более универсальной.

Простота приема, эффективность и стабильность действия обеспечили комбинации лизиноприл/индапамид/амлодипин хорошую переносимость и высокую приверженность больных к лечению. Особое удовлетворение у последних вызывало отсутствие на фоне лечения больших колебаний АД, которое ранее имело в связи с проводившимся эмпирическим подбором других антигипертен-

зивных средств. Имевшиеся редкие случаи отека голени и неинтенсивных болей в затылочной области рассматривались как проявление артериовенозного дисбаланса в результате ухудшения венозного оттока в нижних конечностях из-за гиподинамии, в головном мозге – вследствие имевшейся деформирующей дорсопатии. В обеих ситуациях полезным оказалось расширение двигательной активности, приведшей к активизации венозного кровообращения. Настоящее исследование, как и накапливающийся опыт комбинированного применения вазодилататоров, по-разному воздействующих на артериальные и венозные сосуды, все острее поднимает проблему участия нарушения венозного кровообращения в формировании АГ. В этой связи применение комбинации, способной лучше сохранять артериовенозный ба-

ланс за счет уравнивания артериального воздействия амлодипина венозным действием лизиноприла и диуретика индапамида является, несомненно, перспективным.

Особое место в исследовании заняла оценка действия диуретического компонента – комбинации пролонгированной формы индапамида. С помощью метода суточного контроля АД и диуреза [5, 6] у обследованных больных выявлено замедление дневного и активация ночного диуреза. К сожалению, внедрение диуретиков для лечения АГ происходило без оценки диуретической реакции. Немаловажную роль при этом сыграло произошедшее значительное снижение антигипертензивных дозировок, а также сформировавшаяся точка зрения о том, что влияние диуретиков на АД происходит на субдиуретическом уровне. По нашему мнению, это положение подлежит критической переоценке. Наши ранее проведенные исследования диуретиков у больных АГ с помощью суточного мониторирования диуреза и АД показали, что диуретические препараты имеют различные суточные диуретические профили и вызывают разные антигипертензивные реакции [7]. Имеются все основания полагать, что циркадная стабильность комбинации лизиноприл/индапамид/амлодипин в большой мере обеспечена плавным и длительным диуретическим эффектом пролонгированной формы индапамида. На последнее указывает восстановление дневного и снижение ночного диуреза у больных. Необходимо также учесть потенциальное положительное взаимодействие пролонгированного индапамида с амлодипином, обладающим самостоятельным диуретическим эффектом. Последнее подтверждается положительными результатами применения на практике аналогичной по составу двойной фиксированной комбинации.

Приведенные преимущества тройной фиксированной комбинации лизиноприл/индапамид/амлодипин позволяют с большой долей оптимизма рассматривать возможность ее применения в качестве метеопротективного средства, особенно в холодные периоды года с нестабильными погодными условиями, вызывающими сосудистые спастические реакции. Больные, включенные в настоящее исследование, к третьему месяцу лечения стали вдвое реже фиксировать метеонестабильные дни, на которые они реагировали изменением самочувствия и АД. Известно, что адаптация к перемене метеоусловий осуществляется через изменение сосудистого тонуса, изменение объема циркулирующей крови и ряда других механизмов, на большинство из которых оказывают воздействие все компоненты лекарственной комбинации с ведущей антиангиоспастической активностью у амлодипина [8].

Заключение

Новая тройная фиксированная комбинация ИАПФ лизиноприла, с пролонгированным диуретиком индапамидом и БКК амлодипином, созданная фармацевтической компанией «Гедеон Рихтер» (Венгрия) и зарегистрирован-

ная в РФ под названием Эквапресс, является высокоэффективным лекарственным средством для лечения больных АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Фармакокинетические свойства препаратов, составивших лекарственную комбинацию, в том числе пролонгированной формы индапамида, обеспечили высокую циркадную стабильность действия и значительное сокращение предлагаемых вариантов дозирования, что существенно упростило применение препарата на практике без предварительного раздельного титрования компонентов. Лечение препаратом Эквапресс хорошо переносилось пациентами, не приводило к развитию серьезных побочных эффектов, что обеспечивало высокую приверженность лечению со стороны больных.

Конфликт интересов. Ряд соавторов исследования принимали участие в образовательных мероприятиях, спонсированных фармкомпанией «Гедеон Рихтер». Настоящее исследование выполнено без какого-либо участия фармкомпаний в его проведении.

Conflict of interests. Conflict of interest. A number of co-authors of the study took part in educational events sponsored by the pharmaceutical company Gedeon Richter. This study was performed without any involvement of the pharmaceutical company in its conduct.

Литература/References

- 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J 2018; 39 (33): 3021–104.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ). Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–32. [Chazova I.E., Zernakova Yu.V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii (RMOAG). Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–32 (in Russian).]
- Кисляк О.А., Чукаева И.И., Выгодина В.А. Современные рекомендации и реальная клиническая практика: результаты исследования СИЛА. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (2): 166–73. [Kisliak O.A., Chukaeva I.I., Vygodina V.A. Sovremennye rekomendatsii i real'nai klinicheskaia praktika: rezultaty issledovaniia SILA. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2019; 15 (2): 166–73 (in Russian).]
- Савенков М.П., Иванов С.Н., Палкин М.Н. Комбинация лизиноприла с амлодипином в лечении артериальной гипертензии: претензии на лидерство. Consilium Medicum. 2011; 13 (1): 76–9. [Savenkov M.P., Ivanov S.N., Palkin M.N. Kombinatsiia lizinopriila s amlodipinom v lechenii arterial'noi gipertonii: pretenzii na liderstvo. Consilium Medicum. 2011; 13 (1): 76–9 (in Russian).]
- Савенков М.П., Кириченко А.В., Иванов С.Н. и др. Комбинированное мониторирование диуреза и артериального давления у больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Рос. кардиол. журн. 2009; 6: 19–24. [Savenkov M.P., Kirichenko A.V., Ivanov S.N. et al. Kombinirovannoe monitorirovanie diureza i arterial'nogo davleniia u bol'nykh s arterial'noi gipertoniei i serdечноi nedostatochnosti. Ros. kardiolog. zhurn. 2009; 6: 19–24 (in Russian).]
- Зимницкий С.С. В чем заключается наша методика функциональной диагностики почек и что она разрешает? Казан. мед. журн. 1922; 1: 54–62. [Zimnitskii S.S. V chem zakliuchaetsia nasha metodika funktsional'noi diagnostiki pochek i chto ona razreshaet? Kazan. med. zhurn. 1922; 1: 54–62 (in Russian).]
- Савенков М.П., Кириченко А.В., Иванов С.Н. Выбор диуретической терапии при лечении артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (1): 55–7. [Savenkov M.P., Kirichenko A.V., Ivanov S.N. Vybór diureticheskoi terapii pri lechenii arterial'noi gipertonii i serdечноi nedostatochnosti. Kardiiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2009; 8 (1): 55–7 (in Russian).]
- Савенков М.П., Кириченко А.В., Иванов С.Н. и др. Сезонная коррекция антигипертензивной терапии. Consilium Medicum. 2008; 10 (5): 17–20. [Savenkov M.P., Kirichenko A.V., Ivanov S.N. et al. Sezonnaia korektsiia antipertenzivnoi terapii. Consilium Medicum. 2008; 10 (5): 17–20 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Савенков Михаил Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mpsavenkov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1648-8683>

Иванов Сергей Николаевич – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием №1 ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн №2». E-mail: ivanov_sn@hotmail.com

Михайлукова Марина Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mikhailuova@yandex.ru

Палкин Михаил Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mnpalkin@mail.ru

Окунева Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ast-roma@mail.ru

Иванова Светлана Викторовна – канд. мед. наук, зав. геронтологическим отд-нием №2 ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн №2». E-mail: ivanov_sn@hotmail.com

Mikhail P. Savenkov – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mpsavenkov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1648-8683>

Sergei N. Ivanov – Cand. Sci. (Med.), Hospital for War Veterans №2. E-mail: ivanov_sn@hotmail.com

Marina P. Mikhailuova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mikhailuova@yandex.ru

Mikhail N. Palkin – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mnpalkin@mail.ru

Irina N. Okuneva – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ast-roma@mail.ru

Svetlana V. Ivanova – Cand. Sci. (Med.), Hospital for War Veterans №2. E-mail: ivanov_sn@hotmail.com

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: выбор препарата в клинической практике с учетом эффективности и безопасности применения

О.А. Мубаракшина[✉], С.С. Любавская, М.Н. Сомова, Г.А. Батищева

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

[✉]mubarakshina@mail.ru

Аннотация

Цель. Представить данные по основным клинико-фармакологическим параметрам ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Материалы и методы. Проведен обзор отечественных и зарубежных публикаций с использованием основных поисковых систем (PubMed, eLibrary и др.) за период 2000–2019 гг.

Результаты. Приоритетным направлением современной кардиологии являются профилактика и эффективное лечение заболеваний органов кровообращения. Сердечно-сосудистые заболевания на сегодняшний день остаются главной причиной смертности во всем мире. В структуре всех кардиальных патологий первое место занимает артериальная гипертензия (АГ), которая характеризуется тяжелым прогрессирующим течением, приводит к развитию других заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая хроническую сердечную недостаточность и хроническую болезнь почек, а также вызывает сложности в подборе терапии. В обзоре представлены данные по механизму действия и клинико-фармакологическим свойствам ИАПФ – основного класса гипотензивных препаратов, влияющих на основное патогенетическое звено АГ и сердечно-сосудистых осложнений – ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Данная группа препаратов в многочисленных клинических исследованиях продемонстрировала высокую эффективность на разных этапах развития сердечно-сосудистой патологии. В статье представлены краткая характеристика ИАПФ III поколения фозиноприла, а также результаты зарубежных и отечественных исследований, доказывающих его эффективность и безопасность применения у больных АГ, хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек с сопутствующим сахарным диабетом. Основное отличие фозиноприла от других ИАПФ – двойной путь выведения. Это позволяет рекомендовать препарат пациентам с патологией печени и почек, а также лицам пожилого возраста без коррекции режима дозирования и контроля фармакотерапии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фозиноприл.

Для цитирования: Мубаракшина О.А., Любавская С.С., Сомова М.Н., Батищева Г.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: выбор препарата в клинической практике с учетом эффективности и безопасности применения. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 16–19. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190455

Review

Angiotensin-converting enzyme inhibitors: a choice of the drug in clinical practice given the effectiveness and safety of use

Olga A. Mubarakshina[✉], Svetlana S. Liubavskaja, Marina N. Somova, Galina A. Batishcheva

Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

[✉]mubarakshina@mail.ru

Abstract

Aim. To provide data on main clinical and pharmacological parameters of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors).

Materials and methods. A review of national and foreign publications in the main search engines (PubMed, eLibrary, etc.) for the period 2000–2019 was conducted.

Results. Prevention and effective treatment of cardiovascular diseases are a priority area of modern cardiology. Cardiovascular disease remains the leading cause of death worldwide. Arterial hypertension (AH) occupies the leading position among cardiovascular diseases, it is characterized by a severe progressive course, leads to other cardiovascular disorders, including chronic heart failure and chronic kidney disease, and also causes difficulties in the selection of therapy. The review presents data on the mechanism of action and clinical and pharmacological properties of ACE inhibitors, the main class of antihypertensive drugs, that affect the main link of pathogenesis of hypertension and cardiovascular complications, the renin-angiotensin-aldosterone system. This group of drugs has demonstrated a high efficacy at different stages of cardiovascular pathology in numerous clinical studies. The article presents a brief description of third-generation ACE inhibitor fosinopril, as well as the results of foreign and national studies proving its effectiveness and safety in patients with hypertension, chronic heart failure and chronic kidney disease with concomitant diabetes mellitus. The main difference between fosinopril and other ACE inhibitors is the dual route of elimination. This allows us to recommend the drug to patients with liver and kidneys disorders, as well as to elderly people without adjusting the dosage regimen and monitoring pharmacotherapy.

Key words: cardiovascular disease, arterial hypertension, chronic heart failure, chronic kidney disease, angiotensin converting enzyme inhibitors, fosinopril.

For citation: Mubarakshina O.A., Liubavskaja S.S., Somova M.N., Batishcheva G.A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: a choice of the drug in clinical practice given the effectiveness and safety of use. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 16–19. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190455

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – одна из основных причин ранней инвалидизации и преждевременной смерти в большинстве экономически развитых стран мира, включая Российскую Федерацию. Так, по данным Росстата, смертность от ССЗ составляет более 55% от общего числа умерших больных [1].

Одной из самых распространенных патологий среди всех заболеваний сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертензия (АГ), распространенность которой среди взрослого населения России составляет около 40%. По прогнозам экспертов, численность страдающих данной патологией во всем мире к 2025 г. увеличится на 15–20%, достигнув 1,5 млрд человек [2–4].

АГ – ведущий фактор риска развития других заболеваний органов кровообращения, таких как ишемическая болезнь сердца, инсульт, инфаркт миокарда, цереброваскулярные болезни и главным образом хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и хроническая болезнь почек (ХБП) [5].

В РФ диагноз ХСН выставлен 9,5 млн человек (7,28% населения), а ХСН наиболее тяжелой степени (III–IV функционального класса) страдают 2,7 млн человек (2,1% населения). При этом наиболее часто встречающаяся модель пациента с ХСН (около 80%) в разных регионах РФ – это больные, получающие неэффективную терапию [6, 7].

Установлено, что вероятность развития ХБП увеличивается прямо пропорционально уровню систолического и

диастолического артериального давления (АД). В итоге формируется порочный круг: дисбаланс водно-электролитного обмена с явлениями гипергидратации значительно ухудшает симптомы АГ и ХСН, увеличивая частоту сердечно-сосудистых осложнений и риск летальности и, наоборот, увеличение объема циркулирующей крови, снижение сократительной способности миокарда ухудшает функциональное состояние почек [8, 9].

Основным патогенетическим механизмом регуляции АД и причиной формирования АГ, поражения органов-мишеней при сердечно-сосудистой патологии является циркулирующая и тканевая ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Активация РААС приводит к развитию вазоконстрикции, повышению общего периферического сосудистого сопротивления, гипоперфузии тканей, снижению почечного кровотока и, как следствие, к увеличению объема циркулирующей крови с повышением АД. В дальнейшем потенцируется развитие атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, гипертрофии левого желудочка с формированием ишемической болезни сердца, ХСН и ХБП [10, 11].

Учитывая высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к инвалидизации, одной из главных задач системы здравоохранения является своевременная фармакологическая коррекция АГ, отвечающая современным критериям эффективности и безопасности фармакотерапии [11].

Для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, диуретики и β -адреноблокаторы [4, 12, 13]. Однако наиболее патогенетически обусловленной терапией ССЗ является использование групп препаратов, механизм действия которых направлен на подавление активности РААС. Одним из основных классов, блокирующих РААС, остаются ИАПФ.

ИАПФ – группа природных и синтетических химических соединений, применяющихся для снижения АД, терапии и профилактики сердечной и почечной недостаточности [14].

В основе клинически значимых фармакологических эффектов данной группы препаратов лежит свойство предотвращать переход ангиотензина I в ангиотензин II – ключевое звено РААС с мощным вазоконстрикторным действием. Кроме того, ИАПФ снижают секрецию альдостерона и вазопрессина, препятствуют распаду брадикинина, что приводит к релаксации гладкомышечных сосудов.

Важным аспектом действия и влияния ИАПФ на прогноз заболевания являются не только блокада плазменных компонентов РААС (гипотензивный эффект), но и подавление ее активности в органах и тканях: головной мозг, сердце, почки, стенки сосудов (органопротекторные свойства) [15].

ИАПФ характеризуется не только высокой антигипертензивной активностью, но и рядом других свойств, имеющих практическое значение [7]:

- кардиопротективное действие – баланс между потребностью и обеспеченностью миокарда кислородом, уменьшение объема и массы левого желудочка, снижение пред- и постнагрузки на левый желудочек;
- васкулопротективное действие – прямой антиатерогенный эффект, восстановление функции эндотелия, антиагрегационный эффект;
- ренопротективное действие – снижение внутривенной гипертензии, увеличение скорости клубочковой фильтрации, уменьшение протеинурии, увеличение диуреза;
- метаболический эффект – усиление распада липопротеидов низкой плотности и увеличение синтеза липопротеидов высокой плотности, повышение чувствительности рецепторов к инсулину, усиление потребления глюкозы.

Важной особенностью ИАПФ является развитие антипролиферативного эффекта при длительном применении, который за счет уменьшения пролиферации внеклеточно-

го матрикса приводит к снижению гипертрофии мышечного слоя сосудистой стенки и миокарда. Торможение пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов в стенке артерий способствует увеличению их просвета, восстановлению и улучшению эластичности стенки артерий. Таким образом, снижается периферическое сосудистое сопротивление и нормализуется центральная гемодинамика [16].

Отдельно необходимо отметить нефропротективное действие ИАПФ, применение которых не только замедляет прогрессирование нефропатии, но и приводит к регрессу поражения почечной паренхимы. Данный эффект обусловлен как собственно гипотензивным действием, так и блокированием органоповреждающей функции ангиотензина II. Ингибиторы РААС устраняют спазм выносящих сосудов в почечных клубочках, тем самым снижают гиперфильтрацию и протеинурию. В результате нормализуется экскреция белка с мочой, что особенно важно у больных с тяжелым течением АГ в сочетании с сахарным диабетом.

В настоящее время на фармацевтическом рынке зарегистрировано более 10 международных непатентованных наименований препаратов группы ИАПФ, отличающихся друг от друга химической структурой, продолжительностью действия и фармакокинетическими параметрами [17].

В зависимости от химического строения выделяют ИАПФ, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, зифеноприл); карбоксильную группу (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, квинаприл); фосфорильную группу (фозиноприл).

По продолжительности действия ИАПФ делятся на препараты:

- короткого действия, которые назначаются 2–3 раза в сутки (каптоприл);
- средней продолжительности действия, которые принимаются 2 раза в сутки (эналаприл, зифеноприл);
- длительного действия, которые достаточно принимать 1 раз в день (лизиноприл, периндоприл, рамиприл, квинаприл, фозиноприл).

Однако наибольшее практическое значение имеет классификация ИАПФ по фармакокинетическим параметрам: липофильные и гидрофильные препараты. Преимущество липофильных средств состоит в более высокой биодоступности в сравнении с гидрофильными, а степень липофильности оказывает влияние на силу ингибирования тканевого звена РААС, что обеспечивает не только контроль уровня АД, но и защиту органов-мишеней. К высоколипофильным препаратам относят квинаприл, зифеноприл, фозиноприл, в меньшей степени липофильностью обладают эналаприл, рамиприл и периндоприл [18].

Кроме того, эффективность терапии зависит от особенностей биотрансформации. Для клинической практики важна информация о том, является ли препарат активным веществом или пролекарством, которое метаболизируется в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. К активным препаратам относят каптоприл и лизиноприл, остальные ИАПФ – пролекарства.

В связи с наличием достаточно большого количества ИАПФ перед врачом встает вопрос выбора оптимального препарата для конкретного пациента. Современный ИАПФ должен обладать высокой эффективностью, позволяющей достигать целевого уровня АД, возможностью обеспечить нормальное функционирование органов-мишеней (сердце, сосуды, почки), иметь высокий профиль безопасности и удобство применения, что позволит повысить приверженность пациента лечению.

Одним из наиболее изученных в разных клинических ситуациях ИАПФ является препарат III поколения фозиноприл. На сегодняшний день в России зарегистрировано 6 торговых наименований фозиноприла [19].

Фозиноприл – пролекарство, реализующее свое действие через активный метаболит – фозиноприлат, кото-

Основные исследования эффективности и безопасности применения фозиноприла в клинической практике [24, 25, с изменениями] Main studies of fosinopril efficacy and safety in clinical practice [24, 25]			
Исследование	Год публикации исследования	Цель	Результат
FOPS	1997	Безопасность у пациентов старше 60 лет	Целевой уровень АД достигнут у 80% пациентов, частота побочных эффектов составила 6,4%
FLIGHT	1998	Антигипертензивная активность	Целевой уровень АД достигнут у 79,8% пациентов; эффективность не зависит от возрастно-половых особенностей и массы тела больных
PHYLLIS	2004	Влияние на атеросклероз	Фозиноприл тормозит развитие и прогрессирование атеросклероза сонных артерий
PREVEND-IT	2004	Эффективность у пациентов с АГ и микроальбуминурией	Фозиноприл предотвращает прогрессирование микроальбуминурии и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений
ESPIRAL	2001	Нефропротективный эффект	Снижение протеинурии отмечено у 57% больных; потребность в проведении гемодиализа снизилась на 53%
FACET	2002	Эффективность и безопасность при сочетании АГ и сахарного диабета	Фозиноприл эффективно уменьшает сердечно-сосудистый риск, оказывает выраженный нефропротективный эффект
FEST	1995	Эффективность при ХСН	Достоверное снижение функционального класса ХСН, снижение потребности в назначении диуретиков
ФЛАГ	2001	Антигипертензивная активность и безопасность	Целевой уровень АД был достигнут у 62,1%; частота побочных эффектов составила 8,3%
ФАГОТ	2002	Эффективность лечения осложненной АГ, фармакоэкономическая оценка	Целевой уровень АД был достигнут у 67,8%; препарат характеризуется простотой приема, доступностью и экономичностью
ФАСОН	2003	Эффективность при ХСН и АГ, фармакоэкономическая оценка	Достоверное снижение уровня систолического и диастолического АД, снижение затрат на лечение на 54%
Исследование C. Martiniuc, A. Braniste, T. Braniste	2012	Влияние на давление в легочной артерии	Снижение среднего и систолического давления в легочной артерии

рый имеет достаточно высокую связь с белками плазмы крови, составляющую приблизительно 98%. Препарат обладает высокой липофильностью с индексом 2,0 ЕД (для сравнения – у эналаприлата 0,108 ЕД). Высокая липофильность позволяет действующему веществу подавлять активность РААС не только в плазме, но и тканях, создавая высокие концентрации в органах-мишенях (головной мозг, сердце, легкие, почки, надпочечники).

Антигипертензивный эффект фозиноприла развивается в течение 1 ч, достигая максимума через 2–6 ч, и сохраняется 24 ч. В связи с этим прием препарата 1 раз в сутки обеспечивает 24-часовой контроль АД и предотвращает его подъем в утренние часы [19].

Период полувыведения у здоровых лиц составляет приблизительно 11,5 ч, при ХСН – 14 ч, при умеренном нарушении функции почек увеличивается до 15–32 ч. Несмотря на удлинение времени выведения, значимой кумуляции препарата не происходит [17, 19].

Достоинством фозиноприла является экскреция из организма как печенью, так и почками в соотношении 1:1. При этом участие обоих путей выведения практически одинаково сбалансировано. В случае снижения почечной фильтрации пропорционально увеличивается выведение препарата с желчью, и, наоборот, при нарушении функции печени повышается почечная экскреция [20, 21]. Так, при циррозе печени выведение с мочой фозиноприла возрастает почти в 2 раза по сравнению со здоровыми лицами, а у пациентов с почечной недостаточностью в 2–3 раза увеличивается выведение с желчью. Даже при скорости клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин концентрация фозиноприла не повышается. В связи с уникальным свойством двойного взаимокомпенсированного пути выведения, отличающего фозиноприл от других представителей ИАПФ, отсутствует необходимость проводить дополнительную коррекцию режима дозирования препарата и

оценивать функцию печени и почек на фоне длительного лечения [22].

Несмотря на то, что, согласно официальной инструкции по медицинскому использованию, фозиноприл имеет только два показания к применению – АГ и ХСН, способность к экскреции из организма печенью и почками делает его препаратом выбора в разных клинических ситуациях: тяжелое течение АГ и ХСН, сопутствующий сахарный диабет, ХБП, заболевания печени, а также возраст старше 65 лет, поскольку не отмечено изменений фармакокинетики по сравнению с лицами молодого возраста [19, 23].

За последние 10 лет проведено достаточное количество исследований, доказывающих высокую эффективность и безопасность фозиноприла при АГ (FISH, FLIGHT, FOPS, PREVEND-IT, ФЛАГ, ФАГОТ), ХСН (FEST, ФАСОН, сравнительное исследование с эналаприлом, исследование без применения аминогликозидов), сахарным диабетом (FACET), ХБП (ESPIRAL), после перенесенного инфаркта миокарда (FAMIS), при атеросклерозе сонных артерий (PHYLLIS).

Краткий обзор основных, наиболее значимых исследований представлен в таблице.

Важным отличием фозиноприла от других ИАПФ являются высокий профиль безопасности и хорошая переносимость. В плацебо-контролируемых исследованиях частота нежелательных побочных реакций у больных II–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации при применении фозиноприла и плацебо практически не отличалась. Основной, наиболее часто встречающийся побочный эффект ИАПФ – кашель, связанный с накоплением в организме брадикинина в легочной ткани при использовании фозиноприла, – регистрировался крайне редко [26]. Причем есть данные, что кашель, возникающий на фоне приема других ИАПФ, становится менее интенсивным или полностью исчезает при переходе на фозиноприл [6].

На фоне приема фозиноприла не развивается эффекта «гипотонии первой дозы», что делает его препаратом выбора у больных с ХСН, дополнительно получающих диуретики.

Препарат не оказывает существенного влияния на уровень альдостерона, поэтому реже возникает такой нежелательный побочный эффект, как гиперкалиемия [21].

Таким образом, в лечении кардиальной патологии и профилактики возможных осложнений необходимо отдавать предпочтение классу препаратов с патогенетическим механизмом действия. Среди основных групп гипотензивных лекарственных средств, влияющих на основные звенья патогенеза ССЗ и имеющих высокую доказательную базу, можно выделить ИАПФ. Благодаря уникальным клинко-фармакологическим свойствам одним из наиболее эффективных и безопасных блокаторов РААС является фозиноприл, обладающий не только высокой антигипертензивной эффективностью, но и органопротективными свойствами, что позволяет его применять у пациентов с коморбидной патологией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Демографический ежегодник России. 2013. http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm [Demograficheskii ezhegodnik Rossii. 2013. http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm (in Russian).]
2. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123 (8): 933–44.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
4. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. [Chazova I.E., Zernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian).]
5. Толордова Г.А., Аринина Е.Е., Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства фозиноприл у больных с артериальной гипертензией. Фармакоэкономика. Теория и практика. 2016; 1: 70–8. [Tolordova G.A., Arinina E.E., Kulikov A.Yu. Farmakoeconomicheskii analiz lekarstvennogo sredstva fozinopril u bol'nykh s arterial'noi gipertenziiei. *Farmakoeconomika. Teoriya i praktika*. 2016; 1: 70–8 (in Russian).]
6. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (8): 768–77.
7. Гороховская Г.Н., Скотников А.С., Юн В.Л. Коморбидный больной артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек: роль фозиноприла. Мед. совет. 2018; 5: 15–9. [Gorokhovskaya G.N., Skotnikov A.S., Yun V.L. Komorbidnyi bol'noi arterial'noi gipertenziiei, khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti i khronicheskoi bolezniu pochek: rol' fozinoprila. *Med. sovet*. 2018; 5: 15–9 (in Russian).]
8. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardioresenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008; 34: 957–62.
9. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 47: 987–96.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мубаракшина Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: mubarakshina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6799-6322>

Любавская Светлана Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: ya.lanalub@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3705-4243>

Сомова Марина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: somova_marina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6511-4098>

Батищева Галина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: bat13@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

10. Остроумова О.Д., Максимов М.Л. Место ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении артериальной гипертензии у различных групп пациентов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 7: 90–6. [Ostroumova O.D., Maksimov M.L. Mesto ingibitorov angiotenzin-prevrashchaiushchego fermenta v lechenii arterial'noi gipertonii u razlichnykh grupp patsientov. *Kardiovaskuliarnaia terapiya i profilaktika*. 2010; 7: 90–6 (in Russian).]
11. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
12. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 28–36.
13. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–67.
14. Агабабян И.Р., Тошазаров Ш.М., Сафарова Ф.Ф. и др. Эффективность комбинированного применения ингибиторов АПФ в лечении хронической сердечной недостаточности. Вопросы науки и образования. 2019; 6 (52): 59–61. [Agababian I.R., Toshazarov Sh.M., Safarova F.F. i dr. Effektivnost' kombinirovannogo primeneniya ingibitorov APF v lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *Voprosy nauki i obrazovaniya*. 2019; 6 (52): 59–61 (in Russian).]
15. Wenzel UO, Bode M, Köhl J et al. A pathogenic role of complement in arterial hypertension and hypertensive end organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017; 312 (3): H349–H354.
16. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. [Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertyi peresmotr). *Systemic Hypertension*. 2010; 7 (3): 5–26 (in Russian).]
17. Верткин А.Л. Фозиноприл – ингибитор АПФ с особыми свойствами. РМЖ. Кардиология. 2013; 36: 1831–5. [Vertkin A.L. Fozinopril – ingibitor APF s osobymi svoistvami. *RMZh. Kardiologiya*. 2013; 36: 1831–5 (in Russian).]
18. Стрюк Р.И. Эффективность и безопасность фозиноприла в клинической практике. Consilium Medicum. 2015; 17 (1): 18–21. [Stryuk R.I. Efficacy and safety in clinical practice fosinopril. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (1): 18–21 (in Russian).]
19. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (in Russian).]
20. Отрохова Е.В. Фозиноприл в лечении и профилактике хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией: проблема оптимального выбора ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Фарматека. 2006; 20: 28–32. [Otrokhova E.V. Fozinopril v lechenii i profilaktike khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bol'nykh arterial'noi gipertenziiei: problema optimal'nogo vybora ingibitora angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta. *Farmateka*. 2006; 20: 28–32 (in Russian).]
21. Geluk CA, Asselbergs FW, Hillege HL et al. Impact of statins in microalbuminuric subjects with the metabolic syndrome: a substudy of the PREVENT Intervention Trial. *Eur Heart J* 2005; 26 (13): 1314–20.
22. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11000 Participants from 42 Trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
23. Болезни сердца: руководство для врачей. Под ред. Р.Г.Оганова, И.Г.Фоминной. М.: Литтл-ра, 2006. [Heart disease: a guide for doctors. Ed. R.G.Organova, I.G. Fomina. Moscow: Littler, 2006. (in Russian).]
24. Барышников Г.А. Роль фозиноприла в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Мед. совет. 2015; 12: 28–33. [Baryshnikov G.A. Rol' fozinoprila v lechenii i profilaktike serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Med. sovet*. 2015; 12: 28–33 (in Russian).]
25. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении кардиоренального синдрома. Эффективная фармакотерапия. 2011; 12: 28–33. [Tereshchenko S.N., Zhiron I.V. Mesto ingibitorov angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta v lechenii kardiorenalnogo sindroma. *Effektivnaia farmakoterapiya*. 2011; 12: 28–33 (in Russian).]
26. Zhou KL, Pan DQ, Lou YY et al. Intermolecular interaction of fosinopril with bovine serum albumin (BSA): The multi-spectroscopic and computational investigation. *J Mol Recognit* 2018; 31 (8): e2716.

Olga A. Mubarakshina – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: mubarakshina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6799-6322>

Svetlana S. Liubavskaya – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: ya.lanalub@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3705-4243>

Maina N. Somova – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: somova_marina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6511-4098>

Galina A. Batishcheva – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: bat13@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

Стабильная ишемическая болезнь сердца. На пороге пересмотра тактики ведения и классификации – мы ждем перемен. Разбор клинических случаев

Т.В. Адашева^{✉1}, Е.И. Саморукова¹, Л.Б. Ахмедярова², Д.В. Одинцова²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Больница Центросоюза Российской Федерации, Москва, Россия

[✉]adashtv@mail.ru

Аннотация

В статье обсуждаются планирующиеся изменения в подходах к классификации и терапии стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). Приводятся последние экспертные консенсусы, метаанализы, обосновывающие основные положения персонализации симптоматической терапии стабильной стенокардии с выбором антиангинальных лекарственных средств в зависимости от клинического и патофизиологического фенотипов больного. Обсуждается патофизиология влияния сердечного ритма на миокардиальную ишемию и контрактильность. Увеличение частоты сердечных сокращений приводит к уменьшению продолжительности диастолы и редукции коллатерального кровотока в условиях обструктивного поражения коронарного русла. Анализируются механизмы взаимодействия между миокардиальной ишемией и контрактильной функцией – формирование преходящей контрактильной дисфункции, затем гибернированного миокарда и при повторяющихся эпизодах ишемии – гибель кардиомиоцитов и развитие непреходящей контрактильной дисфункции. Описываются клинические случаи модификации терапии стабильной ИБС в зависимости от клинического фенотипа пациента: стабильная ИБС с гиперактивацией симпатической нервной системы и декомпенсация сердечной недостаточности у пациента с ИБС при неадекватном контроле ритма. Обсуждается современная тактика терапии для контроля ритма (β-адреноблокаторы, ингибитор if-каналов ивабрадин, антагонисты кальция) и использование фиксированных комбинаций (β-адреноблокатор + ингибитор if-каналов).

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, антиангинальные препараты, фиксированные комбинации, персонализация фармакотерапии.

Для цитирования: Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Ахмедярова Л.Б., Одинцова Д.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца. На пороге пересмотра тактики ведения и классификации – мы ждем перемен. Разбор клинических случаев. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 20–26. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190545

Best Practice

Stable ischemic heart disease. A revision of management and classification. We are waiting for changes. Clinical cases

Tatiana V. Adasheva^{✉1}, Elena I. Samorukova¹, Leili B. Akhmedyarova², Dina V. Odintsova²

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Centrosoyuz Hospital, Moscow, Russia

[✉]adashtv@mail.ru

Abstract

The article discusses the main principles of approaching the personalization of stable angina symptomatic therapy with a rationale for the choice of antianginal medications depending on clinical and pathophysiological phenotypes of the patient. This article summarizes the determinants and control of coronary blood flow and heart rate influence. Increased heart rate reduces the duration of diastole and thus coronary blood flow when metabolic vasodilation is no longer able to increase coronary blood flow. Increased heart rate also reduces the collateral blood flow. Association myocardial ischemia and myocardial contractile function is analyzed: reversible ischemic contractile dysfunction, myocardial hibernation, irreversible loss of regional contractile function. The clinical cases and the treatment modification according clinical phenotypes of the patient (stable ischemic heart disease with sympathetic activation and stable ischemic heart disease with heart failure decompensation) are discussed. Aspects of monotherapy and combined therapy for heart rate control and use of fixed combinations of antianginal medications are presented.

Key words: stable ischemic heart disease, antianginal medications, fixed combinations, pharmacotherapy personalization.

For citation: Adasheva T.V., Samorukova E.I., Akhmedyarova L.B., Odintsova D.V. Stable ischemic heart disease. A revision of management and classification. We are waiting for changes. Clinical cases. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 20–26. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190545

Мы подошли к рубежу понимания несовершенства настоящей классификации и терапевтических стратегий при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). И если наши представления о стратегиях у пациентов с острым коронарным синдромом постоянно претерпевают изменения, регулярно обновляются диагностические критерии, классификации, терапевтические подходы, то в тактике ведения стабильной ИБС наметилась определенная стагнация, рекомендации не обновлялись с 2013 г. и на данный момент не удовлетворяют клиницистов по всем параметрам [1]. В 2017 г. был опубликован экспертный консенсусный документ, обосновывающий изменения тактики назначения лекарственных препаратов для лечения стабильной ИБС – «бриллиантовый» подход к персонализированному лечению стенокардии. В этом экспертном документе предлагается дифференцированно назначать и комбинировать препараты в зависимости от патофизиологического фено-

типа (обструктивный атеросклероз, спазм коронарных артерий, микрососудистая дисфункция) и клинического фенотипа (артериальная гипертензия – АГ, фибрилляция предсердий, высокая частота сердечных сокращений – ЧСС, митральная регургитация, сердечная недостаточность, гипотония и т.д.) [2]. В связи с этим, по мнению авторов консенсуса, целесообразно подойти к выбору первого препарата для лечения стенокардии с учетом преобладающих патофизиологических механизмов и коморбидных состояний. В 2018 г. опубликован систематический обзор, охватывающий 50 лет лекарственной терапии стабильной ИБС [3]. Выводы этого анализа, к сожалению, оказались неутешительными. Известно, что, согласно руководствам, препараты для купирования симптомов стенокардии разделяются на препараты 1-й линии (β-адреноблокаторы – β-АБ, антагонисты кальция и нитраты короткого действия, применяемые при необходимости) и 2-й линии (нитраты

Рис. 1. Клинический случай 1. Пациент М., 72 года. Синусовая тахикардия, ЧСС – 100 уд/мин. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. Регресс R в левых грудных отведениях.
Fig. 1. Clinical case 1. Patient M., 72 years old. Sinus tachycardia, HR – 100 beats/min. Complete left bundle branch block. R-wave regression in the left chest leads.

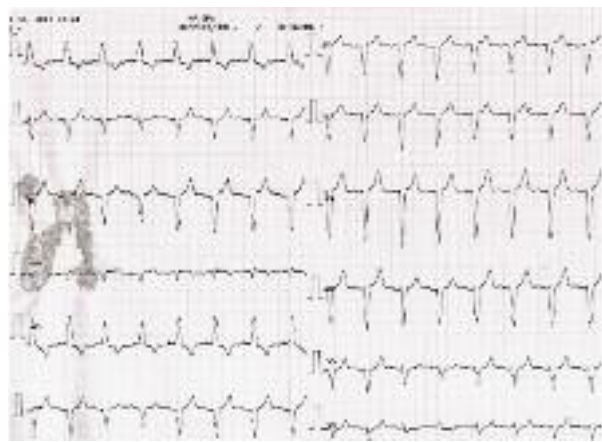


Рис. 2. Механизмы прогрессирования коронарной и миокардиальной недостаточности при декомпенсации ХСН.
Fig. 2. The mechanisms of progression of coronary and myocardial insufficiency in CHF.



длительного действия, никорандил, ивабрадин, триметазидин и ранолазин), при этом препараты 2-й линии рекомендуется оставлять в резерве для пациентов с противопоказаниями к препаратам 1-й линии, их непереносимостью или сохранением симптомов на фоне их применения [3]. Опубликованный систематический анализ продемонстрировал крайнюю недостаточность данных и бездоказательность применяемых стратегий. Заключение: ни один антиангинальный препарат не лучше другого, не обосновано разделение препаратов на средства первого и второго ряда. Эквивалентность продемонстрирована лишь для β -АБ, антагонистов кальция (амлодипин, нифедипин) и ингибитора I_f -каналов (ивабрадин). Вывод однозначен – на данный момент отсутствуют доказательства и обоснование разделения препаратов на средства 1 и 2-й линии при лечении стенокардии. Этот диссонанс приобретает особую актуальность с точки зрения большой распространенности стабильных форм ИБС и их вклада в заболеваемость и смертность [4].

В этой статье мы рассмотрим патофизиологию влияния сердечного ритма на миокардиальную ишемию и контрактильность, разберем клинические примеры индивидуализации антиангинальной терапии с учетом влияния на ЧСС.

Клинический пример 1

Пациент М, 72 лет, поступил в отделение неотложной кардиологии с жалобами на малопродуктивный кашель в течение недели и значительное усиление одышки.

Анамнез: гипертоническая болезнь более 20 лет. ИБС. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) при остром инфаркте миокарда 7 лет назад. Одышка при физической нагрузке в течение года.

Сопутствующие заболевания: ожирение.

Терапия при поступлении: ацетилсалициловая кислота (АСК) – 100 мг в день, периндоприл – 10 мг в день; аторвастатин – 20 мг в день, бисопролол – 2,5 мг утром.

Объективные данные при поступлении: состояние средней тяжести, положение ортопноэ. SpO_2 – 80%. Температура – 35,9°C. Отеки стоп, нижней трети голени. В легких дыхание везикулярное, мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах. Частота дыхания – 36 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС – 120 уд/мин. Артериальное давление (АД) – 135/95 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

Лабораторные данные: гемоглобин – 135 г/л, лейкоциты – $10,2 \times 10^9$ /л, креатинин – 195 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD – 36 мл/мин, натрий – 129 ммоль/л, калий 4,1 – ммоль/л, С-реактивный белок – 1,5 мг/л, тропонин I – 5 нг/л, мозговой натрийуретический гормон (NT-proBNP) – 3672 пг/мл, креатинкиназа МВ – 12 Ед.

Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый. ЧСС – 92 уд/мин. Полная блокада левой ножки пучка Гиса (рис. 1).

Эхокардиография: дилатация левых камер сердца, фракция выброса (ФВ) 36%, митральная регургитация 2-й степени. Незначительная легочная гипертензия. Таким образом, имела место среднетяжелая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) с умеренной митральной регургитацией.

В данном случае госпитализация была связана с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН). Во время каждой госпитализации по поводу декомпенсации ХСН имеет место миокардиальное и почечное повреждение, способствующее прогрессированию левожелудочковой и почечной дисфункции (нисходящая спираль) даже при отсутствии явных ишемических событий (рис. 2).

Лечение в стационаре: проведена терапия декомпенсации сердечной недостаточности, достигнута положительная динамика в виде уменьшения признаков застоя по малому и большому кругам кровообращения: регрессировала одышка, купирован отечный синдром, увеличилась толерантность к физической нагрузке. Купированы признаки острого почечного повреждения.

Лабораторные данные при выписке: гемоглобин – 130 г/л, лейкоциты – $8,4 \times 10^9$ /л, креатинин – 131 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD – 52 мл/мин, натрий – 135 ммоль/л, калий 4,6 ммоль/л, С-реактивный белок – 1,2 мг/л, тропонин I – 3 нг/л, NT-proBNP – 662 пг/мл, креатинкиназа МВ – 18 Ед.

Критерии выписки: гемодинамически стабилен, коррекция гипervолемии (эуволемический статус), стабильная функция почек как минимум за 24 ч до выписки.

На момент выписки ХСН соответствовала II функциональному классу по NYHA, АД – 100/60 мм рт. ст., ЧСС – 86 уд/мин.

Терапия: АСК – 100 мг в день, периндоприл – 5 мг в день, аторвастатин – 20 мг в день, бисопролол – 2,5 мг утром, спиронолактон – 25 мг утром, фуросемид – 40 мг утром.

Коррекция терапии: уменьшена доза ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в связи с гипотонией, назначена комбинированная терапия диуретиками.

Диагноз: ИБС. Острый инфаркт миокарда, ЧКВ ПМЖВ в 2012 г. Гипертоническая болезнь III стадии, АГ 2-й степени, риск 4-й. ХСН IIБ стадии, IV функциональный класс по NYHA, в динамике – II. Острое почечное повреждение

на фоне хронической болезни почек (ХБП) 3А. Ожирение I стадии.

Визит через 2 нед после выписки: эуволемический статус, АД – 100/70 мм рт. ст., ЧСС – 88 уд/мин.

Зачем нужен ранний визит после выписки?

- Высокая частота регоспитализаций в течение 30 дней, особенно у пациентов, поступающих с декомпенсацией сердечной недостаточности.
- Смертность особенно высока в ранней фазе после госпитализации.
- Ранний визит после выписки улучшает исходы.

Известно, что повышенная ЧСС при выписке – фактор риска ранней повторной госпитализации [5]. Произведена коррекция терапии на визите: добавлен ивабрадин (Кораксан®) в дозе 5 мг 2 раза в день. Контрольный визит через 4 нед: эуволемический статус, ЧСС – 76 уд/мин, АД – 105/70 мм рт. ст. Увеличена доза ивабрадина до 7,5 мг 2 раза. Контрольный визит через 6 нед: эуволемический статус; ЧСС – 62 уд/мин; АД – 105/70 мм рт. ст., отменен фуросемид. Контрольный визит через 6 мес: АД – 120/70 мм рт. ст., ЧСС – 60 уд/мин, тест 6-минутной ходьбы – 410 м, ФВЛЖ – 42%, нет побочных эффектов, нет признаков декомпенсации ХСН.

Таким образом, на фоне 6-месячной терапии Кораксаном в сочетании с β -АБ и классической терапией ХСН со сниженной ФВЛЖ достигнута целевая ЧСС, скорректирована гипотония, отмечено увеличение ФВЛЖ. Главный итог терапии – увеличение толерантности к физической нагрузке, отсутствие прогрессирования ХСН.

Выводы по клиническому случаю:

- Эффект ивабрадина показан среди пациентов всех возрастов. Хорошая безопасность и переносимость препарата особенно важна у пожилых пациентов с ХСН.
- Эффективность и безопасность ивабрадина не зависят от АД. Препарат может быть полезен при ведении пациентов с ХСН с низким АД и высокой ЧСС.
- Препарат безопасен у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса, эффекты лечения одинаковые.
- Эффекты и безопасность ивабрадина одинаковые у пациентов с ХБП и без.
- Ивабрадин безопасно и значительно снижает ЧСС и улучшает вариабельность у пациентов со сниженной ФВЛЖ без индуцирования значимой брадикардии, желудочковых и наджелудочковых аритмий.

Патофизиология влияния сердечного ритма на миокардиальную ишемию и контрактильность

Любой острый стресс, вызванный эмоциями, болью, а также физическая нагрузка ассоциированы с симпатической активацией, которая приводит к увеличению ЧСС, сократимости миокарда (миокардиальной инотропии) и к повышению расхода миокардом кислорода. Однако одновременно высокая ЧСС снижает продолжительность диастолы и таким образом увеличивается продолжительность редукции коронарного кровотока, который осуществляется исключительно во время этой фазы сердечного цикла [6]. В случае нормальной коронарной циркуляции с интактным коронарным вазодилататорным резервом метаболическая вазодилатация превалирует над снижением продолжительности диастолы из-за тахикардии, и расход миокардом кислорода адекватно уравнивается пропорциональным увеличением коронарного кровотока [7]. При наличии стеноза, когда ЧСС растет и метаболические вазодилататоры больше не могут увеличивать коронарный кровоток, снижение продолжительности диастолы преобладает и коронарная перфузия снижается [6].

При ИБС участки миокарда с более или менее интактной коронарной циркуляцией сосуществуют с соседними регионами, которые кровоснабжаются коронарными артериями со значимым атеросклерозом. Эти соседние регио-

Рис. 3. Влияние β -АБ и ивабрадина на гемодинамические параметры.

Fig. 3. The effect of beta-blocker and ivabradine on hemodynamic parameters.

Показатель	β -блокатор	Ивабрадин
ЧСС	↓	↓
Ударный объем	↓	↑
Сердечный выброс	↓	↔
АД	↓	↔

ны часто связаны коллатеральными, через которые кровоток шунтируется с нормально перфузируемых регионов к постстенотическим участкам миокарда [8]. В такой обстановке нормально перфузируемые участки миокарда все же получают пользу от превалирующей метаболической вазодилатации при увеличении ЧСС. Напротив, постстенотические участки миокарда имеют обедненный вазодилататорный резерв и полностью уязвимы к эффектам укорочения диастолы. Таким образом, во время тахикардии кровоток в постстенотических участках уменьшен из-за редукции продолжительности диастолы и за счет снижения коллатерального кровотока, так как метаболическая вазодилатация в донорских участках и увеличение коронарного сопротивления в участках-реципиентах действуют одновременно и снижают градиент давления для коллатерального кровотока [9, 10].

В нормально кровоснабжаемом миокарде кровоток следует за функцией, метаболическая вазодилатация увеличивает коронарную перфузию адекватно метаболическим потребностям увеличения контрактильной функции. В противовес этому в ишемизированном миокарде функция следует за кровотоком, в котором контрактильная функция сохраняется до такой степени, до которой позволяет фактический миокардиальный кровоток. Таким образом, имеет место пропорциональное и сопоставимое уменьшение и в региональном миокардиальном кровотоке, и в региональной контрактильности в ишемизированном миокарде, и это отражено в линейной взаимосвязи между коронарным кровотоком и контрактильностью [7, 11].

Продолжительность ишемической контрактильной дисфункции очень важна, и даже преходящая ишемическая контрактильная дисфункция систематически пролонгируется во время реперфузии. Эта дисфункция восстанавливается полностью, но медленно формируя феномен «оглушенного» миокарда. Эпизоды оглушения могут повторяться, аккумулироваться, так что развивается персистирующее состояние контрактильной дисфункции в постстенотических участках, т.е. гибернированный миокард. Позже повторяющиеся эпизоды миокардиальной ишемии приводят к тому, что определенное количество кардиомиоцитов теряет свою жизнеспособность и формируется непреходящая потеря контрактильной функции.

Для разрыва этого патогенетического круга (нарушения перфузии ↔ нарушение контрактильности) используются препараты, влияющие на ЧСС и структуру сердечного цикла [12].

Ивабрадин – хороший пример клинического влияния на вышеупомянутые механизмы, такие как уменьшение ЧСС без влияния на контрактильность и тонус коронарных сосудов в противовес β -АБ. Ивабрадин вследствие этого редуцирует потребность миокарда в кислороде и увеличивает продолжительность диастолы [13]. В ишемизированном миокарде региональный кровоток может быть увеличен в результате комбинации ряда факторов – увеличения про-

должительности диастолы и улучшения шунтирующего градиента давления для коллатерального кровотока с последующим позитивным влиянием на контрактильную функцию миокарда [14–16]. Ивабрадин улучшает региональную контрактильную функцию параллельно с увеличением регионального миокардиального кровотока. Ивабрадин также ослабляет оглушение миокарда [14, 17, 18]. В дополнении к его положительным эффектам на ЧСС, ивабрадин уменьшает образование митохондриальных реактивных форм кислорода [19], уменьшает размер инфаркта миокарда [15], уменьшает постинфарктное ремоделирование [20].

Увеличение продолжительности диастолы без влияния на инотропную функцию и тонус коронарных сосудов – это простой эффективный путь улучшения миокардиальной перфузии и контрактильности [12]. Ранняя комбинация высокоселективных β -АБ и ивабрадина патофизиологически оправдана с точки зрения различных эффектов этих препаратов на разные фазы сердечного цикла (рис. 3), что и продемонстрировано в описанном клиническом случае.

В исследовании BEAUTIFUL было показано, что ивабрадин у больных со стабильной ИБС с ФВЛЖ < 40% при назначении в качестве дополнения к стандартной классической схеме терапии (АСК, статины, β -АБ, ИАПФ/сартаны) способствует снижению риска сердечно-сосудистых событий [21]. Наилучшие положительные результаты были получены у больных с исходной ЧСС > 70 уд/мин и у пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии [22]. Эффективность и безопасность комбинации атенолола и ивабрадина, применяемой для лечения больных со стабильной ИБС, была показана в исследовании ASSOCIATE [23]. Группы наблюдения – атенолол и комбинация атенолола с ивабрадином, продолжительность терапии 4 мес. Результат лечения оценивался с помощью нагрузочной пробы. В группе комбинированной антиангинальной терапии по сравнению с монотерапией атенололом наблюдалось достоверно более выраженное увеличение общей продолжительности нагрузки, времени до появления лимитирующей стенокардии, времени до развития приступа стенокардии и времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм (по всем показателям – $p < 0,001$). J. Tardif и соавт. при проведении дополнительного анализа данных исследования ASSOCIATE показали, что добавление ивабрадина к атенололу приводило к достоверному улучшению переносимости физической нагрузки у пациентов с исходной ЧСС как более, так и менее 65 уд/мин [24]. В группе пациентов со стабильной стенокардией и умеренной ЛЖ-дисфункцией комбинация ивабрадина и биспролола, в сравнении с удвоением дозы биспролола, при равном снижении ЧСС обеспечивает более выраженное достоверное улучшение переносимости физической нагрузки, по данным тредмил-теста и теста 6-минутной ходьбы [25].

Клинический пример 2

Больная С., 48 лет, обратилась в клинику с жалобами на пекущие, тянущие боли за грудиной (иногда иррадиирующие в нижнюю челюсть и левое плечо), сопровождающиеся одышкой и чувством нехватки воздуха, возникают на фоне физических нагрузок (подъем по лестнице на 3–4-й этаж в среднем темпе) и при эмоциональном напряжении (купируются приемом изосорбида динитрата подъязычно в течение 5 мин). Также были жалобы на сердцебиения при физической нагрузке и эмоциональном стрессе, повышение АД до 170/100 мм рт. ст. («рабочее» АД – 130/90 мм рт. ст.); на общую слабость, быструю утомляемость, снижение работоспособности.

Анамнез: гипертоническая болезнь более 15 лет. С 2017 г. стали возникать приступы болей за грудиной, стационарное лечение в марте 2017 г. с диагнозом «ИБС: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST?» (коронаро-

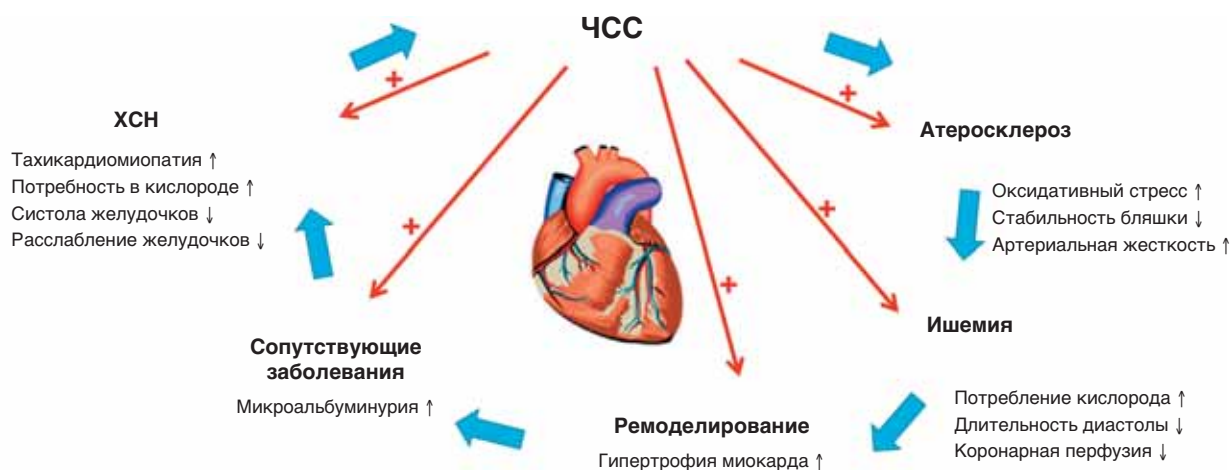
Рис. 4. Клинический случай 2. Пациентка С. Максимальная ЧСС – 163 уд/мин (подъем по лестнице на 4-й этаж, приступ стенокардии), эпизод депрессии ST-T по каналу 1 до 2 мм во время максимальной ЧСС.

Fig. 4. Clinical case 2. Female patient S. Maximum HR – 163 beats/min (climbing 4 flight of stairs, angina attack), episode of ST-T depression along the channel 1 to 2 mm during maximum HR.



Рис. 5. Высокая ЧСС и маркеры сердечно-сосудистого риска (адаптировано из Reil J., Bohm M. Beautiful results – the slow, the better? Lancet 2008; 372: 779–80).

Fig. 5. High HR and markers of cardiovascular risk (adapted from Reil J., Bohm M. Beautiful results – the slow, the better? Lancet 2008; 372: 779–80).



графия не проводилась). В течение 10 лет по выпискам регистрируется гиперхолестеринемия. Сопутствующие заболевания: бронхиальная астма (ремиссия в течение 5 лет), аллергия на укусы перепончатокрылых (отек Квинке, крапивница, приступы удушья).

Перенесенные заболевания: надвлагалищная ампутация матки с придатками в 2012 г. (миома матки).

Терапия: дилтиазем – 90 мг 2 раза в день, эналаприл – 10 мг в день, АСК – 100 мг в день нерегулярно, статины неоднократно назначались, не принимает из-за собственных предубеждений.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. По органам и системам без клинически значимых отклонений. АД – 135/85 мм рт. ст., ЧСС – 82 уд/мин.

ЭКГ в состоянии покоя: ритм синусовый 80 в минуту. Нормальная ЭКГ.

Холтеровское мониторирование ЭКГ (на фоне приема дилтиазема 90 мг 2 раза в день): базовый ритм синусовый. Средняя ЧСС – 84 уд/мин, максимальная ЧСС – 163 уд/мин (подъем по лестнице на 4-й этаж, приступ стенокардии), минимальная ЧСС – 55 уд/мин. Пауз более 2,5 с не выявлено. Два эпизода депрессии ST-T по каналу 1 до 2 мм во время максимальной ЧСС (рис. 4).

Эхокардиография: дилатации камер сердца, гипертрофии миокарда не выявлено. Глобальная и локальная со-

кратимость не нарушены. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1-му типу.

Дуплексное сканирование внечерепных ветвей брахиоцефальных артерий: справа в каротидной бифуркации по задней стенке неоднородная бляшка с включением кальция, стеноз 20%. Слева в устье внутренней сонной артерии неоднородная бляшка с включением кальция, стеноз 35–40%. Кровоток не изменен.

Лабораторные данные: клинический анализ крови и мочи без отклонений. Биохимический анализ крови: общий холестерин (ХС) – 8,49 ммоль/л; ХС липопротеидов низкой плотности – 6,13 ммоль/л; ХС липопротеидов высокой плотности – 1,71 ммоль/л, триглицериды – 1,43 ммоль/л; глюкоза крови натощак – 4,9 ммоль/л; креатинин – 72 мкмоль/л; тиреотропный гормон – 1,45 мЕд/л.

Диагноз: ИБС. Стенокардия II функционального класса. Гипертоническая болезнь III стадии, АГ 2-й степени, риск 4-й. Дислипидемия. Атеросклероз брахиоцефальных артерий без влияния на кровоток. Бронхиальная астма, атопическая форма, ремиссия. Инсектная аллергия (отек Квинке, крапивница, приступы удушья).

Анализ клинического случая – факторы риска неблагоприятного прогноза:

- выраженная нескорректированная гиперхолестеринемия;

Рис. 6. Клинический случай 2. Пациентка С. ЭКГ в состоянии покоя на фоне коррекции терапии. ЧСС – 62 уд/мин.
Fig. 6. Clinical case 2. Female patient S. Resting ECG during therapy correction. HR – 62 beats/min.



- гиперсимпатикотония, высокая ЧСС в покое, высокая ЧСС при умеренной физической нагрузке;
- нецелевое АД;
- ранняя менопауза.

В настоящих Европейских рекомендациях по ведению АГ (ESH, 2018) в перечень факторов сердечно-сосудистого риска впервые включена ЧСС > 80 уд/мин в покое [26]. ЧСС в состоянии покоя, как и увеличение ЧСС во время физической нагрузки и темпы восстановления ЧСС, признаются фактором сердечно-сосудистого риска (риск сердечно-сосудистых событий и общей смертности) [27] (рис. 5).

Коррекция терапии: эналаприл – 10 мг 2 раза; розувастатин – 40 мг; АСК – 75 мг.

Амбулаторное назначение дилтиазема наблюдающим кардиологом связано с наличием бронхиальной астмы. Принимая во внимание безрецидивное течение астмы в течение 5 лет, наличие в качестве провоцирующего фактора только инсектной аллергии, нормальные показатели спирометрии, пациентке назначена свободная комбинация метопролола по 25 мг 2 раза в день и ивабрадин (Кораксан®) по 7,5 мг 2 раза в день. Назначение комбинации пульсурежающих препаратов со старта показано с точки зрения наличия рисков титрования дозы β-АБ (провоцирование бронхиальной обструкции) для достижения целевой ЧСС. В дальнейшем пациентка была переведена на фиксированную комбинацию 7,5 мг ивабрадина + 25 мг метопролола (Импликор®).

На фоне коррекции терапии пациентка отметила исчезновение ангинозных приступов, сердцебиений. Улучшилась толерантность к физической нагрузке. ЧСС покоя при осмотре 60–68 уд/мин (рис. 6).

Холтеровское мониторирование ЭКГ через 1 нед после коррекции терапии: базовый ритм синусовый. Средняя ЧСС – 70 уд/мин, максимальная ЧСС – 92 уд/мин (подъем по лестнице на 4-й этаж), минимальная ЧСС – 42 уд/мин. Пауз более 2,5 с не выявлено. Динамики сегмента ST не зарегистрировано.

Контрольная спирометрия на фоне приема Импликора: обструктивных и рестриктивных изменений нет.

Таким образом, коррекция терапии с достижением целевой ЧСС на фоне приема комбинированного препарата Импликор® привела к оптимизации коронарной перфузии и снижению количества ишемических событий и увеличению толерантности к физической нагрузке.

Импликор® – первая фиксированная комбинация ивабрадина и β-АБ. Препарат выпускается в четырех вариантах дозировок ивабрадина (5 и 7,5 мг) и метопролола (12,5 и 25 мг). В проспективном многоцентровом наблюдательном когортном исследовании D. Divchev и соавт. проведен анализ эффективности фиксированной комбинации ивабрадина и метопролола у пациентов со стабильной стено-

кардией в реальной клинической практике [28]. Препарат назначался в дополнение к базовой терапии ИБС (более 70% больных получали АСК, статины, ИАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина). Через 4 мес терапии у пациентов отмечалось достоверное снижение ЧСС и уменьшение функционального класса стенокардии ($p < 0,05$). Авторы отметили улучшение приверженности к терапии на фоне применения фиксированной комбинации. В соответствии с современным подходом по выбору антиангинальной терапии в зависимости от клинического и патофизиологического фенотипов Импликор® может применяться для лечения больных со стабильной ИБС в сочетании с гиперсимпатикотонией, повышенной ЧСС, АГ, ХБП, микрососудистой дисфункцией.

В последние годы благодаря выполнению целого ряда аналитических, исследовательских работ и метаанализов подготовлена почва для смены парадигмы в ведении стабильной ИБС – от понимания патогенетических механизмов ишемии, смены классификации до изменения принципов фармакотерапии с использованием персонализированного подхода, учитывая патогенетический вариант и клинический фенотип [29]. Изучена патофизиология влияния сердечного ритма на миокардиальную ишемию и контрактильность, обоснован подход контроля ЧСС различными препаратами как основной терапевтической стратегии при разных патогенетических вариантах и клинических фенотипах миокардиальной ишемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34 (38): 2949–3003.
- Ferrari R, Camici PG, Crea F et al. Expert consensus document: a “diamond” approach to personalized treatment of angina. Nat Rev Cardiol 2018; 15 (2): 120–32.
- Ferrari R, Pavesini R, Camici PG et al. Anti-anginal drugs—beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. Eur Heart J 2019; 40 (2): 190–4. DOI: doi/10.1093/eurheartj/ehy504/5084899
- Balla C, Pavesini R, Ferrari R. Treatment of Angina: Where Are We? Cardiology 2018; 140: 52–67. DOI: 10.1159/000487936
- Laskey et al. Discharge Heart Rate and Outcomes in Heart Failure. J Am Heart Assoc 2015; 4: e001626. DOI: 10.1161/JAHA.114.001626
- Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. Br J Pharmacol 2008; 153: 1589–601.
- Bassenge E, Heusch G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1990; 116: 77–165.
- Traupe T, Gloekler S, de Marchi SF et al. Assessment of the human coronary collateral circulation. Circulation 2010; 122: 1210–20.
- Heusch G, Yoshimoto N. Effects of heart rate and perfusion pressure on segmental coronary resistances and collateral perfusion. Pflügers Arch 1983; 397: 284–9.
- Heusch G. Myocardial ischemia: Lack of coronary blood flow or myocardial oxygen supply/ demand imbalance? Circ Res 2016; 119: 194–6.
- Heusch G. The regional myocardial flow-function relationship: a framework for an understanding of acute ischemia, hibernation, stunning and coronary microembolization. Circ Res 2013; 112: 1535–7.
- Levy BI, Heusch G, Camici PG. The many faces of myocardial ischemia and angina. Cardiovascular Res 2019; 115: 1460–70. DOI: doi/10.1093/cvr/cvz160/5522026
- Custodis F, Schirmer SH, Baumhäkel M et al. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 1973–83.
- Monnet X, Ghaleb B, Colin P et al. Effects of heart rate reduction with ivabradine on exercise induced myocardial ischemia and stunning. J Pharmacol Exp Ther 2001; 299: 1133–9.
- Heusch G, Skyschally A, Gres P et al. Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: protection beyond heart rate reduction. Eur Heart J 2008; 29: 2265–75.
- Gloekler S, Traupe T, Stoller M et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. Heart 2014; 100: 160–6.

17. Monnet X, Colin P, Ghaleh B et al. Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischaemia and stunning. *Eur Heart J* 2004; 25: 579–86.
18. Maranta F, Tondi L, Agricola E et al. Ivabradine reduces myocardial stunning in patients with exercise-inducible ischaemia. *Basic Res Cardiol* 2015; 110: 55.
19. Kleinbongard P, Gedik N, Witting P et al. Pleiotropic, heart rate-independent cardioprotection by ivabradine. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 43804390.
20. Heusch G, Kleinbongard P. Ivabradine: Cardioprotection By and Beyond Heart Rate Reduction. *Drugs* 2016; 76: 733–40.
21. Fox K, Ford I, Steg PJ et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–16.
22. Fox K, Ford I, Steg PJ et al. Relationship between Ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2337–45.
23. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30 (5): 540–8.
24. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving -blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *Int J Cardiol* 2013; 168 (2): 789–94.
25. Amosova E, Andrejev E, Zaderey I et al. Efficacy of ivabradine in combination with Betablocker versus uptitration of Beta-blocker in patients with stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25 (6): 531–7.
26. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH 2013 ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force on the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 00: 1–98. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
27. Qiu S, Cai X, Sun Z et al. Heart Rate Recovery and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc* 2017; 6:e005505. DOI: 10.1161/JAHA.117.005505
28. Divchev D, Stöckl G; study investigators. Treatment of Stable Angina with a New FixedDose Combination of Ivabradine and Metoprolol: Effectiveness and Tolerability in Routine Clinical Practice. *Cardiol Ther* 2017; 6 (2): 239–49.
29. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of Ischemic Heart Disease: Fundamental Role of Coronary Microvascular Dysfunction in the Pathogenesis of Angina Pectoris. *Circulation* 2018; 138: 1463–80.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Адашева Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: adashtv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Саморукова Елена Ивановна – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Ахмедярова Лейли Бегенчевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием терапии, Больница Центросоюза РФ

Одинцова Дина Викторовна – канд. мед. наук, врач-кардиолог, Больница Центросоюза РФ

Tatiana V. Adasheva – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: adashtv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Elena I. Samorukova – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Leili B. Akhmedyarova – Cand. Sci. (Med.), Centrosoyuz Hospital

Dina V. Odintsova – Cand. Sci. (Med.), Centrosoyuz Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019

Вторичная профилактика при стабильной стенокардии

А.А. Кириченко✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

Аннотация

Стратификация риска коронарных эксцессов в ближайшие 5 лет, обычно на основе доступных неинвазивных стресс-тестов, помогает выбрать тактику ведения пациентов. Реваскуляризация приносит явную прогностическую выгоду только пациентам высокого риска. У больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) частота сердечных сокращений более 70 уд/мин является независимым предиктором развития инфаркта миокарда, поэтому высокая частота сердечных сокращений – одна из терапевтических мишеней вторичной профилактики. Важен и контроль артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС, так как 25% популяционного риска развития инфаркта миокарда обусловлено артериальной гипертензией. Польза низких (75–150 мг) и средних (160–325 мг) доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) в профилактике атеротромботических осложнений у больных со стабильной ИБС убедительно доказана. Кишечнорастворимое покрытие замедляет высвобождение и абсорбцию АСК. В отличие от обычной АСК, только при повторном ежедневном приеме кишечнорастворимой формы ацетилирование тромбоцитарной циклооксигеназы кумулирует и приводит к достаточному угнетению ее активности к 6-му дню, что сопровождается значительным ингибированием функции тромбоцитов. Коррекция дислипидемии и поддержание показателей липидного профиля на целевом уровне в течение всей жизни значительно снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний при вторичной профилактике во всех возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин. Если целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности на фоне терапии статинами не достигнут, их можно комбинировать с эзетимибом, ингибирующим абсорбцию холестерина в кишечнике. У пациентов с сохраняющимися высокими уровнями липопротеинов низкой плотности, несмотря на соблюдение диеты и назначение максимально возможных доз статинов, показано назначение препаратов из класса ингибиторов PCSK9. Применение моноклональных антител к интерлейкину-1β (канакинумаб) у пациентов со стабильной ИБС с уровнем С-реактивного белка более 2 мг/л доказало важное участие воспаления в генезе атеросклероза и его осложнений. Подавление способности организма к развитию воспаления хотя высокоэффективно в профилактике сердечно-сосудистых катастроф при наличии системного воспаления, вряд ли станет рутинным назначением у всех категорий пациентов, так как лечение канакинумабом сопровождалось увеличением частоты фатальных инфекционных осложнений. Больным с ИБС рекомендуется ежегодная сезонная вакцинация против гриппа, а обратившимся за медицинской помощью в течение 2 сут после появления симптомов гриппозной инфекции целесообразно назначение противовирусных препаратов. Хроническое воспаление как ключевой элемент патогенеза атеросклероза может быть обусловлено не только инфекционными и иммунными, но и метаболическими факторами, что требует оздоровления других органов и систем, коррекции поведения, образа жизни.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, вторичная профилактика, ацетилсалициловая кислота, атеротромбоз, статины, воспаление, С-реактивный белок.

Для цитирования: Кириченко А.А. Вторичная профилактика при стабильной стенокардии. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 27–33. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190515

Review

Secondary prevention in stable angina

Andrei A. Kirichenko✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

Abstract

Risk stratification of coronary events in 5 years performed at the basis of available non invasive stress tests helps in the choice of management tactics. Revascularization has a significant prognostic impact not only for high risk patients. As in patients with ischemic heart disease (IHD) heartbeat rate more than 70 per minute is an independent predictor of myocardial infarction development, high heartbeat rate is one of the therapeutic targets in secondary prevention. Blood pressure control in patients with arterial hypertension and IHD is also important as 25% of population risk of myocardial infarction development is determined by arterial hypertension. The advantage of low (75–150 mg) and medium (160–325 mg) doses of acetylsalicylic acid (ASA) in atherothrombotic complications prevention in patients with stable IHD has been proven. Enteric coating prolongs ASA release and absorption. Unlike simple ASA, only after repeated daily use of gastro-resistant tablets platelet cyclooxygenase acetylation is cumulated and results in sufficient decrease of its activity at the 6th day that results in significant inhibition of platelet function. Dyslipidemia correction and lipid profile parameters maintenance at target levels throughout lifetime significantly decrease cardiovascular mortality as a result of secondary prevention in all age groups both in males and females. If the target level of low density lipoproteins is not reached on statins use they can be combined with ezetimibe that inhibits cholesterol absorption in intestine. In patients with persisting high levels of low density lipoproteins despite adherence to a diet and use of as high as possible statins doses, use of medications from the group of PCSK9 inhibitors is indicated. The use of monoclonal antibodies to interleukin-1β (canakinumab) in patients with stable IHD with C-reactive protein level more than 2 mg/l showed the importance of inflammation in development of atherosclerosis and its complications. Although suppression of body ability to develop inflammatory processes is highly effective in cardiovascular events prevention if systemic inflammation is present, their use is unlikely to become routine in all patients groups as treatment with canakinumab was associated with increase of fatal infectious complications. It is recommended to patients with IHD to perform seasonal flu vaccination. For those who seek medical advice in first 2 days after flu symptoms development it is reasonable to use antiviral medications. Chronic inflammation as a key element of atherosclerosis pathogenesis can be associated not only with infectious and immune but also with metabolic factors that requires improvement of other organs and systems health, change of behavior and lifestyle.

Key words: ischemic heart disease, secondary prevention, acetylsalicylic acid, atherothrombosis, statins, inflammation, C-reactive protein.

For citation: Kirichenko A.A. Secondary prevention in stable angina. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 27–33. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190515

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России остается высокой. В Российской Федерации 10 млн трудоспособного населения страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), более 1/3 из них имеют стабильную стенокардию напряжения. Смертность больных со стабильной стенокардией составляет ~2% в год, у 2–3% больных ежегодно возникает нефатальный инфаркт миокарда (ИМ). Данные Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины свидетельствуют, что мужчины, страдающие стенокарди-

ей, в среднем живут на 8 лет меньше по сравнению с теми, у кого эта болезнь отсутствует [1]. Поэтому актуальность вторичной профилактики прогрессирования болезни и последующих осложнений чрезвычайно актуальна.

Цели вторичной профилактики при стабильной стенокардии:

- снижение скорости прогрессирования атеросклероза или достижение его частичного регресса;
- уменьшение количества случаев обострения и сокращение сроков госпитализации;

- предупреждение клинически значимых осложнений и преждевременной смерти.

Хроническая ИБС может иметь сравнительно доброкачественное течение на протяжении многих лет. Однако индивидуальный прогноз конкретного больного со стабильной стенокардией может значительно варьировать в зависимости от его основных клинических, функциональных и анатомических характеристик. Это иллюстрируется данными регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) [2]: у пациентов высокого риска ежегодная смертность составила 3,8%, тогда как у пациентов низкого риска – 0,63%.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2013 г. [3], как только диагноз стабильной ИБС поставлен и оптимальная медикаментозная терапия назначена, выполняется стратификация риска коронарных эксцессов в ближайшие 5 лет, обычно на основе доступных неинвазивных стресс-тестов, например, таких как тредмил-индекс университета Дюка (Duke treadmill score) [4, 5], дающего балльную оценку величины работы, которая может быть выполнена до появления признаков ишемии миокарда, выраженности и распространенности ишемии. Ориентировочная оценка риска развития ИМ и летального исхода по тредмил-индексу Дюка помогает выбрать дальнейшую тактику ведения пациентов:

- пациентам с низким риском последующее проведение стресс-визуализирующих методик и коронарографии считается нецелесообразным, им рекомендуется медикаментозное лечение;
- пациентам с высоким риском показана реваскуляризация;

Реваскуляризация приносит явную прогностическую выгоду только пациентам высокого риска, а у тех, у кого он и так благоприятный, улучшение прогноза практически отсутствует.

При атеросклеротическом поражении коронарных сосудов, проявившемся клинически, становится необходимым медикаментозный компонент вторичной профилактики, направленный на ограничение работы, выполняемой левым желудочком, и стабилизацию сосудистой стенки: предотвращение прогрессирования атеросклероза и формирования нестабильных бляшек, ответственных за развитие нестабильной стенокардии и острые коронарные эксцессы, обусловленные внезапным разрывом атероматозной бляшки и часто не связанные с серьезностью ранее существовавшего стеноза.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) – одна из главных детерминант потребления кислорода миокардом (уменьшение ЧСС позволяет снизить потребность миокарда в кислороде) и тесно связана с продолжительностью диастолы (уменьшение выраженности тахикардии позволяет улучшить перфузию миокарда за счет удлинения диастолы) [6].

В российских и международных рекомендациях больным со стенокардией при отсутствии противопоказаний предлагается назначать в первую очередь β -адреноблокаторы [1]. В многочисленных исследованиях было показано, что β -адреноблокаторы существенно уменьшают вероятность внезапной сердечной смерти, повторного ИМ и увеличивают общую продолжительность жизни больных, перенесших ИМ. По результатам объединенных данных по всем препаратам данной группы (исследование The β -blockers pooling project) у больных, получавших β -адреноблокаторы, было установлено достоверное снижение смертности за счет профилактики внезапной сердечной смерти и ИМ, даже среди пациентов без ИМ в анамнезе [7]. Имеется связь между высокой ЧСС и внезапной сердечно-сосудистой смертью, причем независимо от других факторов риска (ФР). Уровень ЧСС достоверно коррелирует с размерами ИМ, летальностью и частотой повторных ИМ. У боль-

ных с ИБС ЧСС >70 уд/мин является независимым предиктором развития ИМ. Урежение на каждые 10 уд/мин исходной ЧСС >70 уд/мин уменьшает летальность на 20%. ЧСС обладает большей прогностической значимостью в отношении смерти мужчин, нежели женщин [8]. Поэтому при ИБС высокая ЧСС должна стать одной из терапевтических мишеней вторичной профилактики.

На эффект этих препаратов при стабильной стенокардии можно рассчитывать лишь в том случае, если при их назначении достигают отчетливой блокады β -адренорецепторов. Для этого следует поддерживать ЧСС покоя в пределах 55–60 уд/мин (урежение ЧСС в покое обычно сопровождается и уменьшением прироста ЧСС при физической нагрузке) [9].

Контроль артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ИБС важен, поскольку риск развития повторных коронарных событий в значительной мере зависит от уровня АД [10, 11]. В исследовании INTERHEART было продемонстрировано, что ~25% популяционного риска развития ИМ обусловлено АГ [12]. Фрамингемским исследованием продемонстрировано, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является важным независимым ФР внезапной смерти как у мужчин (6-кратное увеличение риска), так и у женщин (трехкратное увеличение риска) [13]. Данные метаанализа, оценивавшего прогноз 48 500 пациентов, продемонстрировали рост общей и сердечно-сосудистой летальности у больных АГ с ГЛЖ в 2,3–2,5 раза независимо от наличия других ФР [14]. Риск сердечно-сосудистых событий возрастает параллельно нарастанию массы левого желудочка. Желудочковые нарушения ритма – основная причина высокого риска внезапной смерти у пациентов с ГЛЖ [15].

Метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ), оценивавших антигипертензивную терапию, показал, что снижение систолического АД (САД) на каждые 10 мм рт. ст. способствует уменьшению риска обострений ИБС на 17% [16].

При определении оптимальных целевых уровней АД у пациентов с АГ и значимой ИБС следует учитывать существование феномена J-кривой между уровнем АД и конечными точками у больных ИБС [17, 18]. Наблюдение за 22 672 больными со стабильной ИБС и АГ показало, что через 5 лет уровни САД ≥ 140 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) ≥ 80 мм рт. ст. сочетались с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [19]. При этом САД <120 мм рт. ст. и ДАД <70 мм рт. ст. также сочетались с увеличением риска. Аналогичные результаты были получены и в другом РКИ, оценивавшем взаимосвязь между достигнутым уровнем АД и конечными точками [20].

Таким образом, пациентам с ИБС и АГ рекомендуется [21]:

- снижать САД до целевого уровня 130 мм рт. ст. и менее при хорошей переносимости, но не менее 120 мм рт. ст.;
- у больных старше 65 лет следует снижать САД до целевых значений 130–140 мм рт. ст.;
- снижать ДАД до целевых значений менее 80 мм рт. ст., но не ниже 70 мм рт. ст.

Доброкачественное течение ИБС ассоциируется со стабильным состоянием атеросклеротических бляшек. Стабильные бляшки характеризуются наличием хорошо выраженной плотной фиброзной покрышки без ее истончения на всем протяжении бляшки, небольшим атероматозным ядром и малым количеством клеточных элементов – моноцитов/макрофагов, Т-лимфоцитов [22, 23].

Стабильность клинического состояния больного не означает стабильности лежащего в основе патологического процесса: острые события (развитие нестабильной стенокардии, ИМ, внезапной смерти) в большинстве случаев обусловлены внезапным разрывом атероматозной бляш-

ки, образованием трещины или эрозии на ее поверхности и образованием тромба разных размеров (от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии). Атеротромбоз развивается, как правило, при наличии нестабильных бляшек. Под уязвимой нестабильной атеросклеротической бляшкой (*vulnerable unstable plaque*) принято понимать бляшку, в которой с большой вероятностью может образоваться тромбогенный участок. Нестабильная бляшка или бляшка со склонностью к изъязвлению и разрыву имеет покрышку менее 65 мкм с инфильтрацией ее клетками воспаления (макрофагами и Т-лимфоцитами), крупное липидное ядро относительно ко всей площади бляшки более 40%. Вокруг ядра наблюдаются повышенная неоваскуляризация и большое количество пенистых клеток. Выделяют несколько гистологических типов уязвимых нестабильных бляшек: фиброатерому с тонкой фиброзной покрышкой (липидный тип), бляшки с повышенным содержанием протеогликана или воспалением, приводящим к эрозии и тромбозу (воспалительно-эрозивный тип) и бляшки с некрозом/кальцинозом (дистрофически-некротический тип) [22].

Предсказать развитие нестабильной стенокардии, ИМ, внезапной смерти трудно. Поскольку при эрозии поверхности атеросклеротических бляшек или их разрыве в артериях структурной основой тромбов являются агрегаты тромбоцитов [5], основная роль в профилактике атеротромбоза отводится применению препаратов, подавляющих агрегационную способность тромбоцитов [24].

Основу современной антитромбоцитарной терапии составляют ингибиторы циклооксигеназы – ацетилсалициловая кислота (АСК). АСК используется в медицинской практике более 100 лет. Убедительно продемонстрировано, что применение АСК с целью вторичной профилактики снижает сосудистую смерть на 15% и несмертельные сосудистые осложнения – на 30% [25].

В исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial), включившем 2035 больных со стабильной стенокардией в течение 15 мес, получавших АСК 75 мг или плацебо в дополнение к антиангинальной терапии, суммарная частота ИМ и внезапной смерти в группе АСК снизилась на 34% ($p=0,003$), а частота других сосудистых событий и смертности – на 22–32% [26].

Анализ результатов 287 РКИ, охвативших 135 тыс. пациентов, показал, что при приеме АСК снижение риска ССО составило 33% после перенесенного ИМ и 39% – после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки. Оптимальная доза АСК для длительной профилактики ССО находится в пределах 75–150 мг/сут. Применение высоких доз АСК (500–1500 мг) не имеет преимуществ в терапевтической эффективности по сравнению со средними (150–325 мг) и низкими (75–100 мг) дозами и часто сопровождается побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта [27].

Важным направлением вторичной профилактики стабильной ИБС является коррекция нарушений липидного обмена. Лечение нарушений жирового обмена улучшает отдаленный прогноз жизни больного с ИБС, что может быть связано не только с предотвращением прогрессирования атеросклероза, но и со стабилизацией атеросклеротических бляшек, уменьшением их склонности к разрыву, улучшением эндотелиальной функции, уменьшением склонности коронарных артерий к спастическим реакциям. Поэтому коррекция дислипидемии и дальнейшее поддержание показателей липидного профиля на целевом уровне в течение всей жизни является одним из основных направлений в профилактике ССЗ атеросклеротического генеза.

Несмотря на то, что хорошо известна польза первичной профилактики ССЗ, чаще всего лечение начинают только при появлении клинических симптомов. В частности, кор-

рекция основных ФР начинается лишь при манифестации стенокардии или остром коронарном синдроме. У лиц с подтвержденным ССЗ считается ненужным проводить оценку риска по шкале SCORE. Такие больные автоматически относятся к группе очень высокого риска ССО и требуют интенсивной коррекции дислипидемии [28].

Статины являются одними из наиболее изученных классов препаратов в профилактике ССЗ. Скандинавское исследование 4S [29] длительного (5 лет) применения симвастатина в суточной дозе 20–40 мг у 4444 больных с ИБС, в ходе которого холестерин (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) снизился на 36%, продемонстрировало уменьшение смертности от ССО на 42%, от всех других причин – на 30%. Кембриджское исследование симвастатина (HPS) у 20 536 больных с ИБС или с высоким риском ее развития показало, что применение симвастатина в дозе 40 мг снижает частоту всех проявлений ИБС на 24% вне зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП, возраста, пола, наличия или отсутствия АГ или сахарного диабета. Одновременно уменьшилось число мозговых инсультов и вмешательств с целью реваскуляризации на коронарных артериях. Смертность от всех других причин снизилась на 13% [30]. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что статины значительно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ при вторичной профилактике во всех возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин [28]. В клинических исследованиях статины замедляли прогрессирование и даже вызывали регрессию атеросклероза коронарных артерий.

У пациентов очень высокого риска целевым уровнем ХС ЛПНП являются значения менее 1,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛПНП 1,5–3,5 ммоль/л.

Снижение ХС ЛПНП на 50–55% возможно при применении высоких доз аторвастатина и розувастатина. В Российских рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза VI пересмотра [28] для достижения целевого уровня ХС ЛПНП предлагается назначать один из статинов в максимально возможной или переносимой дозе. Если целевой уровень ХС ЛПНП на фоне терапии статинами не достигнут, необходимо добавить к статинам эзетимиб, селективный ингибирующий абсорбцию ХС в кишечнике.

В 2003 г. был открыт ген, мутации которого могли приводить к семейной гиперхолестеринемии с ранним возникновением ССЗ. Его влияние реализуется через изменение активности пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), печеночного фермента, играющего важную роль в обмене ХС. В подавлении активности этого фермента наиболее эффективным оказалось применение моноклональных антител. В 2015 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило два новых лекарственных средства для снижения уровня ЛПНП у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией или пациентов с ССЗ, демонстрирующих высокие уровни ЛПНП, несмотря на соблюдение диеты и назначение максимально возможных доз статинов: эволокумаб (Репата) и алирокумаб (Пралуэнт) из класса ингибиторов PCSK9. Под воздействием ингибиторов PCSK9 уровни ЛПНП могут быть снижены на 50–60% больше, чем при терапии статинами. Ингибиторы PCSK9 в клинических исследованиях показали возможность выраженного снижения уровня ХС ЛПНП и снижения сердечно-сосудистого риска у больных с заболеваниями сердца атеросклеротического генеза. Препарат вводится подкожно 1–2 раза в месяц. В РФ одобрены к применению оба представителя этого класса: эволокумаб в дозировке 140 мг и алирокумаб в дозировках 75 и 150 мг в одном шприце-ручке. Оба препарата приводят к снижению уровня ХС ЛПНП на 60% и липопротеина (а) – на 30% [28].

Два десятилетия назад многие эксперты прогнозировали, что модификация ФР, в частности отказ от курения, лечение высокого АД и нарушения липидного обмена, ликвидирует атеросклеротические ССЗ как главного убийцу человечества за 10–20 лет. Хотя проведение профилактических мероприятий значительно сократило заболеваемость и смертность, ССЗ остаются ведущей причиной смерти [31].

Одним объяснением недостижения ожидаемого снижения заболеваемости и смертности является недостаточное снижение влияния традиционных ФР. В качестве другой версии рассматривается наличие неучтенного патогенетического звена, так как 70% ишемических осложнений не могут быть предотвращены с помощью общепринятых лекарственных средств, включая статины [32]. Таким звеном может быть воспаление.

Отмечено существенное увеличение частоты развития острого ИМ у лиц, незадолго перед этим перенесших респираторные инфекции [33]. Роль инфекций может быть обусловлена как системными проявлениями воспалительного процесса, так и развитием воспаления в сосудистой стенке, нестабильности атеросклеротических бляшек и атеротромбозом [34, 35]. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы появляются в разгаре болезни, усугубляются на 2–3-й неделях заболевания. Значение гриппа как фактора коронарного риска подтверждается и тем, что при вакцинации риск сердечно-сосудистых катастроф снижается примерно наполовину [36–38]. Ежегодная сезонная вакцинация против гриппа рекомендуется всем больным с ИБС (при отсутствии абсолютных противопоказаний) и в Российских клинических рекомендациях по лечению хронической ИБС [1]. Показано, что противовирусные препараты, такие как ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) и ингибиторы М₂ (амантадин и римантадин), могут снижать частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сезонной гриппозной инфекцией [39]. Основываясь на этом, при сезонном гриппе рекомендуются противовирусные препараты людям, подверженным высокому риску ССО, обратившимся за медицинской помощью в течение 2 сут после появления симптомов гриппозной инфекции.

Как причина прогрессирования атеросклероза и развития атеротромбозов в последние десятилетия все большее внимание привлекает вялотекущий хронический воспалительный процесс [40].

Результаты исследования CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), в которое были включены 10 061 пациент со стабильной ИБС с увеличением концентрации С-реактивного белка (СРБ) >2 мг/л, доказали важное участие воспаления в генезе атеросклероза и его осложнений [41]. Канакинумаб – моноклональные антитела иммуноглобулин G₁/каппа изотипа к интерлейкину-1 β (ИЛ-1 β), которые с высоким аффинитетом связываются с человеческим ИЛ-1 β , нейтрализуя его биологическое действие. Через 3,7 года частота ИМ и коронарной реваскуляризации у пациентов, получавших канакинумаб в дозах 150 и 300 мг, была достоверно ниже, чем в группе плацебо. Терапия канакинумабом приводила к снижению риска ССО независимо от пола, курения, уровня липидов.

В то же время обращает на себя внимание, что лечение канакинумабом ассоциировалось с увеличением частоты фатальных инфекционных осложнений. Таким образом, подавление способности организма к развитию воспаления может оказаться не менее опасным, чем прогрессирование ССЗ, и хотя оно высокоэффективно в профилактике сердечно-сосудистых катастроф при наличии системного воспаления, маловероятно, что станет рутинным назначением у всех категорий пациентов.

Иммуновоспалительные ревматические заболевания характеризуются высоким риском развития ССО: после де-

бюта ревматоидного артрита (РА) отмечено увеличение риска развития ИМ на 60%. По данным патоморфологического исследования у больных РА отмечены высокая частота «ранимых» бляшек и выраженные признаки воспаления сосудистой стенки [42]. Частота фатальных ССО у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания (52,9%) в 7,5 раз выше, чем у больных с низкой активностью РА (6,9%). Проведение у пациентов с высокой активностью РА эффективной противовоспалительной терапии метотрексатом, подавляя образование таких медиаторов воспаления и атерогенеза, как ИЛ-6, ИЛ-1 и фактор некроза опухоли α , позволяет не только модифицировать течение болезни, но и снизить риск сердечно-сосудистых катастроф [43].

Другая лечебная тактика требуется у пациентов с воспалительными заболеваниями инфекционного генеза. Заболевания пародонта (гингивит и пародонтит) сопровождаются повышением уровня СРБ. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), изучавшем риск развития атеросклероза сосудов в разных слоях населения, 7,3% пациентов с пародонтитом имели те или иные формы сердечно-сосудистой патологии в сравнении с 4% людей, у которых ССЗ не сочетались с признаками пародонтита. Улучшение клинического и микробиологического статуса пародонта в результате лечения (скайлинг, выравнивание корней, использование поддесневой аппликации миноциклина или же удаление безнадежно потерянного зуба) снижает уровень СРБ, улучшает эндотелиальную функцию сосудов, приводит к уменьшению прогрессирования толщины комплекса интима-медиа артерий и сопровождается уменьшением риска развития тяжелых форм ССЗ [44, 45].

Накоплено большое количество данных об ассоциации различных инфекций и атеросклероза. Выявление ИБС отмечено значительно чаще у хронических носителей хламидийной инфекции (в 24,6%), чем у неинфицированных (12,4%), и эта связь была независима от традиционных ФР заболевания [46].

Синергичное действие нескольких патогенов в развитии атеросклероза отражено в концепции «бремени инфекций» (infectious burden) [47–51]. В исследовании серопозитивности к 8 бактериальным и вирусным инфекциям среди пациентов с разной степенью атеросклероза была показана статистически значимая ассоциация между количеством выявленных инфекций, степенью атеросклероза и риском летального исхода. Было также показано, что иммунный ответ (иммуноглобулин G) на одновременно несколько патогенов является независимым ФР для дисфункции эндотелия, а также наличия и степени серьезности коронарной болезни [47]. Повышенные титры антител к *Chlamydomphila pneumoniae* и цитомегаловирусной инфекции являлись независимым ФР развития раннего ИМ, причем пациенты, серопозитивные по обоим инфекционным агентам, имели 5-кратный риск раннего ИМ по сравнению с пациентами, серопозитивными только к одной из инфекций, и 12-кратный риск по сравнению с пациентами, у которых инфекций обнаружено не было [50]. В состав инфекционной коалиции могут входить стрептококки, стафилококки, легочные и урогенитальные хламидии, *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis*, вирусы гепатита, гриппа А и В, вирус простого герпеса 1 и 2-го типа, цитомегаловирус, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус и др. Для каждого из этих инфекционных агентов известны факты ассоциации с атеросклерозом [49, 52].

Повышенный уровень СРБ может быть не только маркером воспалительного процесса. Есть данные, что СРБ также может быть биологически активным белком, который может играть роль в атеротромботических событиях: способствует выработке молекул адгезии, ИЛ-6 и ингибитора активатора плазминогена-1 [53, 54]. Предполагается, что СРБ участвует в активации каскада комплемента.

Профилактика, адекватное лечение острых и хронических инфекционных заболеваний имеет немаловажное значение и во вторичной профилактике ИБС. Отчасти это может быть решено путем вакцинации [55]. Повышение устойчивости к инфекциям происходит и при подготовке организма к различного рода агрессивным воздействиям: закаливании, занятии физкультурой, правильном питании, т.е. здоровом образе жизни.

Хроническое воспаление как ключевой элемент патогенеза атеросклероза может быть обусловлено не только инфекционными и иммунными, но и метаболическими факторами. Ландшафт корригируемых ФР изменился за последние 50 лет. Наблюдалось снижение АД, курения и уровня ХС, но отмечался рост числа случаев малоподвижного образа жизни и чрезмерного потребления калорий, что привело к эпидемии ожирения и диабета 2-го типа. Ожирение, широко распространенное состояние в западных обществах и растущая проблема в развивающихся странах, неоднородно относительно своих метаболических характеристик. В середине XX века французский врач Jean Vague выдвинул концепцию, что распределение жира в организме (андроидное ожирение, ожирение верхней части тела), а не избыточная масса тела как таковая, связано с риском развития метаболических дисфункций, таких как диабет, ССЗ и подагра [56]. Многочисленные исследования, проведенные за последние три десятилетия, дали твердые доказательства того, что региональное распределение жировой ткани – избыточная висцеральная жировая ткань/эктопический жир, является ключевым недостающим звеном между воспалением и ССЗ и диабетом 2-го типа: для любого значения индекса массы тела (ИМТ) наибольшие показатели воспаления (уровни ИЛ-6, фактора некроза опухоли α , и СРБ) наблюдались у лиц с высоким уровнем висцеральной жировой ткани [57]. Кроме того, было показано, что циркулирующие концентрации СРБ четко связаны с признаками метаболического синдрома: чем тяжелее метаболический синдром, тем выше уровень СРБ [58]. Цитокины, производимые этим жировым депо, учитывая дренаж в портальную систему, имеют прямой доступ к печени, где они способствуют производству белков острой фазы, включая СРБ [56].

Открытые в 1990-х годах рецепторы Toll, играющие центральную роль во врожденном иммунном ответе, участвуют не только в распознавании патогенов, но и измененных эндогенных молекул, таких как модифицированные ЛПНП, кристаллы ХС, мочевой кислоты и др., которые могут восприниматься как «сигналы опасности», что ведет к активации продукции цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , ИЛ-1, ИЛ-6. Индуцированная кристаллами ХС и модифицированными ЛПНП активация макрофагов является важным связующим звеном между метаболизмом ХС и воспалением в атеросклеротических бляшках.

Что касается соотношения дислипидемии, воспаления и ССЗ, большой интерес представляют результаты исследования JUPITER, включившего более 16 тыс. пациентов, рандомизированных для получения либо статина (розувастатина), либо плацебо [59]. Исследование показало, что люди, у которых снижался уровень ХС ЛПНП и СРБ, больше всего выиграли от терапии розувастатином. В то же время извлечь выгоду от терапии статинами может большой сегмент людей с низким уровнем ХС ЛПНП, если у них были повышенные концентрации СРБ.

Таким образом, вторичная профилактика при стабильной стенокардии – сложный многогранный процесс. Реваскуляризация, назначение антитромбоцитарных средств и статинов – важная, но только небольшая часть мероприятий, которые должны быть выполнены, чтобы снизить вероятность коронарных катастроф в ближайшем будущем. Учитывая взаимозависимость процессов, протекающих в организме, необходимо, по возможности, оздо-

ровить (устранить или скомпенсировать имеющиеся нарушения) работу других органов и систем, и что очень трудно, но необходимо, исправить поведение, образ жизни.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. М., 2013. [Diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease. Clinical recommendations. Moscow, 2013 (in Russian).]
2. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino RS et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2007; 297: 1197–206.
3. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC, 2013. Рос. кардиол. журн. 2014; 7 (111): 7–79. [Rekomendatsii po lecheniiu stabil'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa. ESC, 2013. Ros. kardiolog. zhurn. 2014; 7 (111): 7–79 (in Russian).]
4. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. Ann Intern Med 1987; 106: 793–800.
5. Лупанов В.П. Стратификация риска сердечно-сосудистых событий у больных стабильной коронарной болезнью сердца (обзор). РМЖ. 2014; 23: 1664. [Lupanov V.P. Stratifikatsiia riska serdечно-sosudistykh sobytiy u bol'nykh stabil'noi koronarnoi bolezni'u serdtsa (obzor). RMZh. 2014; 23: 1664 (in Russian).]
6. Di Francesco D, Camm A. Heart rate lowering by specific and selective if current inhibition with ivabradin. Drugs 2004; 64 (16): 1757–65.
7. The b-Blocker Pooling Project Research Group. The beta-blocker pooling project (BBPP): subgroup findings from randomized trial in post infarction patients. Eur Heart J 1988; 9: 8–16.
8. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. Ростов-на-Дону, 2014. [Secondary prevention of coronary heart disease. Clinical recommendations. Rostov-on-Don, 2014 (in Russian).]
9. Steg PG, Himbert D. Unmet medical needs and therapeutic opportunities in stable angina. Eur Heart J 2005; 7 (Suppl. H): h7–h15.
10. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. J Hypertens 2015; 33: 1321–41.
11. Xie X, Atkins E, Lv J et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2016; 387: 435–43.
12. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al., INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937–52.
13. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor. J Hypertens 1991; 9 (Suppl. 2): 3–9.
14. Tin LL, Beevers DG, Lip GY. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden death. Curr Cardiol Rep 2002; 4: 449–57.
15. Palmiero P, Maiello M. Ventricular arrhythmias and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Minerva Cardioangiol 2000; 48 (12): 427–34.
16. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016; 387: 957–67.
17. Bangalore S, Messeri FH, Wun C et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. J Am Coll Cardiol 2009; 53: A217.
18. Messeri FH, Mancia G, Conti CR et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? Ann Intern Med 2006; 144: 884–93.
19. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R et al. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. Lancet 2016; 388: 2142–52.
20. Böhm M, Schumacher H, Teo KK et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. Lancet 2017; 389: 2226–37.
21. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Рос. кардиол. журн. 2018; 23 (12): 211. [2018 EOK/EOAG Rekomendatsii po lecheniiu bol'nykh s arterial'noi gipertenziei. Ros. kardiolog. zhurn. 2018; 23 (12): 211 (in Russian).]
22. Рагино Ю.И., Волков А.М., Чернявский А.М. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек – патофизиологическая и гистологическая характеристика. Рос. кардиол. журн. 2013; 5 (103): 88–95. [Ragino Yu.I., Volkov A.M., Chernyavskii A.M. Stadii razvitiia ateroskleroticheskogo ochaga i tipy nestabil'nykh blyashek – patofiziologicheskaya i gistologicheskaya kharakteristika. Ros. kardiolog. zhurn. 2013; 5 (103): 88–95 (in Russian).]
23. Панченко Е.П. Концепция атеротромбоза – основа патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Основные направления антитромботической терапии. РМЖ. 2005; 7: 433–9. [Panchenko E.P. Kontseptsiia aterotromboza – osnova patogeneza serdечно-sosudistykh zabolevani. Osnovnye napravleniia antitromboticheskoi terapii. RMZh. 2005; 7: 433–9 (in Russian).]

24. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Атеротромбоз. 2009; 1 (2): 38–54. [Panchenko E.P., Kropacheva E.S. Rekomendatsii po antitromboticheskoi terapii u bol'nykh so stabil'nymi proiavleniiami aterotromboza. Aterotromboz. 2009; 1 (2): 38–54 (in Russian).]
25. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized of antiplatelet therapy: I Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged anti-platelet in various categories of patients. BMJ 1994; 308: 81–106.
26. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with chronic angina pectoris. Lancet 1992; 340: 1412–25.
27. Collaborative meta-analysis of randomized of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 342: 71–86.
28. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3 (28): 5–22. [Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii. VI peresmotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 3 (28): 5–22 (in Russian).]
29. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S): Scandinavian Simvastatin Survival study Group. Lancet 1994; 344: 1383–9.
30. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC-BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7–22.
31. Catapano AL, Graham I, De Backer G и др. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Рос. кардиол. журн. 2017; 5: 7–77. [Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Ros. kardiolog. zhurn. 2017; 5: 7–77. (in Russian).]
32. Baigent C 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.
33. Pettinen J, Valonen P. The risk of myocardial infarction among Finnish farmers seeking medical care for an infection. Am J Pub Health 1996; 86: 1440–2.
34. Богомолов Б.П., Малькова Т.Н., Девяткин А.В. Острые респираторные заболевания и сердце. М., 2003. [Bogomolov B.P., Malkova T.N., Devyatkin A.V. Acute respiratory infections and heart. Moscow, 2003. (in Russian).]
35. Bokarev I.N. Inflammation and blood clotting. Trombozy, krovotочivost i bolezni sosudov. 2016; 14: 7–11.
36. Siscovick DS, Raghunathan TE, Lin D et al. Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest. Am J Epidemiol 2000; 152: 674–7.
37. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. Eur Heart J 2004; 25: 25–31.
38. Gwini SM, Coupland CA, Siriwardena AN. The effect of influenza vaccination on risk of acute myocardial infarction: self-controlled case-series study. Vaccine 2011; 29: 1145–9.
39. Casscells SW, Granger E, Kress AM et al. Use of oseltamivir after influenza infection is associated with reduced incidence of recurrent adverse cardiovascular outcomes among military health system beneficiaries with prior cardiovascular diseases. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2009; 2: 108–15.
40. Кириченко А.А. Ишемическая болезнь сердца и воспаление. Клиническая медицина. 2018; 96 (8): 688–95. [Kirichenko A.A. Ishemicheskaya bolezn' serdtsa i vospalenie. Klinicheskaya meditsina. 2018; 96 (8): 688–95 (in Russian).]
41. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (5): 465–73. [Nasonov E.L., Popkova T.V. Protivovospalitel'naya terapiia ateroskleroza – vklad i uroki revmatologii. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2017; 55 (5): 465–73 (in Russian).]
42. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. Arch Cardiovasc Dis 2010; 103: 253–61.
43. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (2): 122–8. [Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: new data. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2016; 54 (2): 122–8 (in Russian).]
44. Beck JD, Elter JR, Heiss G et al. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21 (11): 1816–22.
45. Grudyanov AI. Therapy of inflammatory diseases. Attending Doctor 2012; 7: 106–8.
46. Nikitin YuP, Reshetnikov OV, Kurilovich SA et al. Coronary heart disease, chlamydia and Helicobacter pylori infection: a cohort study. Cardiology 2000; 40 (8): 4–7.
47. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. Circulation 1998; 98: 2796–9.
48. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels. Am J Cardiol 2000; 85 (2): 140–6.
49. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. Circulation 2002; 105 (1): 15–21.
50. Prasad A, Zhu J, Halcox JP et al. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. Circulation 2002; 106 (2): 184–90.
51. Zebrack JS, Anderson JL. The role of inflammation and infection in the pathogenesis and evolution of coronary artery disease. Curr Cardiol Rep 2002; 4 (4): 278–88.
52. Vorobyev AA, Abakumova YuV. The role of viral CNS infections in the development of atherosclerosis: clinical, virological, immunological evidence. Vestn Ros akad med nauk 2003; (4): 3–10.
53. Du Clos TW, Mold C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. Immunol Res 2004; 30: 261–77.
54. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. Circulation 2003; 107: 398–404.
55. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. №125н, г. Москва «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Российская газета. 2014; 109 (6381). [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 21 marta 2014 g. №125n, g. Moskva "Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendaria profilakticheskikh privivok i kalendaria profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam". Rossiiskaya gazeta. 2014; 109 (6381) (in Russian).]
56. Mathieu P, Lemieux I, Després J-P. Obesity, Inflammation, and Cardiovascular Risk. Clin Pharmacol Ther 2010; 87 (4): 407–16.
57. Arsenault BJ, Pibarot P, Despres JP. The quest for the optimal assessment of global cardiovascular risk: are traditional risk factors and metabolic syndrome partners in crime? Cardiology 2009; 113: 35–49.
58. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. Am J Cardiol 2003; 92: 17K–22K.
59. Ridker PM et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. Lancet 2009; 373: 1175–82.
60. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet 1996; 348: 1413–6.
61. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. Am J Gastroenterol 2000; 95 (9): 2218–24.
62. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. Br J Clin Pharmacol 2001; 52 (5): 563–71.
63. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2008; 52 (18): 1502–7.
64. Iwamoto Y, Saito Y, Honda A, Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. World J Gastroenterol 2013; 19 (11): 1673–82.
65. Lavie CJ, Howden CW, Scheiman J, Tursi J. Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention. Curr Probl Cardiol 2017; 42 (5): 146–64.
66. Hastrup PF, Gronlykke T, Jarbol DE. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2015; 116 (3): 212–5.
67. Patrignani P, Tacconelli S, Piazzuelo E et al. Reappraisal of the clinical pharmacology of low-dose aspirin by comparing novel direct and traditional indirect biomarkers of drug action. J Thromb Haemost 2014; 12 (8): 1320–30.
68. Grosser T, Fries S, Lawson JA et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. Circulation 2013; 127 (3): 377–85.
69. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; 2 (8607): 349–60.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии №2 ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8364-7472>

Andrei A. Kirichenko – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8364-7472>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019

Частота использования мануальной тромбаспирации при инфаркте миокарда по данным трех стационаров Санкт-Петербурга и Ленинградской области

Д.С. Мазнев^{✉1}, С.А. Болдуева¹, И.А. Леонова¹, Е.А. Шлойдо², И.Н. Кочанов¹, А.Л. Каледин¹, В.Н. Ардеев³

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», Санкт-Петербург, Россия;

³ГБУЗ ЛО «Всеволожская клиническая межрайонная больница», Санкт-Петербург, Россия

[✉]fonmaznev@gmail.com

Аннотация

Введение. Мануальная тромбаспирация (МТА) является вспомогательной опцией во время проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при остром коронарном синдроме. До последнего времени этот метод довольно широко использовался во многих странах.

Материалы и методы. Всего сплошным методом изучены 1597 историй болезней больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. По характеру поражения инфаркт-связанной артерии по данным коронарографии были сформированы следующие группы больных: пациенты с наличием субокклюзирующего поражения/сохранением антеградного кровотока – 558 (35%) человек, пациенты со степенью коронарного тромбоза по шкале TIMI Thrombus Grade (TTG) 1–3 – 253 (16%) человека, а также группа пациентов с тромботической окклюзией коронарной артерии со степенью интракоронарного тромбоза – TTG 4–5 (исследуемая группа) – 786 (49%) больных. Пациентам исследуемой группы было выполнено либо только первичное ЧКВ, либо первичное ЧКВ с МТА.

Результаты. При сравнении частоты применения МТА у лиц исследуемой группы (пациенты с тромботической окклюзией коронарной артерии со степенью интракоронарного тромбоза TTG 4–5) в динамике (в 2016 и 2017 гг.) оказалось, что если в 2016 г. данная процедура была выполнена у 48% больных, у которых имелись показания к ее применению, то в 2017 г. – только у 28,8% ($p < 0,05$). Анализируя данные о частоте интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, можно сделать вывод, что МТА в изучаемых стационарах не сопряжена с более частым их развитием. Также следует отметить, что такое грозное осложнение, как интраоперационный инсульт, имело место как в группе пациентов с МТА, так и без МТА с одинаковой частотой.

Заключение. Очевидно, что необходимы более четкие клинические и ангиографические критерии отбора пациентов для выполнения МТА, что поможет сделать данную процедуру наиболее эффективной. Данный тезис был озвучен в рекомендациях Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда в 2018 г., где МТА не рекомендована к использованию в рутинной практике, однако было отмечено, что необходимо дальнейшее изучение этого вопроса.

Ключевые слова: первичное чрескожное коронарное вмешательство, инфаркт миокарда, мануальная тромбаспирация.

Для цитирования: Мазнев Д.С., Болдуева С.А., Леонова И.А. и др. Частота использования мануальной тромбаспирации при инфаркте миокарда по данным трех стационаров Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 34–38. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190513

Original Article

Frequency of use of manual thrombaspersion in myocardial infarction according to the data of three hospitals of Saint Petersburg and Leningrad region

Dmitrii S. Maznev^{✉1}, Svetlana A. Boldueva¹, Irina A. Leonova¹, Evgenii A. Shloydo², Igor N. Kochanov¹, Aleksandr L. Kaledin¹, Vladimir N. Ardeev³

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²City Multiservice Hospital №2, Saint Petersburg, Russia;

³Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital, Saint Petersburg, Russia

[✉]fonmaznev@gmail.com

Abstract

Background. Manual thrombaspersion (MTA) is an adjunctive option during percutaneous coronary interventions (PCI) in acute coronary syndrome.

Materials and methods. A total of 1597 case histories of patients with STEMI were studied. According to the character of the infarct-related artery lesion, the following patient groups were formed according to the coronary data: patients with subocclusive lesion/preservation of antegrade blood flow – 558 (35%), patients with coronary thrombosis grade TIMI Thrombus Grade (TTG) 1–3 – 253 (16%) people, as well as a group of patients with thrombotic coronary artery occlusion with a degree of intracoronary thrombosis of TTG 4–5 (study group) – 786 (49%) patients. Patients of the study group were performed only primary PCI or PCI with adjunctive manual thrombaspersion.

Results. Comparing the frequency of performing MTA in individuals of the study group (patients with thrombotic coronary artery occlusion with the degree of intracoronary thrombosis of TTG 4–5), it turned out that if in 2016 this procedure was performed in 48% of patients who had indications for its use, then in 2017 – only 28.8% ($p < 0.05$). Analyzing data on the frequency of intraoperative and early postoperative complications, we can conclude that MTA in the studied hospitals is not associated with their more frequent development. It should also be noted that such a terrible complication as an intraoperative stroke occurred in the group of patients with MTA and without MTA with the same rate.

Conclusion. Obviously, clearer clinical and angiographic criteria for selecting patients for MTA are needed, which will help make this procedure more effective. This thesis was voiced in the recommendations of the European Society of Cardiology of myocardial revascularization in 2018, where manual thrombaspersion is not recommended for use in routine practice, but it was noted that further study of this issue is necessary.

Key words: primary percutaneous coronary intervention, myocardial infarction, manual thrombaspersion.

For citation: Maznev D.S., Boldueva S.A., Leonova I.A. et al. Frequency of use of manual thrombaspersion in myocardial infarction according to the data of three hospitals of Saint Petersburg and Leningrad region. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 34–38. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190513

Введение

Основной патофизиологический механизм инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) – это разрушение атеросклеротической бляшки в коронарной артерии вследствие разрыва, надрыва или поверхностной эрозии,

что приводит к интракоронарному тромбозу. Другие редкие механизмы включают в себя эмболию, спонтанную диссекцию, спазм и др. [1, 2]. ИМпST, как правило, характеризуется полной тромботической окклюзией коронарной артерии, что при отсутствии быстрого и эффективно-

го лечения заканчивается развитием обширного инфаркта миокарда. Первичной целью лечения при ИМпСТ является раннее восстановление коронарного кровотока, максимально достигаемого при первичном чрескожном коронарном вмешательстве (ПЧКВ) в комбинации с фармакологической терапией.

Однако, как показывают данные реальной клинической практики, восстановление проходимости инфаркт-связанной коронарной артерии при ПЧКВ не всегда сопровождается нормализацией миокардиальной перфузии. Наиболее часто причинами недостаточной реперфузии, несмотря на проходимость артерии, являются микроваскулярная обструкция, ангиографическое проявление которой – феномен no-reflow. Важные провоцирующие факторы развития этих механизмов – большой объем интракоронарного тромба и последующая дистальная эмболия во время ПЧКВ. Недостаточность миокардиальной реперфузии клинически проявляется стойкой элевацией сегмента ST (неполной резольвцией менее 50%), низкой степенью миокардиального пропитывания и низкой градицией скорости антеградного кровотока (TIMI) [3].

Согласно литературным данным дистальная эмболизация наблюдается примерно у 15% пациентов после ПЧКВ и ассоциируется с нарушением миокардиальной перфузии, большим размером инфарктированной зоны и неблагоприятным прогнозом [1, 3, 4].

Необходимость полноценной реканализации инфаркт-связанной артерии, освобождения ее от тромботических масс и достижения оптимальной перфузии миокарда привели к активному поиску новых инъекционных антиагрегентов и к тому, что в 1989 г. Jean Marc Lablanche выполнил при ИМпСТ первую успешную тромбаспирацию из правой коронарной артерии с помощью специального катетера [5]. Почти за три десятка лет было создано множество катетеров для тромбаспирации, отличающихся своими техническими характеристиками. Основным техническим преимуществом мануальной тромбаспирации (МТА) является простота самого устройства для этой процедуры. Оно состоит из монорельсового катетера с центральным просветом внутри, на дистальном конце которого имеется один или несколько дополнительных отверстий, а также аспирационного шприца для проксимального конца катетера.

В течение многих лет использования МТА был проведен ряд рандомизированных клинических исследований, посвященных критериям отбора пациентов, клинической и ангиографической эффективности МТА, а также безопасности данной процедуры. Наиболее актуальным является исследование TOTAL, в которое были рандомизированы 10 732 пациентов с ИМпСТ и ПЧКВ с тромбаспирацией и без нее. Частота первичных конечных точек (сочетание смертей от сердечно-сосудистых причин, повторные инфаркты миокарда, кардиогенный шок, сердечная недостаточность IV функционального класса по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации в течение 180 дней) были одинаковыми в обеих группах (6,9% в группе тромбаспирации против 7% в группе только ЧКВ). Инсульт в течение 30 дней наблюдался чаще в группе с тромбаспирацией по сравнению с группой только ЧКВ (0,7% против 0,3%, $p=0,02$). В течение 180 дней инсульт имел место у 1% пациентов в группе с тромбаспирацией и у 0,5% в группе без нее. Данные о более высокой частоте инсультов в группе тромбаспирации были достоверны, однако абсолютное число инсультов было небольшим. Вероятно, более высокая частота инсультов в группе с тромбаспирацией не была напрямую связана с процедурой тромбэктомии, так как по результатам наблюдения возникновение инсультов не ограничивалось периоперационным периодом [6, 7]. Результаты данного исследования легли в основу рекомендаций Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по тактике лечения пациентов с

ИМпСТ от 2017 г., в котором МТА не рекомендована к рутинному использованию у всех пациентов. Показанием к ее применению, согласно данному руководству, служит массивный тромбоз коронарной артерии (степень TIMI Thrombus Grade – TTG 4–5) [1, 8].

Учитывая отсутствие в национальных и международных рекомендациях более четких критериев отбора больных для выполнения МТА, кроме описанных ангиографических характеристик, вопрос о показаниях к проведению данной процедуры оказался довольно неопределенным. Представляло интерес выяснить частоту применения МТА в реальной клинической практике по данным трех крупных стационаров Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

Материалы и методы

Произведен ретроспективный анализ историй болезней за 2016–2017 гг. в трех стационарах. К каждому стационару прикреплен соответствующий по территориальному расположению район города или области: стационар 1 – Клиника им. Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (538 258 человек); стационар 2 – СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» (509 529 человек); стационар 3 – ГБУЗ ЛО «Всеволожская клиническая межрайонная больница» (550 000) человек. Все три лечебных учреждения являются многопрофильными клиниками, оказывающими 24-часовую помощь при остром коронарном синдроме.

Всего сплошным методом изучено 1597 историй болезни больных с ИМпСТ. Диагноз ИМпСТ определялся как боль в грудной клетке, длящаяся не менее 30 мин, с длительностью приступа до 12 ч, наличием по данным электрокардиографии элевации сегмента ST более 0,1 мВ как минимум в двух отведениях, сопровождающаяся повышением уровня сердечного тропонина по крайней мере на одно значение, превышающее 99-й перцентиль нормального референсного значения. Показанием к выполнению МТА во всех трех стационарах была тромботическая окклюзия инфаркт-связанной артерии со степенью тромбоза 4–5, определяемого по шкале TTG. Критериями исключения для проведения МТА во всех трех стационарах были: проведение на догоспитальном этапе системного тромболизиса, наличие субокклюзирующего поражения и сохранение антеградного кровотока в инфаркт-связанной артерии на момент выполнения диагностической коронарографии.

Тромбаспирация проводилась при помощи аспирационных катетеров QuickCat (Spectranetics, США) 6F, Eliminate (Terumo, США) 6F, Export Advance (Medtronic, США) 6F. Аспирация тромба начиналась на расстоянии 2 см проксимальнее тромбоза. Затем тромбаспирационный катетер медленно продвигался вперед с одновременным проведением аспирации. При необходимости процедуру повторяли несколько раз до максимальной аспирации тромба из просвета коронарной артерии. Все больные, включенные в исследование, получали стандартную медикаментозную терапию согласно рекомендациям ESC по диагностике и лечению ИМпСТ [1]. Перед проведением ЧКВ пациентам назначали ацетилсалициловую кислоту в нагрузочной дозе (300 мг) и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел 300–600 мг или тикагрелор 180 мг). В ходе ЧКВ применялись антикоагулянты – нефракционированный гепарин или эноксапарин – по принятым схемам.

По характеру поражения инфаркт-связанной артерии по данным коронарографии были сформированы следующие группы больных: пациенты с наличием субокклюзирующего поражения/сохранением антеградного кровотока – 558 (35%) человек, пациенты со степенью коронарного тромбоза TTG 1–3 – 253 (16%) человека, а также группа пациентов с тромботической окклюзией коронарной артерии со степенью интракоронарного тромбоза TTG 4–5 (исследуемая группа) – 786 (49%) больных. Пациентам исследуемой

Таблица 1. Число пациентов с ИМпСТ в трех стационарах за 2016–2017 гг.

Table 1. Number of patients with myocardial infarction with ST-segment elevation in three hospitals in years 2016–2017.

Пациенты	Стационар 1		Стационар 2		Стационар 3	
	2016 г.	2017 г.	2016 г.	2017 г.	2016 г.	2017 г.
ИМпСТ	211	143	271	244	376	352
	n=354 (22,2%)		n=515 (32,2%)		n=728 (45,6%)*	
TTG 4–5	106	61	91	55	245	228
	n=167 (47,2%)*		n=146 (28,3%)*		n=473 (65%)*	
MTA+	72	33	15	13	125	53
	n=105 (62,9%)*		n=28 (19,2%)*		n=178 (37,5%)*	

*Разница $p < 0,05$ при сравнении со стационарами 1 и 2; *разница $p < 0,05$ при сравнении между группами. MTA+ – ПЧКВ с МТА.
 *Difference $p < 0,05$ in comparison with hospitals 1 and 2; *difference $p < 0,05$ in comparison between groups. Manual thromboaspiration (MTA)+ – primary percutaneous coronary intervention (PPCI) with MTA.

Таблица 2. Исходная клиничко-anamnestическая характеристика больных (2016–2017 гг.).

Table 2. Baseline clinical and anamnestic characteristics of patients (years 2016–2017).

Признак	Стационар 1 (n=167)		p	Стационар 2 (n=146)		p	Стационар 3 (n=473)		p
	MTA+, n=105 (62,9%)	MTA-, n=62 (37,1%)		MTA+, n=28 (19,2%)	MTA-, n=118 (80,8%)		MTA+, n=178 (37,6%)	MTA-, n=295 (62,4%)	
Мужчины (n)	75	40	–	20	76	–	133	221	–
Женщины (n)	28	24	–	8	42	–	45	74	–
Возраст, лет	60,3±1,3	65±1,1	0,0047	55,3±1,6	64±1,1	0,004	62,5±2,5	63±1,7	0,05
Дебют ишемической болезни сердца	80 (77,6%)	44 (70,9%)	0,05	22 (78,6%)	92 (77,3%)	0,04	136 (76,4%)	230 (77,9%)	0,06
Инфаркты ранее	10 (9,7%)	11 (17,7%)	0,07	6 (21,4%)	13 (10,9%)	0,05	28 (15,7%)	40 (13,6%)	0,055
Время ишемии, мин	318,7±21,3	312,3±19,6	0,036	267,7±18,9	266,9±21,6	0,04	296,2±22,4	270,5±21,5	0,036

Примечание. MTA- – ПЧКВ без МТА.
 Note. MTA- – PPCI without MTA.

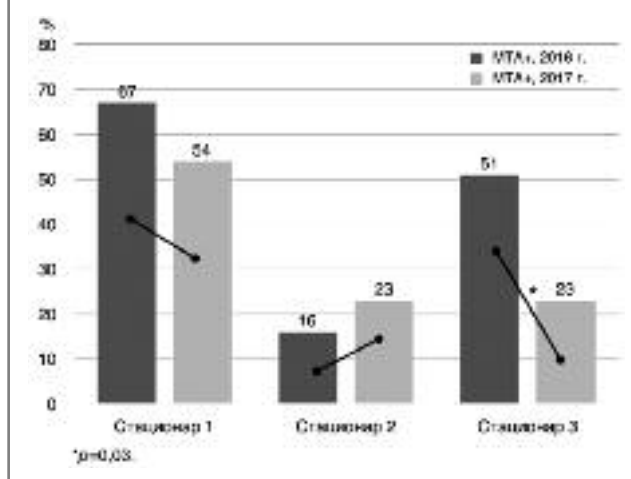
группы было выполнено либо только ПЧКВ, либо ПЧКВ с МТА.

В табл. 1 представлены данные о числе пациентов в 2016 и 2017 г. в каждом из стационаров, в которых проводился анализ историй болезни. Больше всего пациентов было в стационаре 3, что логично объясняется большей территорией обслуживания. Достоверно ($p < 0,05$) меньше пациентов, у которых при ангиографии определялась тромботическая окклюзия TTG 4–5, наблюдалось в стационаре 2, а больше всего – в стационаре 3. Всего МТА была выполнена у 311 пациентов, что составило 39,5% от всех больных, у которых была зафиксирована тромботическая окклюзия коронарной артерии со степенью интракоронарного тромбоза TTG 4–5. Достоверно чаще ($p < 0,05$) МТА применялась в стационаре 1 – практически у 2/3 пациентов с интракоронарным тромбозом TTG 4–5, в то время как в стационаре 2 – только у 19,2% больных с такой же выраженностью тромбоза.

В табл. 2 представлена клиничко-демографическая характеристика пациентов.

Анализируя представленные выше данные (см. табл. 2), можно сказать, что пациенты всех стационаров значимо не отличались по исходным клиничко-anamnestическим и ангиографическим характеристикам. Пациенты, которым была выполнена МТА, были моложе, также у этих больных такой показатель, как «время ишемии», был достоверно выше, чем у лиц, у которых МТА не выполнялась.

При сравнении частоты применения МТА у лиц исследуемой группы (пациенты с тромботической окклюзией коронарной артерии со степенью интракоронарного тромбоза TTG 4–5) в динамике (в 2016 и 2017 г.) оказалось, что если в 2016 г. данная процедура была выполнена у 48% больных, у которых имелись показания к ее применению, то в 2017 г. – только у 28,8% ($p < 0,05$). Нами были проана-

Частота выполнения МТА в трех стационарах, 2016–2017 г.
Frequency of MTA performance in three hospitals, 2016–2017.

лизированы данные о частоте выполнения МТА в каждом стационаре за 2016 и 2017 г. среди пациентов с ИМпСТ со степенью интракоронарного тромбоза TTG 4–5, которые представлены на рисунке.

Несмотря на малую травматичность эндоваскулярных вмешательств, при инфаркте миокарда все-таки имеется ряд осложнений, которые в значительной степени ухудшают прогноз пациентов. Наиболее неблагоприятными осложнениями у пациентов с ИМпСТ при ПЧКВ являются тромбоз стента, перфорация коронарной артерии, тампонада, осложнения в месте артериального доступа, дистальная эмболия, развитие феномена no-reflow, инсульт. В ходе работы над историями болезней и операционными журна-

Таблица 3. Частота интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений в трех стационарах за 2016–2017 гг.
Table 3. Frequency of intraoperative and early postoperative complications in three hospitals in 2016–2017 years.

Осложнение	Стационар 1		Стационар 2		Стационар 3	
	МТА+	МТА-	МТА+	МТА-	МТА+	МТА-
Гематома*	2 (1,9%)	0	0	1 (0,8%)	0	0
Дистальная эмболия	4 (3,8%)	2 (3,1%)	2 (7,1%)	4 (3,4%)	0	1 (1,3%)
Феномен no-reflow	4 (3,8%)	1 (1,6%)	1 (3,5%)	1 (0,8%)	2 (1,9%)	3 (3,9%)
Инсульт (интраоперационно)	1 (0,9%)	0	0	1 (0,8%)	0	1 (1,3%)

*Гематомы, сопровождающиеся значимым снижением уровня гемоглобина, а также требующие экстренной открытой хирургической ревизии места пункции.
 *Hematomas associated with significant decrease of hemoglobin level and requiring emergency open surgical revision of the puncture area.

лами отделений рентгенэндоваскулярной хирургии трех стационаров были получены следующие данные о частоте осложнений (табл. 3). Необходимо отметить, что указанные осложнения возникали достаточно редко, достоверных различий между стационарами не получено.

Обсуждение

Согласно полученным данным исходная клиническая и ангиографическая характеристика пациентов в трех стационарах достоверно не отличалась, как и время оказания эндоваскулярной помощи. Средняя частота выполнения МТА при ИМпСТ со степенью коронарного тромбоза TTG 4–5 по всем стационарам за 2016–2017 гг. составила 39,5%. Исследуя динамику использования МТА в 2016–2017 гг., можно говорить о тенденции к снижению частоты применения МТА в стационаре 1 и увеличению в стационаре 2. Достоверное уменьшение частоты выполнения МТА в стационаре 3 может объясняться более частым выполнением системного тромболизиса на догоспитальном этапе, что является критерием исключения проведения МТ. Это связано с тем, что в 2017 г. увеличилась территория, обслуживаемая данным стационаром, который стал оказывать помощь пациентам с ИМпСТ из довольно удаленных городов области, и транспортировка пациентов до центра ЧКВ занимает более 120 мин.

Анализируя данные о частоте интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, можно сделать вывод, что МТА в изучаемых стационарах не сопряжена с более частым их развитием. Также следует отметить, что такое грозное осложнение, как интраоперационный инсульт, имело место как в группе пациентов с МТА, так и без МТА. Именно анализ интраоперационных нарушений мозгового кровообращения является критерием безопасности МТА, в отличие от оценки случаев инсульта в течение всей госпитализации, в связи с чем критиковалось исследование TOTAL [6, 7].

Особый интерес представляло изучение критериев отбора пациентов для МТА, учитывая в некоторой степени разный профиль стационаров – центр федерального подчинения, городской стационар и центральная районная больница. Анализ выписных документов этих центров за 2016–2017 гг., а также проведение опроса врачей отделений эндоваскулярной диагностики и лечения показали, что единственным критерием отбора больных для МТА были ангиографические данные, а именно выраженность тромбоза коронарной артерии, иногда – техническая оснащенность. Во всех случаях решение вопроса о проведении МТА принималось индивидуально.

Заключение

Успех ПЧКВ при ИМпСТ нередко омрачается субоптимальной миокардиальной реперфузией, несмотря на достижение проходимости эпикардиальной коронарной артерии, что послужило основанием для разработки метода тромбаспирации. Однако многолетний опыт выполнения

МТА по данным клинических исследований и метаанализов так и не ответил однозначно на вопрос о преимуществах дополнительного использования тромбаспирации при ПЧКВ. В современной литературе и международных рекомендациях отсутствуют четкие критерии отбора пациентов для данной процедуры, что и показали результаты работы трех стационаров по оказанию экстренной помощи больным с ИМпСТ, однако следует отметить, что частота использования тромбаспирации при ПЧКВ остается довольно высокой. Таким образом, очевидно, что необходимы более четкие клинические и ангиографические критерии отбора пациентов для выполнения МТА, что поможет сделать данную процедуру наиболее эффективной. Данный тезис был озвучен в рекомендациях ESC по реваскуляризации миокарда в 2018 г., где МТА не рекомендована к использованию в рутинной практике, однако было отмечено, что необходимо дальнейшее изучение этого вопроса [9–13].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018; 39 (2): 119–77.
2. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. N Engl J Med 2013; 368: 2004–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1216063>
3. Topol EJ, Teirstein PS. Percutaneous coronary intervention in acute ST segment elevation myocardial infarction. Textbook of Interventional Cardiology. 6th ed. Elsevier Saunders, 2011.
4. Henriques JP et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. Eur Heart J 2002; 23: 1112–7. <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.3035>
5. LaBlanche JM, Fourrier JL, Gommeaux A et al. Percutaneous aspiration of coronary thrombus. Catheterization Cardiovasc Diagnosis 1989; 17 (2): 97–8.
6. Vlaar PJ, Svilaas T et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. Lancet 2008; 371: 1915–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60833-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60833-8)
7. Jolly SS, Cairns J et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. N Engl J Med 2015; 372: 1389–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415098>
8. Sianos G, Papafakis MI, Daemen J et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stent in STEMI: the importance of stent burden. J Am Coll Card 2007; 50: 573–83.
9. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2018; 1–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
10. Jolly SS, James S et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: An individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. Circulation 2017; 135 (2): 143–52. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025371>
11. Manolis AS. Is Atherothromboaspiration a Possible Solution for the Prevention of No-Reflow Phenomenon in Acute Coronary Syndromes? Single Centre Experience and Review of the Literature. Curr Vasc Pharmacol 2018. <https://doi.org/10.2174/157016111666618011150956>

12. Azarov AV, Analeev AI, Klimov VP et al. The results of the use of primary manual thromboaspiration and delayed stenting in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation due to massive thrombosis of the infarct-related coronary artery. J Clin Pathophysiol 2017; 23 (3); Addendum 1; p. 3.
13. Azarov AV, Semitko SP, Gleizer MG et al. The results of delayed endovascular intervention in ST elevation acute myocardial infarction due to thrombotic occlusion of coronary artery. J Cardiovasc Ther Prevention 2017; 16 (1): 40–5.37

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мазнев Дмитрий Сергеевич – аспирант каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: fonmaznev@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5486-5251>

Болдуева Светлана Афанасьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: Svetlanaboldueva@mail.ru

Леонова Ирина Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: Ivanov_leonova@mail.ru

Шлойдо Евгений Антонович – канд. мед. наук, зав. отд-нием рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ ГМПБ №2. E-mail: shloydo@gmail.com

Кочанов Игорь Николаевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: gmpb@kin@mail.ru

Каледин Александр Леонидович – канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: alkaledin@mail.ru

Ардеев Владимир Николаевич – зав. отд-нием рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГБУЗ ЛО «Всезолжская КМБ». E-mail: cmo@vkmb.ru

Dmitrii S. Maznev – Graduate Student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: fonmaznev@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5486-5251>

Svetlana A. Boldueva – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: Svetlanaboldueva@mail.ru

Irina A. Leonova – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: Ivanov_leonova@mail.ru

Evgenii A. Shloydo – Cand. Sci. (Med.), City Multiservice Hospital №2. E-mail: shloydo@gmail.com

Igor N. Kochanov – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: gmpb@kin@mail.ru

Aleksandr L. Kaledin – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: alkaledin@mail.ru

Vladimir N. Ardeev – Head Department, Vsevolzhsk Clinical Interdistrict Hospital. E-mail: cmo@vkmb.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019

Торасемид – препарат для терапии сердечной недостаточности и артериальной гипертензии

Д.И. Трухан^{✉1}, Е.Л. Давыдов²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация лекарственной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и артериальной гипертензией. В настоящее время основным показанием для петлевых диуретиков является ХСН. К преимуществам петлевого диуретика торасемида в сравнении с фуросемидом относятся: 1) торасемид в 4 раза «сильнее» по дозированию; 2) более стабильная (предсказуемая) биодоступность, не зависящая от приема пищи и состояния кишечной стенки (актуально при застойной ХСН); 3) период полувыведения ($T_{1/2}$) торасемида в 4 раза выше; 4) при хронической почечной недостаточности $T_{1/2}$ не изменяется (метаболизм в печени 80%); 5) дополнительные эффекты торасемида на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему – ангиотензин II и рецепторы к альдостерону. Благодаря безопасному метаболическому профилю и многофакторному антигипертензивному действию торасемид расширяет возможности использования петлевых диуретиков в комплексной антигипертензивной терапии. Наличие в арсенале практического врача торасемида позволяет оптимизировать лекарственную терапию у пациентов с ХСН и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, торасемид.

Для цитирования: Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Торасемид – препарат для терапии сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 40–47. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190549

Review

Torsemide – the drug for the treatment of heart failure and arterial hypertension

Dmitry I. Trukhan^{✉1}, Evgeny L. Davydov²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Voino-Yasnetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

The current problem of public health is the optimization of drug therapy in patients with chronic heart failure and hypertension. Torasemide expands the use of loop diuretics in complex antihypertensive therapy due to a safe metabolic profile and multifactorial antihypertensive action. An urgent public health problem is the optimization of drug therapy in patients with chronic heart failure and arterial hypertension. Currently, the main indication for loop diuretics is chronic heart failure (CHF). The advantages of the torasemide loop diuretic compared to furosemide include: 1) torasemide is 4 times “stronger” in dosage; 2) a more stable (predictable) bioavailability, independent of food intake and the condition of the intestinal wall (relevant for congestive heart failure); 3) the half-life of torasemide ($T_{1/2}$) is 4 times higher; 4) in chronic renal failure, $T_{1/2}$ does not change (metabolism in the liver 80%); 5) additional effects of torasemide on renin-angiotensin-aldosterone system – angiotensin II and aldosterone receptors. Due to its safe metabolic profile and multifactorial antihypertensive effect, torasemide expands the possibilities of using loop diuretics in complex antihypertensive therapy. The presence in the arsenal of the practitioner of the most famous drug torasemide allows optimizing drug therapy in patients with heart failure and arterial hypertension.

Key words: chronic heart failure, arterial hypertension, torasemide.

For citation: Trukhan D.I., Davydov E.L. Torasemide – the drug for the treatment of heart failure and arterial hypertension. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 40–47. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190549

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

В Российской Федерации по данным Росстата [1] смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составляет 55% от общего числа умерших (более 0,5 млн человек). Лишь 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сердце и сосуды должны быть еще крепкими и неизношенными [1, 2].

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в различных регионах РФ варьирует в пределах 7–10%. Доля пациентов с ХСН I–IV функционального класса (ФК) увеличилась с 4,9% (1998 г.) до 8,8% (2014 г.) в репрезентативной выборке европейской части РФ. Более значимо возросла доля пациентов с тяжелой (III–IV ФК) ХСН: с 1,2 до 4,1% [3, 4].

Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, почти каждого 2-го (49%) больного, а ХСН фигури-

рует в диагнозе у 92% госпитализированных в такие стационары [5].

Основными причинами развития ХСН в РФ являются артериальная гипертензия (АГ) – 95,5%, ишемическая болезнь сердца – 69,7% [3], их комбинация встречается у большинства больных с ХСН [4, 5].

АГ является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, АГ является одним из основных факторов риска развития ССЗ и их осложнений, с другой – самостоятельным заболеванием [2, 6, 7].

В динамике распространенности АГ по материалам обследования, проведенного в рамках целевой федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в РФ», даже несколько увеличилась – с 39,5 до 40,8% [1, 2]. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания выросла с 77,9 до 83,9–87,1%, увеличилось и число пациентов, принимающих антигипертензивные препараты – с 59,4 до 69,5% больных АГ. Однако сохраняется низким процент эффективного лечения АГ – соответственно 21,5 и 27,3% пациентов, при этом контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне лишь 23,2% пациентов [8, 9].

В связи с этим актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация лекарственной терапии у пациентов с ХСН и АГ [10, 11].

Диуретики в комплексной терапии ХСН применяются у всех больных с ХСН II–IV ФК с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <40% и признаками застоя для улучшения клинической симптоматики и снижения риска повторных госпитализаций (класс рекомендаций I, уровень доказанности C). Диуретики могут быть назначены и в случае задержки жидкости в организме у пациентов с сохраненной/промежуточной ФВЛЖ [3].

Дегидратационная терапия в активной фазе (при наличии застойных явлений) проводится с превышением выделенной мочи над выпитой жидкостью не более 1–1,5 л в сутки во избежание электролитных, гормональных, аритмических и тромботических осложнений. Комбинируются петлевые диуретики торасемид или фуросемид с диуретической дозой антагониста минералокортикоидных рецепторов (100–300 мг/сут) [3].

Торасемид относится к группе петлевых диуретиков. Основной механизм действия обусловлен его обратимым связыванием с ко-транспортером $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$, расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящей петли Генле, в результате этого снижается или полностью ингибируется реабсорбция ионов натрия, что приводит к уменьшению осмотического давления внутриклеточной жидкости и реабсорбции воды [12, 13].

Таким образом, классический эффект петлевых диуретиков, выраженный в экскреции натрия и калия, в механизме действия торасемида суммируется с ингибированием реабсорбции ионов хлора (реализуется в собирательных трубочках), что дает более высокую мощность диуреза, а также способствует компенсаторной экскреции ионов водорода, что обуславливает снижение pH мочи (подкисление). Торасемид также снижает сродство альдостерона к минералокортикоидным рецепторам, препятствуя значительной экскреции калия и замедлению экскреции натрия, развитию синдрома рикошета (усиление реабсорбции натрия) и резистентности к диуретической терапии [14–16].

Согласно проведенным фармакокинетическим исследованиям торасемида, его диуретический эффект при применении дозировок до 10 мг/сут более выражен в первые дни (первые 7 дней), затем ослабевает примерно в 2–3 раза, главным образом за счет резкого снижения калийдиуретического. Благодаря многоплановости воздействий на рецепторы нефрона, торасемид имеет значительный диуретический потенциал и большую терапевтическую широту (от 2,5 до 200 мг/сут) при крайне низкой токсичности [14–16].

В отличие от всех остальных петлевых диуретиков торасемид снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), являясь в определенной степени блоком рецепторов ангиотензина II [17], что проявляется:

- 1) устранением спазма периферических сосудов;
- 2) уменьшением содержания ионов Ca^{2+} в миоцитах сосудистой стенки и снижением чувствительности к катехоламинам, что, соответственно, не вызывает повышения активности симпатико-адреналовой системы [18];
- 3) замедлением фибротических процессов в миокарде, сосудистой стенке и почках [19, 20].

Одним из важных эффектов торасемида является снижение ответа на вазоконстрикцию под воздействием ангиотензина II и норадреналина, реализуемое через блокаду натриевых каналов. Антиминералокортикоидная способность препарата также усиливает этот эффект за счет ослабления активности симпатической нервной системы. Кроме этого, способность торасемида снижать концентрацию кальция внутри клетки, вызванную повышением концентрации ангиотензина II и эндотелина I, препятствует сокращению миоцитов сосудов [21–23].

Увеличение синтеза окиси азота под влиянием торасемида выражено больше всего в венозной системе, т.е. препарат вызывает венодилатацию, снижая таким образом преднагрузку на сердце. Усиление синтеза простациклина, напротив, происходит независимо от строения сосуда – и в венозной, и в артериальной системах, также способствуя вазодилатации – снижению пред- и постнагрузки на сердце [24, 25].

Химическая структура молекулы торасемида имеет довольно высокое сродство к рецепторам тромбосана A_2 на тромбоцитах, вызывая их блокаду и снижая тем самым их способность к агрегации. Таким образом, торасемид ингибирует вазоконстрикторное действие тромбосана A_2 и увеличивает высвобождение простациклина в сосудистой стенке, что выгодно отличает его от фуросемида [24].

Антиагрегантный эффект усиливается благодаря способности торасемида усиливать синтез оксида азота эндотелием, активируя NO-синтазу, и синтез простациклина, являющегося также антагонистом тромбосана [26].

Таким образом, эта особенность препарата смягчает ряд нежелательных эффектов активации РААС, которые играют ключевую роль в прогрессировании ХСН и АГ.

Принципиальным отличием торасемида от других петлевых диуретиков является наличие у него антиальдостеронового действия [13, 27]. Он блокирует ангиотензин II-индуцированную продукцию альдостерона и ингибирует связывание альдостерона в тубулярных клетках почек в такой же степени, как и спиронолактон [28]. При этом значительно снижается риск потери калия с характерным для многих других диуретиков развитием гипокалиемии, способной повысить риск развития тяжелых нарушений ритма и ухудшить прогноз [29].

Обладая хорошим распределением в ткани организма, торасемид препятствует соединению альдостерона со своим рецептором не только в почечных каналах, но и в тканях сердца, обеспечивая антифибротический эффект и снижая миокардиальный фиброз, в сосудах – снижая дисфункцию эндотелия и потенцируя вазодилатацию [30].

Влияние торасемида на скорость развития фибротических процессов в миокарде было доказано у пациентов с ХСН в исследовании испанских ученых [19], которые отметили, что на фоне приема этого препарата отмечается статистически значимое уменьшение уровня маркеров миокардиального фиброза, а также в 1,8 раза уменьшается объем коллагеновой фракции в миокарде [13]. Антифибротический эффект торасемида в дальнейшем был подтвержден в ряде экспериментальных и клинических исследований [20, 31–33].

Данные эффекты выливаются в улучшение выживаемости больных с ХСН на фоне торасемида, уменьшение ФК ХСН и улучшенной переносимости препарата у данных больных в сравнении с терапией другими диуретиками [29].

Необходимо особо отметить электролитную безопасность торасемида. Экскреция натрия и калия с мочой у торасемида в дозах до 10 мг/сут пропорциональна их концентрации при нормальном электролитном балансе крови (соотношение $\text{Na}:\text{K}$), что обеспечивает отсутствие сдвигов гомеостаза и буферного баланса плазмы [34–36]. Таким образом обеспечивается отсутствие у торасемида синдромов рикошета, реабсорбции натрия и отмены, характерных для других диуретиков [37].

В ранних исследованиях торасемида [34, 35] была показана 24-часовая продолжительность повышенной экскреции натрия в первые дни приема препарата в дозах до 10 мг/сут, в последующем (с 7-го дня) натрийурез приходит в норму, что обеспечивает незначительное увеличение общего суточного диуреза наряду с наличием умеренного гипотензивного эффекта [36]. Даже при приеме препарата в вечерние часы (при длительности приема более 2 нед) частота никтурии не превышает 7% [38].

Перечисленные дополнительные свойства торасемида не характерны для пролонгированной формы торасемида, фуросемида и других петлевых диуретиков [17–19, 31].

Для торасемида характерна более высокая и предсказуемая биодоступность (80–91% и более) по сравнению с фуросемидом [39]. После приема внутрь он быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация препарата торасемида в плазме отмечается через 1–2 ч после приема. Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию препарата [13, 39].

Еще одной особенностью торасемида является относительно длительный $T_{1/2}$ (3–4 ч), что значительно больше фуросемида (1 ч). Метаболизм торасемида на 75–80% происходит в печени с участием изофермента цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) с образованием неактивных метаболитов и на 20% в почках [29]. В неизменном виде с мочой выделяется только 20–25% препарата, соответственно, нарушение функции почек в меньшей степени влияет на фармакокинетические параметры препарата, в отличие от фуросемида. Однако в случае нарушения функции печени может наблюдаться значимое удлинение $T_{1/2}$ [40], но кумуляции препарата не происходит, так как большая часть оставшегося в неизменном виде торасемида у этих больных выделяется с мочой.

Продолжительность диуретического эффекта варьирует в зависимости от дозы от 6 до 10 ч, но при этом продолжительность гипотензивного эффекта перекрывает 24-часовой период. Возможным объяснением этой фармакокинетической особенности является высокое сродство молекулы торасемида к рецепторам в тканях, т.е. связь препарата с рецепторами в тканях продолжается даже после его полной элиминации из крови [30, 34, 35, 38].

Торасемид является относительно метаболически нейтральным препаратом. Его применение в дозах 5–10 мг/сут в течение 6 мес и более не приводит к значимому изменению уровня глюкозы, мочевого кислоты, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности и калия [41–46]. При использовании торасемида в дозе 2,5–100 мг/сут объем выделенной жидкости, экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно без существенного выведения калия [41].

С момента внедрения торасемида в клиническую практику было проведено большое число исследований с его участием у пациентов с ХСН. В большинстве работ торасемид сравнивался с фуросемидом, который долгие годы оставался эталонным препаратом в лечении отежного синдрома. К преимуществам торасемида относятся:

- 1) торасемид в 4 раза «сильнее» по дозированию [41, 47, 48];
- 2) более стабильная (предсказуемая) биодоступность (80% против 40–71% у фуросемида), не зависящая от приема пищи и состояния кишечной стенки (актуально при застойной ХСН) [41, 47];
- 3) $T_{1/2}$ торасемида в 4 раза выше, чем у фуросемида [49];
- 4) при хронической почечной недостаточности $T_{1/2}$ не изменяется (метаболизм в печени 80%) [47];
- 5) дополнительные эффекты торасемида на РААС (ангиотензин II и рецепторы к альдостерону) [30, 47].

В американском исследовании PEACH (Pharmacoeconomic Assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with Congestive Heartfailure) сравнивалось влияние торасемида и фуросемида на исходы и качество жизни больных с ХСН II–III ФК. За время наблюдения достоверных различий в клинической эффективности, влиянии на смертность и в частоте госпитализаций выявлено не было, но при этом торасемид в большей степени улучшал качество жизни больных [50]. При изучении эффективности торасемида в разных дозах (5, 10 и 20 мг) у больных с ХСН II–III ФК в течение недели в группе приема торасемида отмечалось статистически значимое снижение

массы тела (конечная точка) по сравнению с пациентами из группы приема плацебо [50].

В другом американском клиническом исследовании [50] было показано, что терапия торасемидом имеет значимые преимущества перед фуросемидом в снижении частоты госпитализаций (17% против 39%; $p<0,01$), достоверно меньше была и общая продолжительность стационарного лечения больных: 106 сут в группе торасемида и 296 сут в группе фуросемида ($p=0,02$), а также частота госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми событиями (44 и 59%, $p=0,03$), отмечена и положительная клиническая динамика – уменьшение выраженности одышки и утомляемости [51]. В немецком исследовании [52] было отмечено снижение стоимости лечения с учетом госпитализаций при использовании торасемида, которое сопровождалось более выраженным снижением ФК ХСН и улучшением качества жизни больных.

В испанском исследовании TORIC (TORasemide In Congestive heart failure) среди 1377 больных (231 центр в Испании) с ХСН II–III ФК в течение 12 мес наблюдения изучалась эффективность и безопасность торасемида 10 мг/сут в сравнении с фуросемидом 40 мг/сут (либо другим диуретиком) [53]. Торасемид достоверно превосходил все остальные диуретики по способности уменьшать ФК ХСН (45,8% против 37,2%; $p=0,00017$). Также в группе торасемида была ниже летальность (2,2% против 4,5%; $p<0,05$), реже встречалась гипокалиемия (12,9 и 17,9%; $p=0,013$). Результаты исследования TORIC показали способность петлевого диуретика торасемида не только улучшать клиническое состояние больных с ХСН, но и положительно влиять на долгосрочный прогноз.

В аналогичном японском исследовании [54] назначение торасемида в дозе 4–8 мг/сут в течение 6 мес у больных с ХСН II–III ФК способствовало достоверному снижению концентрации натрийуретического гормона в плазме крови, и были получены доказательства положительного влияния на процессы ремоделирования миокарда: уменьшение конечного диастолического размера, а также индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), улучшение наполнения ЛЖ ($p<0,005$). Эффекты торасемида зависели от дозы препарата и были более выраженными при его назначении в дозе 8 мг/сут по сравнению с дозой 4 мг/сут.

В исследовательском протоколе программы TORNADO отмечается, что применение торасемида приводит к улучшению качества жизни и лучшему прогнозу у пациентов с ХСН [55]. Торасемид характеризуется более надежной биодоступностью по сравнению с фуросемидом, большей продолжительностью действия и применяется 1 раз в день в отличие от фуросемида и буметанида [56].

Клиническая эффективность торасемида была продемонстрирована и в российских исследованиях. По результатам рандомизированного многоцентрового исследования ДУЭЛЬ-ХСН [57], в которое были включены 470 пациентов с декомпенсированной ХСН II–IV ФК, применение торасемида позволило достичь компенсации на 5 дней раньше, чем применение фуросемида. Толерантность к физической нагрузке в пробе с 6-минутной ходьбой у пациентов, получавших торасемид, была достоверно выше, чем у больных, которых лечили фуросемидом (160 и 133 м соответственно, $p<0,01$). Кроме этого, торасемид оказал достоверное положительное влияние на показатели диастолической функции ЛЖ. Терапия торасемидом приводила к сокращению частоты побочных явлений и меньшей потере калия по сравнению с терапией фуросемидом (0,3 и 4,2% соответственно) [57].

В казахстанском рандомизированном многоцентровом исследовании ПОЭТ лечение пациентов с ХСН II–III ФК торасемидом по сравнению с фуросемидом в составе комбинированной терапии сопровождалось более выраженным уменьшением отежного синдрома, улучшением пока-

зателей систолической функции ЛЖ и качества жизни, повышением толерантности к физической нагрузке [58].

В российском исследовании динамики ИММЛЖ и типов ремоделирования сердца на фоне приема диуретиков с антиальдостероновым действием было отмечено, что добавление торасемида к базовой терапии пациентов после протезирования клапанов сердца приводит к более выраженному снижению ИММЛЖ (28,9%, $p < 0,05$), т.е. уменьшению выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ, по сравнению с пациентами, принимавшими только базовую терапию (8,7%), и по сравнению с пациентами, принимавшими спиронолактон (20,7%). У 25% больных, принимавших торасемид, отмечена нормализация показателей ремоделирования ЛЖ [59].

В клинических рекомендациях Общества специалистов по сердечной недостаточности и Российского кардиологического общества 2016 г. [3] отмечается, что торасемид имеет преимущества перед фуросемидом по силе действия, степени всасываемости (удобство приема внутрь), длительности действия (лучше переносимость при меньшей частоте мочеиспусканий), положительному влиянию на нейрогормоны (меньше электролитных нарушений, уменьшение прогрессирования фиброза миокарда и улучшение диастолического наполнения сердца) и достоверно снижает риск повторных госпитализаций в связи с обострением ХСН (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B).

В настоящее время основным показанием для торасемида и других петлевых диуретиков является ХСН. Однако способность торасемида фармакологически блокировать эффекты альдостерона открывает ему перспективы использования также и для лечения АГ [60–64].

Развитие АГ достаточно часто может быть следствием увеличения сердечного (минутного) объема сердца в ре-

зультате возрастания внутрисосудистого объема жидкости (обусловленного задержкой натрия в организме), что является патогенетическим основанием для применения диуретиков в качестве антигипертензивных препаратов. Диуретики занимают особое место среди 5 основных групп антигипертензивных препаратов [65–67], поскольку они применяются при лечении АГ значительно дольше, чем другие антигипертензивные препараты, а именно – с конца 1950-х годов.

Возможностям использования торасемида в лечении АГ посвящен ряд обзоров, опубликованных в последние годы [61–64, 68–74]. Изучение эффективности этого препарата при АГ было начато более 25 лет назад. При приеме 2,5–5 мг торасемида было обнаружено постепенное снижение АД с достижением максимального антигипертензивного эффекта через 12 нед приема; при этом число респондеров среди лиц с АГ I и II степени составляло 60–90% [73].

В немецком двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором изучалась антигипертензивная активность торасемида в дозе 2,5–5 мг/сут, через 12 нед терапии диастолическое АД нормализовалось у 46–50% больных в группе, получавших торасемид, по сравнению с 28% у больных, получавших плацебо [75].

Еще в одном немецком исследовании [76] больным АГ торасемид назначали в течение 48 нед, причем у половины пациентов лечение начиналось с дозы торасемида 2,5 мг/сут, у другой половины больных «стартовой» была доза торасемида 5 мг/сут. При недостаточной эффективности допускалось удвоение дозы. Существенных различий в эффективности препарата в дозе 2,5 и 5 мг не отмечалось, что позволяет рассматривать дозу 2,5 мг/сут как оптимальную для лечения АГ. По данным суточного мониторинга АД при однократном в сутки применении торасемида

снижение АД сохранялось в течение 24 ч [77]. Антигипертензивный эффект при применении развивается постепенно, без выраженного диуретического эффекта и без резкого снижения АД, что особенно важно у пожилых пациентов, у которых тиазидные диуретики иногда могут вызывать ортостатическое снижение АД [73].

В сравнительном исследовании эффективность и переносимость торасемида (2,5 мг/сут) и индапамида (2,5 мг/сут) у больных АГ с диастолическим АД 100–110 мм рт. ст. оказалась сопоставимой [78]. Еще в одном сравнительном исследовании у больных тяжелой АГ использовали в режиме монотерапии 4 диуретика: гидрохлоротиазид (ГХТ), индапамид, циклотиазид и торасемид в течение 8–12 нед. Торасемид и индапамид снижали уровень АД в большей степени, чем другие препараты в этом исследовании. При этом отмечено, что торасемид, в отличие от тиазидных диуретиков, не оказывал негативного влияния на уровень глюкозы в крови натощак [79].

Торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут по антигипертензивной активности не уступает 25 мг ГХТ, 25 мг хлорталидона и 2,5 мг индапамида [79–81].

В дозе 2,5 мг/сут торасемид оказывал антигипертензивный эффект, сопоставимый с таковым у ГХТ в дозе 25 мг, в отличие от него, не влияя на уровень глюкозы и калия в сыворотке. Необходимо отметить, что в конце 2018 г. ряд производителей лекарственных препаратов для лечения АГ, содержащих в качестве действующего вещества ГХТ, заявили о выявлении его новых побочных эффектов [82]. Согласно данным 2 фармакоэпидемиологических исследований, выполненных с использованием данных Датского национального регистра рака [83, 84], была продемонстрирована связь между приемом ГХТ и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) – базально-клеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы ГХТ. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие ГХТ. Для пациентов с НМРК в анамнезе следует пересмотреть целесообразность применения ГХТ [85].

В клиническом отечественном рандомизированном исследовании в течение 24 нед сравнивался антигипертензивный эффект торасемида и ГХТ (в случае недостижения целевого АД к терапии присоединялся эналаприл), и было показано, что антигипертензивные эффекты торасемида и ГХТ сопоставимы, однако в группе ГХТ отмечалось статистически значимое увеличение уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. В группе торасемида подобных изменений не отмечалось, равно как и клинически значимых изменений уровней калия и магния. Важным свойством торасемида оказалась его способность не менять физиологический циркадный ритм изменения АД [86].

Влияние торасемида 2,5 мг на уровень электролитов было сопоставимым с влиянием комбинации ГХТ 25 мг с калийсберегающим диуретиком триамтереном 50 мг [87]. При сравнении переносимости торасемида и ГХТ в комбинации с триамтереном у больных АГ через 4 нед терапии частота побочных эффектов в группе ГХТ оказалась выше почти в 2,5 раза. В этом же исследовании было изучено влияние разных доз торасемида на углеводный и липидный обмен при длительном (48 нед) применении и достоверных сдвигов уровня глюкозы, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности при использовании 5 или 10 мг торасемида не обнаружено. У торасемида в дозе 2,5–5 мг по сравнению с индапамидом в дозе 2,5 мг метаболический профиль оказался также лучше: при одинаковом снижении уровня АД индапамид в большей степени снижал уровень калия, повышая, кроме того, уровень глюкозы и мочевой кислоты в плазме [88].

При недостаточном антигипертензивном эффекте монотерапии торасемидом его можно с успехом комбиниро-

вать с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов к ангиотензину II, блокаторами медленных кальцевых каналов, β-адреноблокаторами, т.е. с любым препаратом из числа основных антигипертензивных [73]. В одном из исследований приведены данные, свидетельствующие о возможности комбинации торасемида и ГХТ при АГ: при усилении натрийуретического действия указанной комбинации было отмечено уменьшение потерь с мочой калия и магния [89].

Диуретики на протяжении нескольких десятилетий остаются неотъемлемой частью антигипертензивной терапии. Место петлевых диуретиков в лечении пациентов с АГ до недавнего времени ограничивалось наличием дополнительных показаний (ХСН, хронической болезни почек) либо купированием гипертонического криза [63, 90]. Торасемид позволил расширить возможности использования петлевых диуретиков в комплексной антигипертензивной терапии благодаря безопасному метаболическому профилю, что допускает его применение у пациентов с АГ и сопутствующим сахарным диабетом (в стадии компенсации), гиперурикемией (но не подагрой), дислипидемиями под контролем соответствующих показателей в плазме крови [62, 91], и многообразным механизмам антигипертензивного действия, включающим: натрийуретическое действие (уменьшение объема циркулирующей крови); уменьшение концентрации внутриклеточного кальция (вазодилатация); блокаду продукции альдостерона; уменьшение активности РААС; повышение высвобождения простагличина сосудистой стенкой (дополнительное сосудорасширяющее действие) и ингибирование образования тромбосана A₂ [64, 73].

В последних российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ отмечено, что для достижения целевого уровня АД при поражении почек часто требуется комбинированная терапия, включающая диуретик (при нарушении азотовыделительной функции почек – скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² – возможно использование только петлевых диуретиков; в данной ситуации предпочтение следует отдавать торасемиду) и/или блокаторам кальцевых каналов [92].

В РФ одним из наиболее известных препаратов торасемида является препарат Диувер (компания «Тева»), соответствующий всем требованиям, предъявляемым к качественным генерикам [93, 94]. Диувер является референтным препаратом торасемида в РФ.

Торасемид зарекомендовал себя в клинической практике как эффективный и безопасный лекарственный препарат, что отражено в отечественных обзорах и исследованиях [57, 59, 61, 62, 64, 95–98].

Торасемид выпускается в таблетках по 5 и 10 мг. Основные показания к его применению: отечочный синдром различного генеза (при сердечной недостаточности, заболеваниях печени, почек и легких) и АГ. Наличие в арсенале практического врача препарата торасемид позволяет оптимизировать лекарственную терапию у пациентов с ХСН и АГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Демографический ежегодник России. 2013. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm [Demographic annual of Russia. 2013. http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm (in Russian).]
2. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Кардиология. Ревматология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013.

- [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Internal Medicine: Cardiology. Rheumatology. Moscow: OOO "Medit-sinskoe informatsionnoe agentstvo", 2013 (in Russian).]
- Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Общество специалистов по сердечной недостаточности. Российское кардиологическое общество. 2016. URL: http://ossn.ru/upload/medialibrary/003/97_30012017.pdf [Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (KhSN). Obshchestvo spetsialistov po serdechnoi nedostatochnosti. Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. 2016. URL: http://ossn.ru/upload/medialibrary/003/97_30012017.pdf (in Russian).]
 - Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Рос. кардиол. журн. 2016; 8: 7–13. [Fomin I.V. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossiiskoi Federatsii: chto segodnia my znaiem i chto dolzhny delat'. Ros. kardiolog. zhurn. 2016; 8: 7–13 (in Russian).]
 - Марева В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) Журн. Сердечная Недостаточность. 2013; 7 (81): 379–472. [Mareva V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertiy peresmotr) Zhurn. Serdechnaya Nedostatochnost'. 2013; 7 (81): 379–472 (in Russian).]
 - Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2016. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Bolezni serdechno-sosudistoi sistemy: klinika, diagnostika i lechenie. Saint Petersburg: SpetsLit, 2016 (in Russian).]
 - Темникова Е.А., Филимонов С.Н., Трухан Д.И. Герiatricкие аспекты заболеваний сердечно-сосудистой системы. Новокузнецк: Полиграфист, 2019. [Temnikova E.A., Filimonov S.N., Trukhan D.I. Geriatrickie aspekty zabolevaniy serdechno-sosudistoi sistemy. Novokuznetsk: Poligrafist, 2019 (in Russian).]
 - Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиолог. журн. 2006; 4: 45–50. [Shal'nova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V. et al. Arterial'naya gipertoniya: rasprostranennost', osvedomlennost', priem antigipertenzivnykh preparatov i effektivnost' lecheniya sredi naseleniya Rossiiskoi Federatsii. Ros. kardiolog. zhurn. 2006; 4: 45–50 (in Russian).]
 - Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. Врач. 2009; 12: 39–42. [Shal'nova S., Kukushkin S., Manoskina E., Timofeeva T. Arterial'naya gipertenziya i priverzhenost' terapii. Vrach. 2009; 12: 39–42 (in Russian).]
 - Трухан Д.И. Лечение хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии: две цели и один препарат – торасемид. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 79–84. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.79-84 [Trukhan D.I. Treatment of chronic heart failure and arterial hypertension: two aims and one drug – torasemide. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 79–84. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.79-84 (in Russian).]
 - Трухан Д.И. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: две цели и один препарат – фозиноприл. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 50–55. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.50-55 [Trukhan D.I. Treatment of chronic heart failure and arterial hypertension: two aims and one drug – fosinopril. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 50–55. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.50-55 (in Russian).]
 - Masereel B, Ferrari P, Ferrandi M et al. Na⁺, 2Cl⁻, K⁺ cotransport system as a marker of antihypertensive activity of new torasemide derivatives. Eur J Pharmacol 1992; 219 (3): 385–94.
 - Диувер (Diuver) инструкция по применению. URL: https://www.vidal.ru/drugs/diuver__8865 [Diuver (Diuver) instrukttsiya po primeneniiu. URL: https://www.vidal.ru/drugs/diuver__8865 (in Russian).]
 - Reyes AJ. Effects of diuretics on renal excretory function. Eur Heart J 1992; 13 (Suppl. G): 15–21.
 - Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs of Today 1994; 30 (8): 1–28.
 - Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 1995; 49 (1): 121–42.
 - Fortuno A, Muniz P, Ravassa S et al. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1999; 34 (1): 138–43.
 - Spieker C, Zidek W, Hacker W et al. Assessment of intracellular sodium and calcium in essential hypertension during diuretic treatment. Arzneimittelforschung 1988; 38 (1A): 188–90.
 - López B, Querejeta R, González A et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (11): 2028–35.
 - Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 50 (9): 859–67.
 - Kasama S, Toyama T, Sumino H et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and prognosis in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 2013; 167 (1): 244–9.
 - Harada K, Izawa H, Nishizawa T et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide. J Cardiovasc Pharmacol 2009; 53 (6): 468–73.
 - Guan Z, Pollock JS, Cook AK et al. Effect of epithelial sodium channel blockade on the myogenic response of rat juxtamedullary afferent arterioles. Hypertension 2009; 54 (5): 1062–9.
 - Liguori A, Casini A, Di Loreto M et al. Loop diuretics enhance the secretion of prostacyclin in vitro, in healthy persons, and in patients with chronic heart failure. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55 (2): 117–24.
 - de Berrazuela JR, González JP, de Mier I et al. Vasodilatory action of loop diuretics: a plethysmography study of endothelial function in forearm arteries and dorsal hand veins in hypertensive patients and controls. J Cardiovasc Pharmacol 2007; 49 (2): 90–5.
 - Uchida T, Yamanaga K, Kido H et al. Diuretic and vasodilating actions of torasemide. Cardiology 1994; 84 (Suppl. 2): 14–7.
 - Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W, Bähr V. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro. Life Sci 1998; 63 (3): 45–50.
 - Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M et al. Anti-aldosterone effect of torasemide. Eur J Pharmacol 1991; 205: 145–50.
 - Fransé LV, Pahor M, Di Bari M et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. Hypertension 2000; 35: 1025–30.
 - Ishido H, Senzaki H. Torasemide for the treatment of heart failure. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets 2008; 8 (2): 127–32.
 - Yamanaga K, Uchida T, Kido H et al. Torasemide, but not frusemide, increases intracellular cAMP and cGMP content in the aorta of the renal hypertensive rat. J Pharm Pharmacol 1992; 44 (1): 64–5.
 - Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Гиляревский С.Р. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. Сердечная недостаточность. 2013; 14 (2): 55–62. [Ageev F.T., Zhubrina E.S., Giliarevskii S.R. et al. Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primeneniya torasemida u bol'nykh s kompensirovannoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Vliianie na markery fibroza miokarda. Serdechnaya nedostatochnost'. 2013; 14 (2): 55–62 (in Russian).]
 - Watanabe K, Sreedhar R, Thandavarayan RA et al. Comparative effects of torasemide and furosemide on gap junction proteins and cardiac fibrosis in a rat model of dilated cardiomyopathy. Biofactors 2017; 43 (2): 187–94.
 - Broekhuysen J, Deger F, Douchamps J et al. Torasemide, a new potent diuretic. Double-blind comparison with furosemide. Eur J Clin Pharmacol 1986; 31 (Suppl.): 29–34.
 - Vargo DL, Kramer WG, Black PK et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure. Clin Pharmacol Ther 1995; 57 (6): 601–9.
 - Reyes AJ. Diuretics in the therapy of hypertension. J Hum Hypertens 2002; 16 (Suppl. 1): S78–83.
 - Scheen AJ, Vancrombreucq JC, Delarge J, Luyckx AS. Diuretic activity of torasemide and furosemide in chronic heart failure: a comparative double blind cross-over study. Eur J Clin Pharmacol 1986; 31 (Suppl.): 35–42.
 - Hermida RC, Ayala DE, Mojón A et al. Comparison of the effects on ambulatory blood pressure of awakening versus bedtime administration of torasemide in essential hypertension. Chronobiol Int 2008; 25 (6): 950–70.
 - Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs of today 1994; 8: 1–28.
 - Brunner G, Von Bergmann K, Hacker W et al. Comparison of diuretic effects and pharmacokinetics of torasemide and furosemide after a single oral dose in patients with hydrologically decompensated cirrhosis of the liver. Arzt-Forsch/Drug Res 1998; 38: 176–9.
 - Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 187–92.
 - Luft FC. Torasemide in the treatment of arterial hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (Suppl. 3): S32–9.
 - Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.
 - Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 1995; 49 (1): 121–42.
 - Coca A. Long-term blood pressure control and metabolic disorders induced by torasemide in hypertension. Am J Hypertens 2001; 14: 116A.
 - Карпов Ю.А. Торасемид: рекомендации для клинического применения при хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. PMЖ. 2014; 23: 1676–81. [Karpov Yu.A. Torasemid: rekomendatsii dlia klinicheskogo primeneniia pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti i arterial'noi gipertenzii. RMZh. 2014; 23: 1676–81 (in Russian).]
 - DiNicolantonio JJ. Should torasemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? Future Cardiol 2012; 8 (5): 707–28.
 - Murray M, Deer M, Ferguson J et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. Am J Med 2001; 111 (7): 513–20.
 - Dodion L, Ambroes Y, Lameire N. A comparison of the pharmacokinetics and diuretic effects of two loop diuretics, torasemide and furosemide, in normal volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1986; 31 (Suppl.): 21–7.

50. Patterson J, Adams K, Applefeld M et al. Oral torasemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. *Torasemide Investigators Group. Pharmacotherapy* 1994; 14 (5): 514–21.
51. Spannheimer A, Muller K, Falkenstein P et al. Long-term diuretic treatment in heart failure: are there differences between furosemide and torasemide? *Praxis (Bern 1994)* 2002; 91 (37): 1467–75.
52. Noe LL, Vreeland MG, Pezzella SM, Trotter JP. A pharmacoeconomic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. *Clin Ther* 1999; 21 (5): 854–6.
53. Cosin J, Diez J, TORIC Investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (4): 507–13.
54. Yamato M, Sasaki T, Honda K et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circulat J* 2003; 67 (5): 384–90.
55. Balsam P, Ozieralski K, Tymirńska A. The impact of torasemide on haemodynamic and neurohormonal stress, and cardiac remodelling in heart failure – TORNADO: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18 (1): 36.
56. Malha L, Mann SJ. Loop Diuretics in the Treatment of Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18 (4): 27.
57. Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). Сердечная недостаточность. 2011; 12 (3): 3–10.
[Mareev V.Iu., Vygodin V.A., Belenkov Iu.N. Diureticheskaia terapiia effektivnymi dozami peroral'nykh diuretikov torasemida i furosemda v lechenii bol'nykh s obostreniem Khronicheskoi Serdechnoi Nedostatochnosti (DUEL'-KhsN). Serdechnaia nedostatochnost'. 2011; 12 (3): 3–10 (in Russian).]
58. Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А., Исабекова А.Х. Клиническая эффективность петлевого диуретика торасемида в лечении больных хронической сердечной недостаточностью. Результаты казахстанского многоцентрового исследования «ПОЭТ». Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (5): 495–9.
[Berkinbaev S.F., Dzhunusbekova G.A., Isabekova A.Kh. Klinicheskaiia effektivnost' petlevogo diuretika torasemida v lechenii bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti'u. Rezul'taty kazhkhstanskogo mnogotsentrovogo issledovaniia "POET". Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2014; 10 (5): 495–9 (in Russian).]
59. Аверин Е.Е. Влияние торасемида на гипертрофию миокарда левого желудочка. Сердечная недостаточность. 2012; 3 (71): 158–61.
[Averin E.E. Vliianie torasemida na gipertrofiu miokarda levogo zheludochka. Serdechnaia nedostatochnost'. 2012; 3 (71): 158–61 (in Russian).]
60. Anguita M, Toledano F, León C, Castillo JC. Hypertension, hypertensive heart disease and heart failure. Role of loop diuretics. *Med Clin (Barc)* 2008; 131 (17): 660–4.
61. Барышникова Г.А., Аверин Е.Е. Применение диуретиков при артериальной гипертензии: преимущества торасемида. Эффективная фармакотерапия. 2013; 33: 24–32.
[Baryshnikova G.A., Averin E.E. Primenenie diuretikov pri arterial'noi gipertenzii: preimushchestva torasemida. Effektivnaia farmakoterapiia. 2013; 33: 24–32 (in Russian).]
62. Потешкина Н.Г., Трошина А.А. Торасемид в лечении кардиоваскулярной патологии: оптимальное применение в условиях коморбидности. Системные гипертензии. 2015; 4: 38–41.
[Poteskina N.G., Troshina A.A. Torasemid in the treatment of cardiovascular disease: the optimal use in conditions of comorbidity. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 38–41 (in Russian).]
63. Никулина Н.Н., Якушин С.С. Возможности использования современного петлевого диуретика торасемида в комплексной антигипертензивной терапии. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 30–5.
[Nikulina N.N., Yakushin S.S. Vozmozhnosti ispol'zovaniia sovremennogo petlevogo diuretika torasemida v kompleksnoi antipertenzivnoi terapii. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 30–5 (in Russian).]
64. Гуревич М.А. Петлевой диуретик торасемид – механизмы действия, клиническое использование при неосложненной форме артериальной гипертензии. Трудный пациент. 2018; 7: 17–9.
[Gurevich M.A. Petlevoi diuretik torasemid – mekhanizmy deistviia, klinicheskoe ispol'zovanie pri neoslozhnennoi forme arterial'noi gipertonii. Trudnyi patsient. 2018; 7: 17–9 (in Russian).]
65. Трухан Д.И., Викторова И.А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: выбор препарата с позиции рациональной фармакотерапии и фармакоэкономической эффективности. Справочник поликлинического врача. 2011; 8: 31–4.
[Trukhan D.I., Viktorova I.A. Diureтики в lechenii arterial'noi gipertonii: vybor preparata s pozitsii rational'noi farmakoterapii i farmakoeconomicheskoi effektivnosti. Handbook for Practitioners Doctors. 2011; 8: 31–4 (in Russian).]
66. Павлова Т.В. Роль диуретиков в лечении АГ. Справочник поликлинического врача. 2013; 7: 37–41.
[Pavlova T.V. Rol' diuretikov v lechenii AG. Handbook for Practitioners Doctors. 2013; 7: 37–41 (in Russian).]
67. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Выбор диуретика для лечения артериальной гипертензии с позиций рациональной фармакотерапии. Справочник поликлинического врача. 2015; 10: 4–9.
[Trukhan D.I., Pozdniakov Iu.M. Vybór diuretika dlia lecheniia arterial'noi gipertenzii s pozitsii rational'noi farmakoterapii. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 10: 4–9 (in Russian).]
68. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19 (1): 5–13.
69. Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место торасемида. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (5): 14–8.
[Morozova T.E., Yudina I.Yu. Diuretics in the treatment of arterial hypertension: the role of torasemide. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 14–8 (in Russian).]
70. Леонова М.В. Место диуретиков в терапии артериальной гипертензии: фокус на новый петлевой диуретик торасемид. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 23–6.
[Leonova M.V. The role of diuretics in the treatment of arterial hypertension: focus on new loop diuretic – torasemide. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 23–6 (in Russian).]
71. Сычев Д.А. Торасемид. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 54–5.
[Sychev D.A. Torasemid. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 1: 54–5 (in Russian).]
72. Леонова М.В., Алимova Э.Э., Еремина Ю.Н. Клиническая фармакология торасемида: особенности фармакокинетики и фармакогенетики. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 44–8.
[Leonova M.V., Alimova E.E., Eremina Yu.N. Torasemide clinical pharmacology: pharmacokinetics and pharmacogenetics. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 44–8. (in Russian).]
73. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии. Что нового? *Consilium Medicum*. 2017; 19 (1): 13–7.
[Baryshnikova G.A., Chorbinskaia S.A. Diuretics in the treatment of arterial hypertension. What's new? Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 13–7 (in Russian).]
74. Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Выбор диуретических лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии в амбулаторно-поликлинической практике. Справочник поликлинического врача. 2017; 3: 38–42.
[Morozova T.E., Yudina I.Yu. Selection of diuretic drugs for the treatment of hypertension in outpatient clinic practice. Handbook for Practitioners Doctors. 2017; 3: 38–42 (in Russian).]
75. Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide. *Drugs* 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
76. Baumgart P, Walger P, von Eiff M, Achhammer I. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension. In: *Progress in pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 169–81.
77. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.
78. Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. *Drug Res* 1988; 38 (1): 190–3.
79. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a nondiuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients; randomized and double-blind study. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 183–209.
80. Friedel H, Buckley MM. Torasemide: a review of its pharmacology and therapeutic potential. *Drugs* 1991; 41 (1): 81–103.
81. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Вышинская И.Д. и др. Торасемид – революционный петлевой диуретик: особенности фармакологии и клиническая эффективность. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2007; 6 (2): 69–74.
[Preobrazhenskii D.V., Sidorenko B.A., Vyshinskaiia I.D. et al. Torasemid – revoliutsionnyi petlevoi diuretik: osobennosti farmakologii i klinicheskaiia effektivnost'. Serdtse: zhurnal dlia praktikuushchikh vrachei. 2007; 6 (2): 69–74 (in Russian).]
82. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Информационное письмо от 26.12.2018 № 011-3093/18. О новых данных по безопасности лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества гидрохлоротиазид. URL: <http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitringlp/documents/56341>
[Federal'naia sluzhba po nadzoru v sfere zdavoookhraneniia. Informatsionnoe pis'mo ot 26.12.2018 № 011-3093/18. O novykh dannykh po bezopasnosti lekarstvennykh preparatov, soderzhashchikh v kachestve deistvuiushchego veshchestva gidrokhlortiazid. URL: <http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitringlp/documents/56341> (in Russian).]
83. Pottegård A, Hallas J, Olesen M et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282 (4): 322–31. DOI: 10.1111/joim.12629
84. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ 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.
85. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Информационное письмо от 05.02.2019 № 011-318/19. О внесении изменений в инструкции по применению лекарственных препаратов, содержащих гидрохлоротиазид. URL: <http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitringlp/documents/57228>
[Federal'naia sluzhba po nadzoru v sfere zdavoookhraneniia. Informatsionnoe pis'mo ot 05.02.2019 № 011-318/19. O vnesenii izmenenii v instruktсии po primeneniiu lekarstvennykh preparatov, soderzhashchikh gidrokhlortiazid. URL: <http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitringlp/documents/57228> (in Russian).]
86. Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Новикова И.М., Чухарева Н.А. Сравнительное исследование эффектов торасемида и гидрохлоротиазида в комбинированном лечении гипертонической болезни у женщин в постменопаузе. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2011; 10 (3): 156–60.
[Tkacheva O.N., Sharashkina N.V., Novikova I.M., Chukhareva N.A. Sravnitel'noe issledovanie effektivnosti torasemida i gidrokhlortiazida v kombinirovannom lechenii gipertonicheskoi bolezni u zhenshin v postmenopauze. Serdtse: zhurnal dlia praktikuushchikh vrachei. 2011; 10 (3): 156–60 (in Russian).]

87. Achhammer I, Eberhard R. Comparison of serum potassium levels during long-term treatment of hypertension patients with 2.5 mg torasemide o.d. or 50 mg triamterene/25 mg hydrochlorothiazide o.d. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 211–20.
88. Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. *Drug Res* 1988; 38 (1): 190–3.
89. Knauf H, Mutschler E, Velazquez H et al. Torasemide significantly reduces thiazide-induced potassium and magnesium loss despite supraadditive natriuresis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 465–72.
90. Перепеч Н.Б. Патогенетическая терапия хронической сердечной недостаточности: позиция торасемида. Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 56–62.
[Perepetch N.B. Pathogenetic therapy of chronic heart failure: the position of torasemide. *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (3): 56–62 (in Russian).]
91. Кириченко А.А. Петлевые диуретики в лечении артериальной гипертензии и отека синдром. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 47–51.
[Kirichenko A.A. Loop diuretics in the treatment of hypertension and edema syndrome. *Systemic Hypertension*. 2016; 13 (1): 47–51 (in Russian).]
92. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
[Chazova I.E., Zernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).]
93. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (11): 45–9.
- [Trukhan D.I. Vybore lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (11): 45–9 (in Russian).]
94. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31.
[Trukhan D.I. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2015; 1: 26–31 (in Russian).]
95. Барышникова Г.А. Роль петлевых диуретиков в клинической практике. Справочник поликлинического врача. 2010; 10: 6–10.
[Baryshnikova G.A. Rol' petlevykh diuretikov v klinicheskoi praktike. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2010; 10: 6–10 (in Russian).]
96. Мухин Н.А., Фомин В.В., Пулин А.А. Проблема резистентности к диуретикам: причины и возможные пути решения. Справочник поликлинического врача. 2011; 2: 29–32.
[Mukhin N.A., Fomin V.V., Pulin A.A. Problema rezistentnosti k diuretikam: prichiny i vozmozhnye puti resheniya. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2011; 2: 29–32 (in Russian).]
97. Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Лечение больных с обострением хронической сердечной недостаточности: фокус на пероральные диуретики. Справочник поликлинического врача. 2011; 3: 32–7.
[Mareev V.Iu., Vygodin V.A., Belenkov Iu.N. Lechenie bol'nykh s obostreniem khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti: fokus na peroral'nye diureтики. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2011; 3: 32–7 (in Russian).]
98. Барышникова Г.А., Степанова И.И. Фуросемид и торасемид: сходство и различия. Справочник поликлинического врача. 2011; 4: 26–9.
[Baryshnikova G.A., Stepanova I.I. Furosemid i torasemid: skhodstvo i razlichia. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2011; 4: 26–9 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>

Давыдов Евгений Леонардович – д-р мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7765-2726>

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>

Evgeny L. Davydov – D. Sci. (Med.), Voino-Yasnetski Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7765-2726>

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019

Место риоцигуата в терапии легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Д.Ю. Платонов^{1,2}, О.Э. Яковлева³, С.Н. Бельдиев^{1,2}, Н.В. Ильин⁴, Т.Ю. Томская⁴, К.И. Иванов⁴

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница», Тверь, Россия;

³ГБУЗ «Челябинский областной кардиологический диспансер», Челябинск, Россия;

⁴ГАОУ РС (Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины», Якутск, Россия

✉diplato64@mail.ru

Аннотация

Легочная гипертензия (ЛГ) – группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением давления в легочных артериях и легочного сосудистого сопротивления, быстро приводящая к правожелудочковой сердечной недостаточности и гибели пациентов. Интерес к проблеме ЛГ обусловлен отсутствием точных эпидемиологических данных о распространенности ЛГ, быстро прогрессирующим течением с грозными осложнениями и внушительной смертностью. Если для одних групп (ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца или заболеваний легких) все сводится к лечению и контролю основного заболевания, то для других (легочная артериальная гипертензия – ЛАГ или хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия – ХТЭЛГ) привлекательным подходом является специфическая терапия, учитывающая злокачественный характер течения и сложность патогенеза ЛАГ. Риоцигуат – первый представитель нового класса ЛАГ-специфических препаратов, показанный для лечения некоторых форм ХТЭЛГ и ЛАГ, инновационное лекарственное средство, в исследованиях которого продемонстрирована высокая выживаемость пациентов. Целью статьи является предоставление современных данных по ведению и лечению пациентов, а также роли специфической терапии и месте риоцигуата в терапии пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, риоцигуат.

Для цитирования: Платонов Д.Ю., Яковлева О.Э., Бельдиев С.Н. и др. Место риоцигуата в терапии легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 48–58. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190474

Review

The place of riociguat in the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Dmitrii Iu. Platonov^{1,2}, Olga E. Iakovleva³, Sergei N. Bel'diev^{1,2}, Nikolai V. Il'in⁴, Tatiana Iu. Tomskaia⁴, Kiundiul I. Ivanov⁴

¹Tver State Medical University, Tver, Russia;

²Regional Clinical Hospital, Tver, Russia;

³Chelyabinsk Regional Cardiological Dispensary, Chelyabinsk, Russia;

⁴Republican Hospital №1 – National Medical Center, Yakutsk, Russia

✉diplato64@mail.ru

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a group of diseases characterized by a progressive increase of pressure in the pulmonary arteries and pulmonary vascular resistance, quickly leading to the right ventricular heart failure and patient death. Increasing interest in the PH problem is due to the lack of epidemiological data on the prevalence of PH, rapidly progressing diseases with severe complications and considerable mortality. If for some groups of PH (PH associated with the left heart failure or lung diseases) it all boils down to treatment and control of the underlying disease, for others (pulmonary arterial hypertension – PAH or chronic thromboembolic pulmonary hypertension – CTEPH), an attractive approach is the specific therapy, given the malignant nature of the course and the complexity of the pathogenesis of PAH. Riociguat is the first representative of a new class of PAH-specific drugs, indicated for the treatment of CTEPH, and some forms of PAH, an innovative drug that has shown a high survival rate for patients. The purpose of this article is to provide contemporary data on the management and treatment of patients, as well as the role of specific therapy and the place of riociguat in the treatment of patients with PAH and CTEPH.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, PAH-specific therapy, riociguat.

For citation: Platonov D.Iu., Iakovleva O.E., Bel'diev S.N. et al. The place of riociguat in the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 48–58. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190474

Введение

После 1-го Всемирного симпозиума, посвященного легочной гипертензии – ЛГ (1973 г.), диагностический критерий ЛГ произвольно определен как повышение среднего давления в легочной артерии (ЛА) – ДЛА_{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. в покое по данным манометрии, проведенной во время катетеризации правых отделов сердца (КПОС). Последние данные, полученные от здоровых добровольцев, свидетельствуют о том, что нормальное ДЛА_{ср.} – 14,0 ± 3,3 мм рт. ст. Два стандартных отклонения выше этого среднего значения указывает на то, что ДЛА_{ср.} > 20 мм рт. ст. выше верхней границы нормы (> 97,5 процентиля). Данный критерий уже не является произвольным и имеет обоснованный научный подход [1]. Разумеется, одного лишь повышения ДЛА_{ср.} недостаточно для определения ЛГ, необходима также оценка ряда других гемодинамических параметров, таких как давление заклинивания в ЛА –

15 мм рт. ст. и менее и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) более 3 ед. по Вуду [2, 3].

Помимо изменений гемодинамического определения ЛГ, которые предполагают включение ЛСС ≥ 3 ед. по Вуду всех прекапиллярных форм ЛГ с ДЛА_{ср.} > 20 мм рт. ст., на 6-м Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии (2019 г.) обновлена и клиническая классификация ЛГ. Изменения коснулись 1-й группы, а именно включение в нее подгруппы «легочных артериальных гипертензий (ЛАГ), реагирующих на блокаторы кальциевых каналов» в связи с особенностями ведения и прогноза таких пациентов и подгруппы «ЛАГ с явными венозными/капиллярными поражениями (легочная веноокклюзионная болезнь/легочно-капиллярный гемангиоматоз)» в связи с имеющимися данными, свидетельствующими в пользу наличия континуума между артериальной, капиллярной и венозной вовлеченностью в ЛАГ [1].

Термин ЛАГ описывает группу пациентов с ЛГ, которые гемодинамически характеризуются наличием прекапиллярной ЛГ при отсутствии других причин, таких как ЛГ вследствие заболеваний легких, хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) или других редких заболеваний [4, 5]. Симптомы ЛАГ часто связаны с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) [4].

ХТЭЛГ также прекапиллярная форма ЛГ, при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей ЛА и вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению ЛСС и давления в ЛА с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и СН [3, 6].

Эпидемиология

Точных эпидемиологических данных о распространенности ЛАГ и ХТЭЛГ в настоящее время нет [6]. Распространенность ЛАГ варьирует по разным оценкам от 2,4 до 15 случаев на 1 млн взрослого населения, достигая в странах Европы максимума – около 15–60 пациентов на 1 млн населения [3, 4].

По данным регистра (НИН, США) относительно идиопатической ЛАГ (иЛАГ), выживаемость пациентов с иЛАГ в течение 1, 3 и 5 лет до получения патогенетической (ЛАГ-специфической) терапии составляла 68, 48 и 34% соответственно. Обращает на себя внимание медиана выживаемости пациентов с иЛАГ, не получающих ЛАГ-специфическую терапию, – 2,8 года с момента верификации диагноза, а для пациентов с IV функциональным классом (ФК) по Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – около 6 мес [5, 7–9].

В ряде исследований продемонстрирована клинически значимая корреляция между ФК и выживаемостью: выживаемость пациентов с иЛАГ хуже у пациентов с III–IV ФК (71%) – медиана выживаемости составила 7,3 года. Среди пациентов с I–II ФК выживаемость достоверно лучше и составила за 6,2 года 90% [3]. ФК является предиктором прогноза и одним из основных факторов, определяющих перспективы лечения на момент установления диагноза иЛАГ [3, 6]. Благодаря разработке и внедрению в клиническую практику ЛАГ-специфической терапии картина выживаемости пациентов с ЛГ существенно улучшилась. Согласно недавно опубликованным данным анализа Национального регистра больных ЛГ, на фоне современной таргетной терапии 6-летняя выживаемость пациентов с ЛАГ в России составляет 86% [10].

Заболеваемость ХТЭЛГ варьирует от 0,1 до 9,1% в течение первых 2 лет после перенесенной тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА) [6], по данным одних источников, до 14,7% – среди выживших пациентов после перенесенной острой ТЭЛА, по данным других источников. М. Zhang и соавт. в своем систематическом обзоре и метаанализе 15 когортных исследований приходят к выводу, что ХТЭЛГ не является редким осложнением острой ТЭЛА [11]. Истинную распространенность ХТЭЛГ определить достаточно сложно, поскольку 50% больных могут не иметь в анамнезе перенесенной острой ТЭЛА или тромбоза глубоких вен нижних конечностей [4, 12].

Патогенез и клиника

В последние годы все большее внимание уделяется патологическим состояниям, приводящим к гипертензии в ЛА. Это связано с неясностью этиологии и патогенеза, многообразием клинических форм ЛГ, ее поздней диагностикой, трудностями терапии и неутешительным прогнозом данного состояния [3]. Большинство современных теорий патогенеза ЛГ фокусируется на дисфункции или повреждении эндотелия с дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов и вазоконстрикции [13]. Дисфункция эндотелия легочных сосудов рассматривается в

качестве интегрального патофизиологического фактора, способствующего развитию и прогрессированию ЛГ [14].

Для ЛГ характерны следующие патофизиологические процессы, независимо от вида первичного стимула:

- Вазоконстрикция.
- Ремоделирование и нарушение эластичности стенки легочных сосудов.
- Редукция легочного сосудистого русла вследствие облитерации легочных сосудов.

Нарушение баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами сопровождается активацией свертывающей системы крови и является причиной повышения ЛСС и ДЛА вследствие ремоделирования сосудов [15]. Еще один немаловажный момент – освобождение хемотаксических агентов вследствие повреждения клеток эндотелия, что в свою очередь вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол [4]. В результате образуется порочный круг, когда постоянное повреждение эндотелия приводит к нарастанию сосудистой обструкции и облитерации и способствует прогрессирующему ремоделированию легочных сосудов [16]. Морфологические изменения касаются всех слоев сосудистой стенки и типов клеток. В плазме крови у больных ЛГ повышены уровни провоспалительных цитокинов, в тромбоцитах идет процесс метаболизма серотонина [17].

Ремоделирование легочных сосудов является результатом пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, фибробластов. В адвентиции отмечается повышенная выработка внеклеточного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин и тенасцин. У больных ЛАГ обнаруживаются тромботические изменения в дистальных ЛА и артериолах, а также ЛА эластического типа [5, 15].

Не менее сложным является патогенез ХТЭЛГ, который остается до конца не изученным. Основа патофизиологических процессов – формирование тромботических масс, не подвергшихся лизису, которые далее фиброзируются, что приводит к механической обструкции ЛА [12]. В отличие от острой ТЭЛА при ХТЭЛГ отсутствует линейная зависимость между степенью повышения ЛСС и выраженностью обструктивного поражения легочных сосудов [12, 18, 19]. Морфологическим субстратом ХТЭЛГ являются также генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстрикторных субстанций, вторичное тромбообразование, прогрессивное ремоделирование дистальных легочных сосудов. Декомпенсация правого желудочка (ПЖ), как при других формах ЛГ, является наиболее частым финалом заболевания [3, 6]. Патология тромбоцитов и прокоагуляционные изменения могут играть потенциальную роль в формировании местных тромбозов при ХТЭЛГ [3, 12]. При изучении коагуляционных изменений примерно у 10% пациентов обнаруживается волчаночный антикоагулянт, у 20% выявляются антифосфолипидные антитела, у 39% пациентов с ХТЭЛГ обнаруживается повышенный плазменный уровень фактора VIII белка, связанного как с первичной, так и повторной венозной тромбоэмболией [3, 6, 7, 12].

Спектр клинических симптомов ЛАГ и ХТЭЛГ схож и включает в себя одышку, повышенную утомляемость и слабость, боль в груди, синкопальные состояния, перебои в работе сердца, кашель и кровохарканье, отеки нижних конечностей. У большинства пациентов может наблюдаться сочетание таких жалоб [5, 6]. Наиболее часто встречающиеся симптомы среди пациентов с иЛАГ приведены в табл. 1 (данные Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в период 1991–2000 и 2001–2010 гг.) [3].

Одышка инспираторного характера является наиболее распространенным симптомом и возникает как при выполнении незначительной физической нагрузки, так и в покое (при разговоре, смене положения тела). С течением

Таблица 1. Часто возникающие первичные симптомы и симптомы к моменту верификации диагноза иЛАГ (%)
 Table 1. Frequently occurring primary symptoms and symptoms at the time of verification of the diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension (%)

Симптомы		Первые клинические симптомы		Симптомы к моменту установления иЛАГ	
		1991–2000 гг.	2001–2010 гг.	1991–2000 гг.	2001–2010 гг.
Одышка	при физической нагрузке	76	87	97	97
	в покое	11	8	29	15
Утомляемость		24	26	62	65
Головокружение		25	28	61	50
Сердцебиение		41	42	52	63
Боль в груди		16	20	53	50
Кашель		2	18	39	40
Отеки нижних конечностей		15	17	43	32
Синкопе		5	26	27	28
Кровохарканье		2	2	8	4

болезни одышка прогрессивно нарастает и часто сопровождается утомляемостью, болью в области сердца, головокружениями и синкопе [7]. Одышка связана с уменьшением минутного объема сердца, а также рефлекторным возбуждением дыхательного центра в ответ на увеличение ДЛА с барорецепторов сосудистой стенки. В дебюте заболевания присоединяются нарушения газового состава крови и кислотно-основного равновесия. По данным российских и американских регистров у более 60% пациентов с иЛАГ одышка является первым симптомом, а в дебюте заболевания (и на момент выставления окончательного диагноза) одышка отмечалась у 98% [7, 15, 20]. Приступов удушья у больных ЛГ обычно не наблюдается, однако могут периодически возникать усиление одышки, цианоз, боль в области сердца, очевидно, связанные с увеличением ДЛА и ЛСС – развитием криза по малому кругу кровообращения подобно гипертоническим кризам при АГ [5].

Боль в грудной клетке у пациентов с иЛАГ по характеру, интенсивности и продолжительности разнообразная. У одних пациентов она имеет давящий, ноющий, колющий характер с продолжительностью от нескольких минут до суток, у других – возникает без четкого начала и четкой локализации, часто усиливается при физической нагрузке. Такая боль не купируется приемом нитроглицерина [7]. Отдельно стоит выделить боль ангинозного характера, что может маскировать ишемическую болезнь сердца и даже острый инфаркт миокарда (синдром сдавления основного ствола левой коронарной артерии расширенным стволом ЛА). У некоторых пациентов отмечаются типичные приступы стенокардии: интенсивная приступообразная боль сжимающего характера, локализуемая за грудиной с иррадиацией в левую лопатку, левую руку, левый угол нижней челюсти [15, 21].

Головокружения и обмороки являются также достаточно распространенными симптомами и отмечаются более чем у 1/2 больных ЛГ и совпадают со значительным усилением одышки [20]. Наиболее вероятной причиной обмороков и головокружений является снижение сердечного выброса (СВ) и как следствие – гипоксия мозга, церебральный ангиоспазм и/или рефлекторный механизм с каротидных синусов в ответ на артериальную гипоксемию [5, 15].

Сердцебиения и перебои в работе сердца у 60–65% пациентов часто возникают на высоте физических нагрузок, при этом на ЭКГ даже в терминальной стадии заболевания не регистрируются «злокачественные нарушения ритма» [19]. Чаще всего регистрируется синусовая тахикардия или наджелудочковые нарушения ритма [5].

Кашель, чаще всего непродуктивного характера, отмечается у 1/3 больных иЛАГ и связан с рядом факторов: застойные явления в малом круге кровообращения, воспа-

лительные изменения в бронхах, легких – вероятно, раздражения возвратного гортанного нерва (при расширенном стволе ЛА) [7]. Дилатация ЛА может приводить к осиплости голоса вследствие сдавления возвратного гортанного нерва [5].

Отеки нижних конечностей, асцит, выраженная слабость являются скорее симптомами прогрессирования заболевания и свидетельствуют о ПЖ-дисфункции и нарастании степени трикуспидальной недостаточности [3, 15]. Отдельно следует отметить, что у некоторых больных симптоматика может быть связана с осложнениями, обусловленными компрессией или аномальным расположением кровотока в легких [5, 7].

Кровохарканье наблюдается не так часто, как большинство других симптомов (около 9% случаев), и может быть вызвано как разрывами мелких бронхиальных артерий слизистой бронхов на фоне высокой ЛГ, так и тромбозами в мелкие ветви ЛА (на фоне прокоагуляционных нарушений в системе гемостаза) [3, 7].

Подозрение на наличие ЛГ должно возникать в каждом случае появления одышки при отсутствии явных признаков заболеваний сердца или органов дыхания, а также при наличии клинических симптомов у пациентов с заболеваниями, которые обычно ассоциированы с ЛАГ (ВИЧ, системные заболевания, венозные тромбозы) [5].

В период верификации диагноза прицельное внимание следует обратить на осмотр пациентов. Около 70% больных иЛАГ имеют цианоз губ и акроцианоз в различной степени выраженности [22]. Причем интенсивный «черный» цианоз, изменения фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол», впервые пульсанный Аэрозом, в наступающее время наблюдается довольно редко, в основном в терминальной стадии болезни [15]. Такие изменения обусловлены гипоксией на фоне хронической СН и выраженными нарушениями газообмена [5].

В некоторых случаях при осмотре больных с выраженной гипертрофией и дилатацией ПЖ можно верифицировать усиленную эпигастральную пульсацию, нередко усиленную пульсацию над ЛА во II–III межреберье слева. При выраженной гипертрофии ПЖ-пульсация перемещается к верхушечной области (в результате ротации ПЖ является верхушкой сердца) [3, 5]. Следствие этого – расширение перкуторной границы сердца вправо, расширение относительной сердечной тупости вправо и влево, хотя при иЛАГ левый желудочек не только не увеличен, но и, как правило, уменьшен в размерах [15]. Типичным признаком остаются аускультативные шумы (табл. 2) [15, 23].

Типичным аускультативным признаком остаются акцент II тона над ЛА, который определяется у подавляюще-

Таблица 2. Данные аускультации пациентов с иЛАГ (%)
Table 2. Auscultation data of patients with iPAH (%)

Признак	Частота выявления у пациентов с иЛАГ в период 1991–2010 гг.
Акцент II тона над ЛА	100
Систолический шум	94
Диастолический шум	32

Таблица 3. Основные этапы диагностического алгоритма ЛГ (легочной гипертензии)
Table 3. The main stages of the diagnostic algorithm for pulmonary hypertension

Этап	Диагностические параметры
Подозрение на ЛГ	- Клиническая картина - Результаты физикального обследования - Данные анамнеза - Факторы риска
Верификация диагноза	- ЭхоКГ (неинвазивный скрининговый метод) - КПОС
Определение класса ЛГ	- Функциональные легочные тесты - V/Q-сканирование легких - МСКТ/МРТ (КТ/МР-ангиопульмонография) - Ангиопульмонография
Оценка ЛАГ	- Определение типа ЛАГ (иЛАГ, наследственная ЛАГ, ассоциированные формы) - Определение ФК
Примечание. МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография. Note. MSCT – multislice computed tomography.	

Таблица 4. Степени ЛГ по расчетным данным ЭхоКГ
Table 4. The degree of PH according to the calculated data of echocardiography

Показатель, мм рт. ст.	Умеренная	Значительная	Высокая
СДЛА	30–50	50–80	>80
ДЛА _{ср.}	20–40	40–60	>60
ДДЛА	<14	14–35	>35

го большинства пациентов с иЛАГ, и систолический шум трикуспидальной регургитации над мечевидным отростком с проведением вдоль правого края грудины и на верхушку сердца. При гипертрофии ПЖ шум может смещаться влево [5]. Частота выявления систолического и диастолического шумов у пациентов с иЛАГ варьирует, по данным работ разных авторов, от 62 до 78% и от 15 до 32% соответственно [15]. Признаками декомпенсации у пациентов с иЛАГ по большому кругу кровообращения являются отеки голеней и стоп, гепатомегалия, симптом «головы медузы» (расширение кожных вен вокруг пупка). По данным Российского регистра, у 37% пациентов с ЛАГ диагноз устанавливается при появлении признаков хронической СН [23].

Диагностика и лечение

С учетом отсутствия патогномоничных симптомов ранняя диагностика крайне затруднена. Нарушение транспорта кислорода и снижение СВ зачастую имитируют многие другие заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы [6, 15]. Для верификации диагноза ЛАГ требуется последовательное исключение всех возможных более распространенных форм ЛГ (табл. 3) [2]. У всех пациентов необходимо исключить патологию, прежде всего левых отделов сердца, как наиболее распространенную причину ЛГ (около 75%), легких, ХТЭЛГ и прочие редкие заболевания, приводящие к повышению ДЛА [5, 6]. Задача ранней диагностики остается актуальной проблемой во всем мире,

а выявление ЛГ на ранних стадиях является залогом успешного лечения, так как лечение патогенетической терапии начинается в условиях сохранной функции ПЖ [3, 5].

Современные возможности неинвазивных методов диагностики в обследовании пациентов с ЛГ достаточно известны и широко распространены. Известно, что диагностика ЛГ основана главным образом на данных КПОС, однако инвазивность этого метода и определенный уровень осложнений являются сдерживающими факторами. На сегодняшний день эхокардиография (ЭхоКГ) – неинвазивный скрининговый метод обследования пациентов с ЛГ, позволяющий определить не только ДЛА, но и ряд других параметров и ответить на целый спектр дифференциально-диагностических вопросов [3]. Трансторакальная ЭхоКГ дает возможность измерить уровень систолического (СДЛА), диастолического давления в ЛА (ДДЛА), ДЛА_{ср.}, давления в легочных капиллярах, а также провести дифференциальный диагноз с другими группами ЛГ (2-я группа), обнаружив врожденные пороки сердца, исключить поражения митрального и аортального клапанов, заболеваний миокарда, установить причину застойной СН [3, 5]. С внедрением доплер-ЭхоКГ значительно расширились и возможности неинвазивной оценки гемодинамических показателей, таких как СДЛА, ДДЛА и ДЛА_{ср.}, а также давление заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК), что позволяет определить степень повышения давления в ЛА и дифференцировать прекапиллярный гемодинамический тип ЛГ от посткапиллярного (табл. 4) [3, 24].

При сравнении значений ДЛА, полученных по данным КПОС и ЭхоКГ, продемонстрировано, что значения коррелируют между собой, особенно тесно – СДЛА и ДДЛА [24]. Однако у пациентов с тяжелой трикуспидальной регургитацией не следует полностью полагаться на использование упрощенной формы расчета СДЛА (часто отмечается превышение СДЛА более чем на 10 мм рт. ст. по сравнению с данными, полученными при КПОС). Поэтому пороговые значения СДЛА не всегда могут быть достоверно определены методом ЭхоКГ, что не позволяет проводить надежный скрининг малосимптомных и бессимптомных случаев ЛГ [5].

Для определения вероятности ЛГ у пациентов с симптомами заболевания на этапе скрининга используется показатель скорости трикуспидальной регургитации, а также дополнительные признаки повышения ДЛА при оценке правых отделов сердца, ЛА и нижней полой вены. При скорости трикуспидальной регургитации более 2,8 м/с и наличии дополнительных ЭхоКГ-признаков ЛГ или скорости 3,4 м/с без них – такая ЭхоКГ-вероятность ЛГ считается высокой, и данных пациентов следует дообследовать в объеме КПОС [3–6, 11].

КПОС – «золотой стандарт» в диагностике ЛГ. Первоочередными задачами, стоящими перед данным методом, являются [25]:

- Измерение основных параметров гемодинамики правых отделов сердца и ЛА.
- Исключение внутрисердечного шунта слева направо.
- Определение острой фармакологической пробы (ОФП).

Стандартные измерения во время КПОС включают целый ряд параметров: давление в правом предсердии и ПЖ, ДЛА, ЛСС, ДЗЛК, системное артериальное давление и частоту сердечных сокращений, СВ, сатурацию [11, 26]. Величина ДЗЛК позволяет дифференцировать прекапиллярную и посткапиллярную ЛГ [6, 27]. Важным компонентом в КПОС является оценка вазореактивности (ОФП), которая выполняется с помощью ингаляционного илопроста или оксида азота (NO). Критериями положительной ОФП являются снижение ДЛА_{ср.} >10 мм рт. ст., при достижении абсолютной величины менее 40 мм рт. ст. и увеличении или неизменном СВ. Около 10–25% пациентов с иЛАГ имеют положительную пробу и, как правило,

многие из них – ответчики на блокаторы кальциевых каналов [6, 26].

ХТЭЛГ всегда следует учитывать у всех пациентов с одышкой или другими симптомами неизвестного происхождения, особенно у тех, кто имеет венозную тромбоэмболию/ТЭЛА и прочие осложнения в анамнезе [28]. При подозрении на ХТЭЛГ следует использовать следующий набор диагностических инструментов: ЭхоКГ, кардиопульмональный тест с нагрузкой, V/Q-сканирование, компьютерную (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), КПОС. При подтверждении ХТЭЛГ или получении противоречивых результатов пациенты обычно направляются в федеральные экспертные ЛГ-центры для подтверждения диагноза и выбора тактики ведения. Диагноз ХТЭЛГ выставляется на основании следующих результатов, полученных по крайней мере через 3 мес эффективной антикоагулянтной терапии [6, 14]:

- ДЛА_{ср.} ≥ 25 мм рт. ст.
- давление заклинивания в ЛА ≤ 15 мм рт. ст.
- обнаружен как минимум один (сегментарный) дефект перфузии по данным перфузионного сканирования легких, обструкция ЛА по данным КТ-ангиографии или некоторым другим методам [12, 29].

Дисбаланс между эндогенными медиаторами, препятствующими развитию легочно-сосудистой болезни (NO и простагландин) и потенцирующими ее (эндотелин, тромбоксан А₂ и серотонин), является причиной и следствием патологических процессов. Медикаментозное воздействие на некоторые из указанных мишеней лежит в основе современной ЛАГ-специфической терапии простаноидами, антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ-5) и стимуляторами растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) [5, 6, 30]. Теоретическая база в пользу применения ЛАГ-специфической терапии при ХТЭЛГ основывается на физиологических, патоморфологических, а также функциональных сходствах этих форм ЛГ [12, 26, 31, 32]. Помимо обструкции проксимального русла морфологическая картина ХТЭЛГ характеризуется поражением микрососудистого русла легких, что служит обоснованием для применения препаратов, используемых для лечения ЛАГ [7, 33]. ХТЭЛГ среди выделенных 5 групп клинической классификации ЛГ является уникальной формой ЛГ, поскольку потенциально излечима с помощью хирургических методов (легочная тромбэндартерэктомия – ТЭЭ) [7, 18, 26]. Легочная ТЭЭ стала стандартом лечения ХТЭЛГ и, как показывают данные регистра ХТЭЛГ, является залогом благоприятного прогноза. После оперативного лечения у большинства больных удается значительно снизить ЛСС и уменьшить риск развития декомпенсации ПЖ [6, 12, 26]. Без лечения прогноз у пациентов неблагоприятный. Так в одном исследовании оценивали клинический исход пациентов с ХТЭЛГ, которым выполнена легочная ТЭЭ и назначена только медикаментозная терапия. Общее число пациентов с ХТЭЛГ, включенное через 35 мес (0–128 мес) после диагностики заболевания в период с 1998 по 2008 г., составляло 112 человек. Несмотря на периоперационную смертность 9,1%, пациенты, которым выполнена ТЭЭ, продемонстрировали более низкий уровень долгосрочной смертности по сравнению с неоперированными пациентами (12,7% против 34,8%; $p=0,003$), а выжившие после ТЭЭ показали устойчивое клиническое улучшение. Все усилия должны быть предприняты для выполнения ТЭЭ у всех операбельных пациентов с ХТЭЛГ [34]. Решение о проведении операции ТЭЭ должен принимать междисциплинарный консилиум специалистов экспертного хирургического центра, исходя из данных комплексного обследования больного. Соблюдение принципов отбора и лечения больных позволяет обеспечить высокую эффективность этих операций ТЭЭ и в будущем ангиопластики ЛА. Показанием к ТЭЭ является доказанная ХТЭЛГ с

величиной ЛСС, превышающей 300 дин/см/с⁻⁵, при этом ДЛА_{ср.} обычно превышает 25 мм рт. ст., а при нагрузке – 30–35 мм рт. ст. [31, 35].

Однако проведение оперативного лечения возможно не у всех пациентов. У 20–50% больных проведение хирургического лечения ХТЭЛГ не представляется возможным из-за дистального поражения ЛА, когда крайне высок риск рецидива ЛГ в раннем послеоперационном периоде; при выраженной дисфункции ПЖ; тяжелых заболеваниях легких, способствующих нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения в послеоперационном периоде; риске развития посткапиллярной ЛГ в послеоперационном периоде или полиорганной недостаточности; риске кровотечения в послеоперационном периоде; наличии других противопоказаний к проведению искусственного кровообращения с циркуляторным арестом; отказе пациента от операции [3, 35]. По данным другого источника, легочная ТЭЭ может быть выполнена примерно у 60% пациентов, в зависимости от клинического случая [28].

Одним из альтернативных хирургических методов лечения ХТЭЛГ при невозможности выполнения ТЭЭ является легочная баллонная ангиопластика [3, 26]. В случае неоперабельной ХТЭЛГ следует рассмотреть возможность назначения медикаментозной терапии, которая может значительно улучшить прогноз заболевания [33]. Так, по некоторым данным, 3-летняя выживаемость пациентов, перенесших легочную ТЭЭ, по сравнению с медикаментозной ЛАГ-специфической терапией составляет 89% против 70% [28]. При этом примерно у 17–31% прооперированных пациентов после ТЭЭ зарегистрирована резидуальная ЛГ. Примерно у 40% пациентов отсутствуют показания к оперативному лечению. Консервативная альтернатива для этих пациентов – легочная баллонная ангиопластика и медикаментозная терапия, возможно, их сочетание [7, 28].

Роль консервативного лечения и место риоцигуата в лечении ЛАГ

За последние 10–15 лет в клиническую практику внедрены новые лекарственные препараты специфической терапии ЛАГ – легочные сосудистые вазодилататоры, доказавшие эффективность и безопасность в значительном числе рандомизированных клинических исследований (РКИ) [6, 36]. Патогенетическая терапия направлена на улучшение и стабилизацию клинического состояния, переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей, позитивную динамику качества жизни больных, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях, а также улучшение прогноза больных [3, 4].

Эффективность риоцигуата изучалась в РКИ III фазы PATENT-1 не только среди «наивных» пациентов с ЛАГ, но и пациентов, ранее леченных специфической терапией: АРЭ или неинтравенные простаноиды. На 2, 4, 6 и 8-й неделе (период титрования) и через 12 нед терапии (конец поддерживающей фазы исследования) производилась оценка состояния пациентов. Первичной конечной точкой PATENT-1 являлось изменение дистанции теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ) к концу 12-й недели исследования от исходного уровня. Также изучались некоторые вторичные показатели эффективности, например: ЛСС, N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), ФК (ВОЗ), время до развития клинического ухудшения, одышка по Боргу. По данным, полученным в результате проведения исследования PATENT-1, риоцигуат значительно улучшил переносимость физических нагрузок у пациентов с ЛАГ и ряд вторичных показателей эффективности. Дистанция Т6МХ увеличилась в среднем на 30 м среди пациентов, получавших максимальную разовую дозировку риоцигуата (2,5 мг), и уменьшилась в группе плацебо в среднем на 6 м

через 12 нед исследования (средняя разница, посчитанная методом наименьших квадратов, – 36 м; 95% доверительный интервал – ДИ 20–52; $p < 0,001$). Отмечены также значимые улучшения ЛСС ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p < 0,001$), ФК по ВОЗ ($p = 0,003$), времени до развития клинического ухудшения ($p = 0,005$), одышки по Боргу ($p = 0,002$). Безопасность также изучалась в данном РКИ, где обмороки были наиболее частым серьезным нежелательным явлением в группе плацебо и группе риоцигуата с максимально возможной разовой дозировкой (4 и 1% соответственно) [37]. С целью оценки эффективности и безопасности длительного приема риоцигуата пациентам, завершившим PATENT-1, было предложено продолжить лечение риоцигуатом в длительном открытом неконтролируемом исследовании PATENT-2, где в качестве первичной конечной точки была выбрана оценка безопасности и переносимости длительной терапии этим препаратом. Стоит отметить, что подавляющее большинство пациентов, завершивших PATENT-1, – 396 (98%) приняли участие в PATENT-2, из них у 97% пациентов был II–III ФК (ВОЗ), у 62% – иЛАГ. Частота выживаемости пациентов с ЛАГ через 1 год составила 97% (95% ДИ 94–98) [38]. Двухлетняя выживаемость пациентов с ЛАГ в исследовании PATENT-2 составила 93% (90–95) [39].

Согласно другому исследованию II фазы, целью которого стало изучение долгосрочной безопасности и переносимости риоцигуата (первичная конечная точка) как среди пациентов с ЛАГ ($n = 27$), так и ХТЭЛГ ($n = 41$), а также дистанция Т6МХ, ФК по ВОЗ, выживаемость и выживаемость без клинического ухудшения (вторичная конечная точка), медиана продолжительности лечения на момент финального анализа составляла 77 мес. Частота выживаемости без событий клинического ухудшения в общей популяции через 9 мес, 3 года и 6 лет составила 73, 49 и 35% соответственно. Частота выживаемости в общей популяции через 9 мес, 3 года и 6 лет составила 97, 91 и 81% соответственно [40].

Смертность как обратный показатель выживаемости довольно часто используется в клинических исследованиях. В метаанализе только РКИ пациентов с ЛАГ Н. Liu и соавт. (2016 г.) изучали влияние препарата на смертность, а также отдельно – эффект от монотерапии и комбинированной специфической терапии наряду с эффективностью и безопасностью терапии ЛАГ. Изучались различные группы ЛАГ-специфических препаратов. В данный метаанализ вошли иФДЭ-5 (силденафил, тадалафил, варденафил), стимулятор рГЦ (риоцигуат), АРЭ (бозентан, амбризентан, мацитентан), простаноиды (эпопростенол, трепростинил, илопрост, берапрост и селексиап) и ингибитор Rho-киназы (фасудил). В соответствии с дизайном метаанализа включено 35 РКИ, которые представляли собой сравнения монотерапии с плацебо (или базовой терапией) или сравнение монотерапии с комбинированной терапией (в общей сложности 6702 пациента). В сравнении с контрольной группой ЛАГ-специфическая терапия в целом ассоциирована со статистически значимым снижением смертности (отношение шансов – ОШ 0,71, 95% ДИ 0,56–0,90; $p = 0,004$). Данные 18 РКИ позволили сделать сравнение монотерапии ЛАГ с плацебо или базисной терапией, и получен статистически значимый результат в плане снижения смертности (ОШ 0,50, 95% ДИ 0,33–0,76; $p = 0,001$). Для оценки комбинированной терапии по сравнению с монотерапией подходили 15 РКИ, в которых продемонстрировано, что комбинация препаратов в сравнении с монотерапией не приводит к снижению смертности (ОШ 0,98, 95% ДИ 0,57–1,68; $p = 0,94$), однако связана со значительным улучшением функционального и гемодинамического статуса [27, 41]. Цифры выживаемости пациентов с ЛАГ, полученные в результате большого количества РКИ, конечно, не подлежат прямому сравнению, однако представляют исследовательский инте-

рес [42]. Несмотря на сообщения об ассоциации комбинированной терапии со значительным увеличением частоты отмены из-за неблагоприятных эффектов в сравнении с монотерапией, комбинированная специфическая терапия является привлекательным подходом, учитывая злостный характер течения и сложность патогенеза ЛАГ, а также успешный опыт применения комбинации препаратов в лечении системной АГ и СН [27].

Эти же подтверждения можно встретить в обновленных рекомендациях консенсусной конференции в Кельне 2018 г., согласно которым для вновь диагностированных пациентов с классическими формами ЛАГ, а именно для молодых пациентов без значимых (серьезных) сердечно-легочных коморбидных состояний/заболеваний рекомендуют использовать начальную комбинированную терапию в качестве стандарта лечения. Назначение препаратов в качестве монотерапии больше не считается оптимальным подходом у таких пациентов. Так, пациенту с вновь диагностированной «классической» ЛАГ низкого или промежуточного риска должна быть назначена двойная пероральная комбинированная терапия АРЭ+иФДЭ-5 или АРЭ + стимуляторы рГЦ соответственно. Монотерапия больше не считается подходящим режимом лечения таких пациентов («классическая» ЛАГ), хотя при необходимости не исключается такая возможность. Пациентам с «классической» ЛАГ, которые находятся в зоне высокого риска, рекомендуется тройная стартовая комбинированная терапия, состоящая из внутривенных или подкожных аналогов простаглицина, АРЭ и иФДЭ-5. Иная тактика выбрана для лечения пациентов с иЛАГ старшей возрастной группы, которые имеют серьезные сердечно-легочные коморбидности. Для пациентов с ЛАГ и значимыми (серьезными) кардиопульмональными коморбидными состояниями/заболеваниями рекомендуется начинать лечение в режиме монотерапии. Назначение комбинированной терапии у таких пациентов необходимо рассматривать на индивидуальной основе. Данные рекомендации также предусматривают смену препаратов с иФДЭ-5 на стимуляторы рГЦ на индивидуальной основе, что в ряде случаев может являться оптимальным подходом в сравнении с эскалацией терапии [43].

Несмотря на тот факт, что силденафил является наиболее изученным иФДЭ-5, клиническая эффективность которого в отношении ЛАГ изучалась в РКИ: SUPER-1, PACES, Sastry и Singh, в настоящее время продемонстрировано, что часть пациентов с ЛАГ (по некоторым данным – до 60%) недостаточно отвечает на терапию иФДЭ-5. В исследовании SERAPHIN (в контрольной группе) лишь у 1/2 пациентов, получавших монотерапию иФДЭ-5 в течение 3 лет, не отмечалось прогрессирования заболевания [30].

Концепция преимуществ стимуляторов рГЦ над иФДЭ-5 изучалась в ряде исследований. Одним из них является международное многоцентровое. Открытым исследованием III фазы RESPITE, целью которого стала оценка эффективности и безопасности перехода с терапии иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ, не достигших целей лечения при применении иФДЭ-5 [27]. В исследование включены пациенты, принимающие стабильные дозировки иФДЭ-5 (силденафил до 80 мг 3 раза в сутки или тадалафил 40 мг 1 раз в сутки). Многие больные получали также АРЭ. Для пациентов были характерны: ДЛА_{ср.} > 30 мм рт. ст., ДЗЛК ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 400 дин/см/с⁻⁵, III ФК (ВОЗ), дистанция Т6МХ 165–440 м, СИ < 3,0 л/мин/м². Конечными точками являлись дистанция Т6МХ и ряд гемодинамических параметров к 24-й неделе. Оценивались и динамика ФК (ВОЗ), уровень NT-proBNP, качество жизни, доля больных с развитием клинического ухудшения к 12 и 24-й неделе наблюдения. После отмены иФДЭ-5 больные получали риоцигуат. По данным промежуточного анализа, к 24-й неделе у 50% пациентов отмечались улучшение ФК (ВОЗ) с III до II, увеличение дистанции Т6МХ с 353 ± 78 до

392±112 м (n=25); улучшение гемодинамических параметров и уровня NT-proBNP, что может указывать на то, что замена терапии иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с недостаточным ответом является перспективной [2, 27].

Причины этого могут крыться в пониженной концентрации эндогенного NO в стенке легочных сосудов больных ЛАГ, а также в разрушении цГМФ изоферментами ФДЭ, в отношении которых активность силденафила невелика или отсутствует [8, 30]. В связи с этим высказано предположение, что хорошей альтернативой для больных ЛАГ, не отвечающих на терапию иФДЭ-5, могли бы стать стимуляторы рГЦ [44].

Риоцигуат обладает двойным механизмом действия: во-первых, способствует повышению синтеза цГМФ посредством прямой стимуляции рГЦ подобно NO и независимо от него; во-вторых, сенситизирует рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO–рГЦ. Восстановление естественного метаболического пути NO–рГЦ–цГМФ вызывает увеличение продукции цГМФ. Способность риоцигуата стимулировать синтез цГМФ в условиях дефицита NO, часто наблюдаемого при ЛАГ, – потенциальное преимущество перед иФДЭ-5 [45, 34, 44].

Для лечения пациентов с ХТЭЛГ выделяют два основных направления лекарственной терапии [3, 33]: поддерживающая (антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и ЛАГ-специфическая – основной целью является компенсация правожелудочковой недостаточности и снижение ЛСС [7]. Медикаментозное лечение больных ХТЭЛГ может не сопровождаться выраженными изменениями показателей гемодинамики. Это и понятно: основные изменения затрагивают крупные сосуды и носят больше фиброзный характер, чем вазоспастический. Однако в сочетании с относительно менее измененным микрососудистым руслом при ХТЭЛГ медикаментозное лечение может внести существенный вклад в улучшение продолжительности и качества жизни [12].

Медикаментозная терапия актуальна для 3 групп больных [3].

1. Больные ХТЭЛГ, которым отказано в проведении операции.
2. Больные, перенесшие легочную ТЭЭ, но имеющие остаточную ЛГ.
3. Больные, которым требуется предоперационное назначение препаратов для улучшения состояния.

Простаноиды оказывают вазодилатирующее, антиагрегантное и антипролиферативное действие. Группа аналогов простаглицлина перспективна для лечения пациентов с ХТЭЛГ [7]. Простаглицлин – мощный эндогенный вазодилататор с антиагрегационными, антипролиферативными и цитопротективными свойствами, которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции. Илопрост – химически стабильный аналог простаглицлина, единственный зарегистрированный в нашей стране препарат из группы простаноидов для лечения ЛГ. В ингаляционной форме илопрост рекомендован для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ (некоторые подтипы ЛАГ) и неоперабельных форм ХТЭЛГ [33, 46].

Ко 2-й группе препаратов, обладающих антифиброзным и антипролиферативным эффектом, относятся стимуляторы рГЦ. Риоцигуат – первый и пока единственный представитель этой группы. Препарат имеет двойной механизм действия: напрямую, независимо от уровня эндогенного NO, стимулирует рГЦ, а также повышает чувствительность рГЦ к эндогенному NO [47, 48]. За счет повышения уровня цГМФ риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферации и оказывает антифиброзный эффект, что продемонстрировано на экспериментальных моделях ЛГ. В Российской Федерации зарегистрирован в 2014 г. по показаниям: ЛАГ (некоторые подтипы ЛАГ) и ХТЭЛГ (неоперабельная ХТЭЛГ; персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения) [33].

Доказанным клиническим преимуществом риоцигуата является его эффективность при ХТЭЛГ, а потенциально выгодными особенностями механизма действия – независимость от уровня эндогенного NO при синтезе цГМФ и независимость от других (помимо ФДЭ-5) изоферментов ФДЭ [47].

Такие группы препаратов, как простаноиды, иФДЭ-5 и АРЭ, способствуют улучшению гемодинамики и/или функционального состояния, однако морфологические изменения ЛА, вероятно, ограничивают эффективность применения данной терапии [7].

Место риоцигуата в лечении ХТЭЛГ

Современные ЛАГ-специфические препараты обладают не только вазодилатирующей способностью, но и рядом дополнительных свойств [12, 14]. Поэтому ЛАГ-специфическая терапия показана больным ХТЭЛГ, которым отказано в проведении операции, и пациентам с остаточной (резидуальной) ЛГ после проведения ТЭЭ [3, 6]. Из-за сходства в патофизиологии ХТЭЛГ и ЛАГ, а также неблагоприятных исходов нелеченой ХТЭЛГ некоторые ЛАГ-специфические препараты зачастую используют по неза-регистрированным показаниям для лечения ХТЭЛГ, основываясь лишь на некоторых небольших исследованиях и клиническом опыте. В настоящее время только один препарат – риоцигуат (стимулятор рГЦ) одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration). Эффективность и безопасность препарата продемонстрированы в целом ряде исследований для лечения дистальной, неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ после ТЭЭ [49].

Впечатляющими оказались результаты II фазы исследований риоцигуата, показавшие не только значимое снижение ЛСС к 12-й неделе терапии, но и значительный прирост дистанции Т6МХ [50].

В РКИ III фазы CHEST-1 впервые доказана возможность достижения целей терапии у неоперабельных больных ХТЭЛГ и пациентов с персистирующей или рецидивирующей ЛГ после ТЭЭ. Пациенты, ранее не получавшие ЛАГ-специфические препараты, были рандомизированы для получения риоцигуата или плацебо в соотношении 2:1 (261 пациент с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ТЭЭ). Первичной конечной точкой в исследовании CHEST-1 явилась динамика дистанции Т6МХ к 16-й неделе лечения. Вторичные конечные точки – целый ряд важнейших параметров, таких как: ЛСС, ФК (ВОЗ), NT-proBNP, индекс одышки по Боргу, время до развития клинического ухудшения, – в динамике к 16-й неделе [51].

В ходе исследования оценивалась также безопасность терапии. Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки. Максимальная – 2,5 мг 3 раза в сутки. Титрование проводилось путем изменения дозы каждые 2 нед (в течение 8 нед). В результате титрования максимальная разовая доза риоцигуата 2,5 мг достигнута у 77% больных. К 16-й неделе лечения на фоне терапии риоцигуатом показан плацебо-корректированный прирост дистанции Т6МХ – 46 м (первичная конечная точка); $p < 0,001$. Причем улучшение результатов Т6МХ отмечалось как в группе неоперабельных больных (+54 м), так и при постоперационных формах заболевания (+27 м). При изучении вторичных конечных точек показан статистически значимый результат по целому ряду показателей, включая дистанцию Т6МХ, ЛСС, NT-proBNP, ФК (ВОЗ). Риоцигуат рекомендуется в качестве препарата первого выбора у больных с неоперабельными или резидуальными после проведенной ТЭЭ формами ХТЭЛГ [6, 33].

После положительных результатов исследования III фазы CHEST-1 у пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ W. McLaughlin и

соавт. [52] провели исследование IIIb фазы (СТЕРН EAS) раннего доступа пациентов к риоцигуату перед одобрением, а также для оценки безопасности и переносимости риоцигуата в реальной клинической практике. СТЕРН EAS – открытое неконтролируемое исследование раннего доступа к риоцигуату с участием 300 пациентов с ХТЭЛГ, «наивных» или получавших ранее ЛАГ-специфическую терапию (иФДЭ-5, АРЭ, простаноиды). Все пациенты с неадекватным клиническим ответом на предшествующую ЛАГ-специфическую терапию (n=84) проходили как минимум 3-дневный период отмыывания до начала приема риоцигуата. За первичную конечную точку эффективности взяли ФК (ВОЗ) и дистанцию Т6МХ. Авторы пришли к выводу, что риоцигуат одинаково хорошо переносился как «наивными» пациентами с ХТЭЛГ, так и пациентами, ранее получавшими ЛАГ-специфическую терапию. Никаких новых сигналов безопасности не наблюдалось.

Пациенты, завершившие участие в исследовании CHEST-1, могли быть включены в долгосрочное исследование CHEST-2, первичной целью которого стала оценка профиля безопасности и переносимости долгосрочной терапии риоцигуатом. Около 98% (237) пациентов, завершивших исследование CHEST-1, были включены в CHEST-2. Через 1 год от начала терапии в исследовании CHEST-2 были стабильны прирост дистанции Т6МХ и динамика ФК, 97% больных остались в живых, при этом у 87% больных не отмечено признаков клинического ухудшения. В исследовании CHEST-2 общая выживаемость пациентов с ХТЭЛГ составила 93%, тогда как выживаемость без клинического ухудшения – 82% к концу 2-го года. В исследовании CHEST-2 получены данные (которые согласуются с исследованием CHEST-1) о том, что профиль эффективности риоцигуата позволил улучшить переносимость физических нагрузок и функциональный статус организма у пациентов с неоперабельной или рецидивирующей ЛГ. Профиль нежелательных явлений риоцигуата схож с таковым в CHEST-1. В исследовании CHEST-2 большинство пациентов получали максимальную дозировку риоцигуата через 1 год, при этом изменение дозировки наблюдалось нечасто, что свидетельствовало в пользу переносимости препарата при длительном применении [53].

Пожалуй, еще одним заслуживающим внимания исследованием является RIVER, целью которого стала ЭхоКГ-оценка размеров и функции правых отделов сердца во время длительного лечения риоцигуатом. RIVER – это ретроспективный анализ с использованием данных внутрисердечного количества проспективных рандомизированных двойных слепых многоцентровых параллельных плацебо-контролируемых клинических исследований. В данное исследование вошли пациенты с ЛАГ (45%) и ХТЭЛГ (55%), которые получали риоцигуат (1,0–2,5 мг 3 раза в сутки) на протяжении длительного периода – от 3 до 12 мес в рамках II фазы исследования с риоцигуатом, РКИ III фазы PATENT, PATENT plus, СТЕРН EAS, CHEST. ЭхоКГ выполнялась на 3, 6 и 12-й месяц. А. Магга и соавт. пришли к выводу, что у пациентов, длительно получающих риоцигуат, значительно уменьшился размер правых отделов сердца и улучшилась функция ПЖ при ЛАГ и ХТЭЛГ [54].

В некоторых исследованиях продемонстрирована прямая достоверная корреляционная связь между сатурацией кислорода, измеренной в покое, и дистанцией Т6МХ. Вероятно, главным лимитирующим фактором при нагрузочном тестировании у больных ЛГ является доставка кислорода, которая определяется сердечным выбросом и содержанием кислорода в артериальной крови. Оптимизация системы доставки кислорода достигается стимуляцией вентиляции, однако при гипервентиляции ее эффективность снижается. Сатурация кислорода наряду с Т6МХ, давлением в правом предсердии является независимым

фактором прогноза у пациентов [3]. У больных ХТЭЛГ во время физических нагрузок часто возникает гипоксия. Гипоксия существенно ограничивает физическую активность данных пациентов. Такие специфические вазодилататоры легочного артериального русла, как бозентан и силденафил, в исследованиях показали некоторые улучшения гемодинамики у больных ХТЭЛГ, однако упомянутые препараты не продемонстрировали благоприятный профиль эффективности относительно улучшения переносимости физических нагрузок [55].

Риоцигуат – препарат, который продемонстрировал благоприятный профиль эффективности не только в плане улучшения гемодинамики, но и относительно улучшения переносимости физических нагрузок у пациентов с ХТЭЛГ. По-видимому, риоцигуат способствует улучшению оксигенации крови у больных ХТЭЛГ во время физических нагрузок. Коллегами из Японии проведено исследование, в котором изучались эффекты риоцигуата относительно улучшения насыщения крови кислородом у пациентов с ХТЭЛГ во время физических нагрузок. В исследовании продемонстрировано, что риоцигуат статистически значительно улучшил периферическую кислородную сатурацию во время физической нагрузки у изучаемых пациентов [6, 55].

А. Kambakamba и соавт. провели проспективное исследование по изучению ранних гемодинамических эффектов применения риоцигуата у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ в условиях реальной клинической практики. Измерение параметров гемодинамики проводилось у пациентов в ходе КПОС после приема риоцигуата в дозировке 1 мг каждые 15 мин (до 90 мин). Продemonстрировано, что на фоне приема 1 дозы (1 мг) риоцигуата наблюдались ранние гемодинамические эффекты как у пациентов с ЛАГ, так и ХТЭЛГ, при этом у пациентов с ХТЭЛГ уже через 90 мин наблюдались статистически значимое снижение ЛСС и увеличение СИ [56].

В России риоцигуат одобрен по показаниям ХТЭЛГ – 4-я группа по классификации ВОЗ (неоперабельная ХТЭЛГ, рецидивирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения), иЛАГ – 1-я группа по классификации ВОЗ; II–III ФК (ВОЗ) в монотерапии либо в комбинации с АРЭ или простаноидами (иЛАГ, наследственная ЛАГ, а также ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани) [2, 33, 45].

В 2014 г. экспертами Европейского общества кардиологов одобрены рекомендации по лечению острой тромбоэмболии, в которых есть раздел, посвященный проблеме ХТЭЛГ [29]. Риоцигуат рекомендуется для улучшения переносимости физических нагрузок у больных неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ.

Обсуждение

Лечение пациентов с ЛАГ складывается из трех основных этапов: общие мероприятия, начальная лекарственная терапия, комбинированная лекарственная терапия и интервенционные методы при недостижении адекватного ответа на медикаментозную терапию [27]. Современные ЛАГ-специфические препараты для лечения некоторых форм ЛАГ позволяют улучшить функциональное состояние организма, гемодинамические и лабораторные показатели. Примечательно, что их применение ассоциировано с достаточно высокими цифрами выживаемости пациентов, что подтверждает ряд клинических исследований и регистров [42].

Публикация обновленных рекомендаций консенсусной конференции в Кельне стала знаковой для 2018 г. и изменила вектор ЛАГ-специфической терапии, в частности в отношении стартовой комбинированной терапии для «наивных» молодых пациентов и воздержания от таковой для пациентов пожилых с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. ЛАГ-специфическая монотерапия больше не

считается оптимальным подходом у пациентов с впервые выявленной ЛАГ [43].

Рекомендации Кельнской конференции (2018 г.) предусматривают также смену препаратов с иФДЭ-5 на стимуляторы рГЦ на индивидуальной основе, что в ряде случаев может являться оптимальным подходом в сравнении с эскалацией терапии [43]. Безопасность и эффективность смены терапии с иФДЭ-5 на риоцигуат продемонстрированы в ряде исследований [30].

Несмотря на сложности определения истинной распространенности ХТЭЛГ, она уже не является редким осложнением острой ТЭЛА [11], и, конечно, за последние годы достигнут значительный успех в диагностике и лечении данной патологии [49].

«Золотой стандарт» лечения ХТЭЛГ – проведение легочной ТЭА, однако при невозможности выполнения оперативного лечения назначение современных и эффективных ЛАГ-специфических лекарственных препаратов позволит решать клинические задачи наилучшим образом [33]. Почти в 1/2 случаев данное вмешательство по разным причинам может быть не выполнено (40–50%) [3, 28, 35]. Весьма обнадеживают данные ЛАГ-специфической терапии, которая может быть хорошим вариантом лечения пациентов с ХТЭЛГ.

Следует отметить, что риоцигуат на сегодняшний день является единственным таблетированным ЛАГ-специфическим препаратом для перорального приема, который зарегистрирован в РФ и имеет прописанные в инструкции показания для терапии больных неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения [45].

Конфликт интересов. Публикация при поддержке АО «Байер». Компания «Байер» поддерживала техническую редакцию статьи и обеспечивала взаимодействие между авторами настоящей публикации. Финансовая поддержка авторов за процесс/результат написания публикации не осуществлялась.

Conflict of interest. Publication with the support of Bayer Joint Stock Company. Bayer Company supported the technical edition of the article and provided interaction between the authors of this publication. The authors did not provide financial support for the process/result of writing the publication.

Литература/References

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
2. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии, РМОАГ. Клинические рекомендации «Легочная гипертензия», 2016 г. КР158 (доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/136>).
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. М.: Практика, 2015; с. 17–108, 121–48, 189–227, 563–606. [Chazova I.E., Martyniuk T.V. Pulmonary hypertension. Moscow, 2015; p. 17–108, 121–48, 189–227, 563–606 (in Russian).]
4. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014; 86 (9): 4–23. [Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertonii. Therapeutic Archive. 2014; 86 (9): 4–23 (in Russian).]
5. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. М., 2018; с. 148. [Martyniuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow, 2018; p. 148 (in Russian).]
6. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 2015; 46 (4): 903–75.
7. Авдеев С.Н. и др. Легочная гипертензия: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; с. 386–406.

- [Avdeev S.N. et al. Pulmonary hypertension: a guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; p. 386–406 (in Russian).]
8. Taran I, Martyniuk T, Chazova I et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular–Pulmonary Arterial Coupling. *Lung* (2018) 196: 745–53. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0160-4>.
9. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–9.
10. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. Терапевтический архив. 2019; 91 (1): 25–31. [Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martyniuk T.V. Legochnaia arterial'naia gipertenzia v Rossii: analiz shestiletnego nabludeniia po dannym Natsional'nogo registra. Therapeutic Archive. 2019; 91 (1): 25–31 (in Russian).]
11. Zhang M, Wang N, Zhai Z et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Thorac Dis* 2018; 10 (8): 4751–63. DOI: 10.21037/jtd.2018.07.106
12. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–20.
13. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111–7.
14. Yu Y, Yang L, Zhang Y et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with diagnosis of pulmonary embolism for the first time in real world. *Clin Respir J* 2018; 12: 2551–8. <https://doi.org/10.1111/crj.12955>
15. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М.: Нолидж, 1999. [Belenkov Iu.N., Chazova I.E. Primary pulmonary hypertension. Moscow: Nolidzh, 1999 (in Russian).]
16. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. М.: Нолидж, 2016; с. 141. [Chazova I.E., Martyniuk T.V. Pulmonary hypertension. Moscow, Nolidzh, 2016; p. 141 (in Russian).]
17. Наконечников С.Н., Зыков К.А., Мартынюк Т.В. и др. Профиль провоспалительных маркеров у пациентов с различными формами легочной гипертензии. Системные гипертензии, 2010; 7 (3): 61–7. [Nakonechnikov S.N., Zykov K.A., Martyniuk T.V. et al. The proinflammatory markers pattern of patients with different forms of pulmonary. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 61–7 (in Russian).]
18. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465–72.
19. Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–64.
20. Rich S, Dantzker D, Ayres S et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–23.
21. Godfrey A, Cajigas H et al. A 55-Year-Old Woman With Pulmonary Hypertension, Worsening Dyspnea, and Chest Pain CHEST 2014; 145 (3): 642–5.
22. Мартынюк Т.В. Идиопатическая легочная гипертензия: клинико-патофизиологические особенности и возможности патогенетически обоснованной терапии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. [Martyniuk T.V. Idiopaticheskaia legochnaia gipertenzia: kliniko-patofiziologicheskie osobennosti i vozmozhnosti patogeneticheski obosnovannoi terapii. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2013 (in Russian).]
23. Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. Терапевтический архив. 2014; 86 (9): 56–64. [Chazova I.E., Arkhipova O.A., Valieva Z.S. et al. Pulmonary hypertension in Russia: The first results of the national register. Therapeutic Archive. 2014; 86 (9): 56–64 (in Russian).]
24. Falletta C, Cascio C, Tuzzolino F et al. Accuracy of doppler echocardiography in measuring right heart pressure in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2010; 9: S33.
25. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Первые Российские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Болезни сердца и сосудов. 2007; 4: 45–51. [Martyniuk T.V., Chazova I.E. Pervye Rossiiskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertonii. Bolezni serdtsa i sosudov. 2007; 4: 45–51 (in Russian).]
26. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (Suppl.): 92–9.
27. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Актуальные вопросы современной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии: за и против. Мед. совет. 2017; 5: 3–10. [Martyniuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Aktual'nye voprosy sovremennoi kombinirovanoi spetsificheskoi terapii legochnoi arterial'noi gipertonii: za i protiv. Med. sovet. 2017; 5: 3–10 (in Russian).]
28. Albania S, Biondia F, Stolfoa D et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): what do we know about it? A comprehensive review of the literature. *J Cardiovasc Med* 2019; 00 (00). DOI: 10.2459/JCM.0000000000000774
29. Konstantinides CV, Torbick A, Giancarlo Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–80.

30. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Биохимический путь оксида азота в терапии легочной артериальной гипертензии и результаты исследования RESPITE. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 72–6. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.72-76 [Shmalts A.A., Gorbachevskii S.V. Nitrogen oxide biochemical pathway in pulmonary arterial hypertension therapy and REPLACE trial results. Systemic Hypertension. 2018; 15 (2): 72–6. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.72-76 (in Russian).]
31. Wilkens H, Lang I, Behr J et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference. Int J Cardiol 2011; 154 (Suppl. 1): S54–S60.
32. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008; 28: 2276–315.
33. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. М., 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/137> [Russian Medical Society for Arterial Hypertension. Clinical guidelines. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Moscow, 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/137> (in Russian).]
34. Wieteska M et al. Outcome of medically versus surgically treated patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clin Appl Thromb/Hemost 2016; 22 (1): 92–9.
35. Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Чазова И.Е. Возможности медикаментозного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Специализированный мед. журнал. Атеротромбоз. 2015; 1: 87–98. [Martyniuk T.V., Dadacheva Z.Kh., Chazova I.E. Vozmozhnosti medikamentoznogo lecheniia khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii. Spetsializirovannyi med. zhurnal. Aterotromboz. 2015; 1: 87–98 (in Russian).]
36. McLaughlin W, Archer SL, Badesch DB et al.; ACCF/AHA.ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. Circulation 2009; 119 (16): 2250–94.
37. Ghofrani H-A et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 330–40.
38. Rubin LJ et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). Eur Respir J 2015; 45: 1211–3.
39. Ghofrani H-A et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. Lancet Respir Med 2016; 4: 361–71. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30019-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30019-4)
40. Halank M et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a phase II long-term extension study. Respir Med 2017; 128: 50–6.
41. Liu H et al. Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Chest 2016; 150 (2): 353–66.
42. Платонов Д.Ю., Царева Н.А., Авдеев С.Н. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией на фоне терапии таблетированными ЛАП-специфическими препаратами. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 58–64. [Platonov D.Yu., Tsareva N.A., Avdeev S.N. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension during therapy PAH-specific drugs. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 58–64. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.58-64 (in Russian).]
43. Hoeper MM et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.082>
44. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. Nat Biotechnol 2013; 31: 1064.
45. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адемпас. ЛП-002639 от 05.10.2017 г. (доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a0%d0%b8%d0%be%d1%86%d0%b8%d0%b3%d1%83%d0%b0%d1%82&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1%2c&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>) [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata Adempas. LP-002639 ot 05.10.2017 g. (dostupno po ssylke: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a0%d0%b8%d0%be%d1%86%d0%b8%d0%b3%d1%83%d0%b0%d1%82&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1%2c&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>) (in Russian).]
46. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002; 347 (5): 322–9.
47. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и sildenafil в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. Пульмонология. 2016; 26 (1): 85–91. [Shmalts A.A., Gorbachevskii S.V. Riotsiguat i sildenafil v lechenii legochnoi gipertenzii: skhodstva i razlichia. Pul'monologiya. 2016; 26 (1): 85–91 (in Russian).]
48. Мершин К.В., Мартынюк Т.В. Место медикаментозной терапии в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Евразийский кардиол. журнал. 2014; 1: 113–8. [Merishin K.V., Martyniuk T.V. Mesto medikamentoznoi terapii v lechenii khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii. Evraziiskii kardiolog. zhurnal. 2014; 1: 113–8 (in Russian).]
49. Hoeper MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2015; 24: 272–82.
50. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M et al. Riociguat for chronic Thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: A phase II study. Eur Respir J 2010; 36: 792–9.
51. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 319–29.
52. McLaughlin W, Jansa P, Jens E et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. BMC Pulmonary Med 2017; 17: 216.
53. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). Eur Respir J 2014; in press. DOI: 10.1183/09031936.00087114
54. Marra AM, Halank M, Benjamin N et al. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study). Respir Res 2018; 19: 258. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0957-y>
55. Hatano M et al. Significant Improvement Of Oxygen Saturation Of Peripheral Artery During Exercise In Patients With CTeph Treated With Riociguat. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193: A5654. https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A5654
56. Kambakamba A et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2018; 52 (Suppl. 62): PA3049. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3049
57. Thenappan T et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. Eur Respir J 2010; 35: 1079–87.
58. European medicines agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report. EMA/CHMP/734750/2013. 23 January 2014. Adempas. Procedure No. EMEA/H/C/002737/0000.
59. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2007; 30: 922–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Платонов Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, магистр общественного здоровья (МРН), зав. каф. терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ТГМУ, зав. кардиологическим отд-нием ГБУЗ ОКБ, гл. внештатный кардиолог Минздрава Тверской области. E-mail: diplato64@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-3571>

Яковлева Ольга Эдуардовна – рук. центра ЛГ, врач-кардиолог ГБУЗ ЧОКД. E-mail: olga-vasil75@mail.ru

Бельдиев Сергей Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и кардиологии ФДПО, интернатуры и ординатуры, кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ТГМУ, ГБУЗ ОКБ. E-mail: abit@tvgmu.ru

Ильин Николай Васильевич – врач-кардиолог ГАУ РС (Я) РБ №1 – НЦМ, Республиканский кардиологический диспансер. E-mail: sulustan1981@gmail.com

Томская Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием, врач-кардиолог ГАУ РС (Я) РБ №1 – НЦМ, Клинический центр, гл. внештатный кардиолог Минздрава Республики Саха (Якутия). E-mail: Tomskeyatu@mail.ru

Иванов Кюндюл Иванович – д-р мед. наук, дир. Республиканского кардиологического диспансера ГАУ РС (Я) РБ №1 – НЦМ. E-mail: kardio14@mail.ru

Dmitrii Iu. Platonov – D. Sci. (Med.), Tver State Medical University, Regional Clinical Hospital. E-mail: diplato64@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-3571>

Olga E. Iakovleva – cardiologist, Chelyabinsk Regional Cardiological Dispensary. E-mail: olga-vasil75@mail.ru

Sergei N. Bel'diev – Cand. Sci. (Med.), Tver State Medical University, Regional Clinical Hospital. E-mail: abit@tvgmu.ru

Nikolai V. Ilin – cardiologist, Republican Hospital №1 – National Medical Center Cardiological Dispensary. E-mail: sulustan1981@gmail.com

Tatiana Iu. Tomskaia – Cand. Sci. (Med.), Republican Hospital №1 – National Medical Center, Clinical Center. E-mail: Tomskeyatu@mail.ru

Kiundiol I. Ivanov – D. Sci. (Med.), Republican Hospital №1 – National Medical Center, Republican Cardiological Dispensary. E-mail: kardio14@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2019

Ацетилсалициловая кислота в клинической практике: что нового в первичной профилактике?

В.Н. Ларина, А.А. Бондаренкова, В.Г. Ларин, Е.А. Вартанян

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
larinav@mail.ru

Аннотация

Обоснование. На сегодняшний день ацетилсалициловую кислоту (АСК) рассматривают в качестве стандарта антитромботической терапии, что подтверждено большим количеством контролируемых рандомизированных исследований, однако ее роль в первичной профилактике остается неоднозначной.

Цель. Представить современные данные относительно целесообразности, эффективности и безопасности назначения АСК с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary, Medscape и проч.) за последние 0,5–11 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. Рекомендовано назначать 75–100 мг АСК пациентам с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями и 10-летним риском развития инфаркта миокарда, превышающим 20%. Вопрос в целесообразности и безопасности назначения АСК у лиц с умеренным и низким риском остается открытым. Многие эксперты выступают против назначения АСК у таких пациентов, ссылаясь на высокий риск геморрагических осложнений и отсутствие положительного эффекта. Риск кровотечения не зависит от дозы напрямую, что требует дальнейшего изучения эффективности разных дозировок АСК в зависимости от массы тела. Тем не менее при назначении АСК важно учитывать пол, возраст, массу тела пациента и сопутствующую патологию. Имеются многочисленные мнения о пользе назначения АСК у лиц с низким риском, в том числе в отношении антинеопластического эффекта.

Заключение. Исходя из имеющихся результатов многочисленных исследований, вопрос о целесообразности первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и колоректального рака неоднозначен и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, аспирин, первичная профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, риск.

Для цитирования: Ларина В.Н., Бондаренкова А.А., Ларин В.Г., Вартанян Е.А. Ацетилсалициловая кислота в клинической практике: что нового в первичной профилактике? Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 59–66. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190267

Lecture

Acetylsalicylic acid in clinical practice: what is new in primary prevention?

Vera N. Larina, Alina A. Bondarenkova, Vladimir G. Larin, Elena A. Vartanian

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
larinav@mail.ru

Abstract

Background. Today, acetylsalicylic acid (ASA) is considered as a standard for antithrombotic therapy, which is confirmed by a large number of controlled randomized studies, but its role in primary prevention remains ambiguous.

Aim. To provide up-to-date data on the feasibility, effectiveness and safety of prescribing ASA with the aim of primary prevention of cardiovascular and oncological diseases.

Materials and methods. To write this review, a search was conducted for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, Medscape, etc.) for the last 0.5–11 years. The review included articles from peer-reviewed literature.

Results. It is recommended that 75–100 mg of ASA be prescribed to patients with established cardiovascular diseases (CVD) and a 10-year risk of myocardial infarction in excess of 20%. The question of the appropriateness and safety of prescribing ASA in people with moderate and low risk remains open. Many experts oppose the prescription of ASA in these patients, citing the high risk of hemorrhagic complications and the lack of a positive effect. The risk of bleeding does not depend on the dose directly, which requires further study of the effectiveness of different dosages of ASA, depending on body weight. However, when prescribing an ASA, it is important to consider the gender, age, body weight of the patient, and the co-morbidity. There are numerous opinions about the benefits of prescribing ASA in people at low risk, including with regard to the antineoplastic effect.

Conclusion. Based on the results of numerous studies, the question of the feasibility of primary prevention of CVD and colorectal cancer is ambiguous and requires further study.

Key words: acetylsalicylic acid, aspirin, primary prevention, cardiovascular diseases, risk.

For citation: Larina V.N., Bondarenkova A.A., Larin V.G., Vartanian E.A. Acetylsalicylic acid in clinical practice: what is new in primary prevention? Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 59–66. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190267

Актуальность

Основные хронические неинфекционные заболевания – ХНИЗ (сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ, заболевания бронхолегочной системы, онкологические заболевания, сахарный диабет – СД) являются ведущей причиной низкого качества жизни, временной нетрудоспособности, инвалидности и смертности. Увеличивающееся бремя неинфекционных заболеваний в огромной степени обусловлено заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь, в том числе инфаркт миокарда – ИМ, цереброваскулярные болезни и артериальная гипертензия – АГ), вклад которых в общую структуру смертности составляет 31,5% и всех смертей от ХНИЗ – 45% [1]. В странах Европы более 4 млн человек умирают от заболеваний сердечно-сосудистой системы, что составляет около 45% от всех случа-

ев смертности [2]. В США вклад сердечно-сосудистой смертности от ИМ и инсульта составляет около 30% всех случаев смерти [3].

Своевременно не начатая первичная профилактика приводит к возрастанию инвалидизации, обуславливает необходимость проведения интенсивного и дорогостоящего медикаментозного лечения, вызывает экономические потери для всего населения страны. В настоящее время общепризнано, что развитие и распространенность ССЗ тесно связаны с особенностями образа жизни и факторами риска, а их изменение способствует снижению заболеваемости и смертности. Кроме того, анализ причин существенного снижения смертности от ССЗ за последние годы во многих странах мира показал достаточно высокий вклад лечения лиц с ССЗ, который составляет от 23 до 47% [4].

Высокая медико-социальная значимость ССЗ и других ХНИЗ стимулировала к принятию обязательств на уровне государств – членов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Организации Объединенных Наций (ООН). Декларация, принятая в 2015 г. Генеральной ассамблеей ООН, призвала страны объединить усилия и ускорить продвижение эффективных мер для профилактики и борьбы с ССЗ и ХНИЗ, что должно привести к снижению преждевременной смертности от ХНИЗ на 30% к 2030 г. [5].

Основные принципы профилактики заболеваний

Сердечно-сосудистая профилактика преследует следующие основные принципы [6]:

1. Оценку факторов риска ССЗ, суммарного сердечно-сосудистого риска и его снижение за счет изменения всех факторов риска.
2. Раннюю диагностику ССЗ.
3. Использование доказанных и эффективных методов лечения, включая и высокотехнологичные, для снижения риска осложнений, улучшения качества и продолжительности жизни больных.
4. Пропаганду здорового образа жизни среди населения.
5. Создание условий для ведения здорового образа жизни населением за счет согласованных действий на национальном, региональном и местном уровнях, а также в системе здравоохранения, образования, сельском хозяйстве, спорте, градостроительстве и др.

Работа над основными сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как АГ, гиперлипидемия, курение, СД, ожирение, малоподвижный образ жизни, остается важной в направлении как первичной, так и вторичной профилактики. Огромное внимание, безусловно, в достижении эффекта уделяется и медикаментозным методам лечения.

Роль АСК в профилактике сердечно-сосудистых событий

В 1897 г. были получены образцы ацетилсалициловой кислоты (АСК), которые начали использовать в медицинских целях для облегчения боли, уменьшения лихорадки и воспаления. И так продолжалось до середины XX в., пока не были обнаружены антитромботические свойства АСК, что способствовало началу ее приема для вторичной профилактики ИМ и cerebrovasкулярных событий.

АСК подавляет агрегацию тромбоцитов благодаря ацетилированию фермента циклооксигеназы (ЦОГ)-1, вызывая блокирование доступа арахидоновой кислоты к активному центру этого фермента. В результате необратимого ингибирования ЦОГ-1 под действием АСК уменьшается синтез из арахидоновой кислоты предшественников тромбосана, одного из основных индукторов агрегации тромбоцитов и сосудистого спазма. Блокада синтеза тромбосана под действием АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцитов до 7–10 дней. Однако прием АСК обеспечивает лишь умеренное снижение сердечно-сосудистых событий, что стимулировало исследователей к созданию альтернативных антитромбоцитарных препаратов и изучению их эффектов в комбинации с АСК. Так, нельзя не озвучить недавно опубликованные результаты крупнейшего международного рандомизированного двойного слепого исследования Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study (THEMIS) с участием более 19 тыс. пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД 2-го типа, которые ранее не переносили ИМ или инсульт. Цель исследования – проверка гипотезы о том, что тикагрелор в сочетании с АСК снижает частоту больших сердечно-сосудистых событий, таких как сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт, у пациентов с ИБС и СД 2-го типа, которые ранее не переносили ИМ или инсульт, по сравнению с монотерапией АСК. Исследование THEMIS, которое проводилось в 42 странах

мира, длившееся с 2014 по 2018 г., показало статистически значимое снижение анализируемых событий (комбинация сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта) [7].

АСК, блокируя остатки лизина в молекуле фибриногена, изменяет процесс превращения последнего в фибрин и препятствует образованию тромба. Показано, что АСК подавляет экспрессию генов, вовлеченных в воспалительный процесс, в активность провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α и интерлейкина- 1β) и в другие механизмы, которые не зависят от ее антиагрегантного действия [8]. Это отличает АСК от других антиагрегантов и делает препарат перспективным в плане профилактики ССЗ.

Поскольку эффективность и безопасность АСК подтверждены в многочисленных контролируемых исследованиях и метаанализах, на сегодняшний день АСК рассматривают в качестве стандарта антитромботической терапии. Польза применения низких доз АСК у больных высокого риска для снижения частоты ИМ, инсульта, сосудистой смерти подтверждена в 200 клинических исследованиях с участием более 200 тыс. пациентов и не вызывает сомнений. Многочисленные профессиональные медицинские сообщества рекомендуют употреблять 75–100 мг АСК в подгруппах пациентов с установленными ССЗ и 10-летним риском развития ИМ, превышающим 20% [9–11].

Использование же АСК с целью первичной профилактики у пациентов с относительно низким риском сердечно-сосудистых событий вызывает определенные сомнения, и эти данные пока остаются противоречивыми, несмотря на историю рандомизированных исследований длительностью более 30 лет. Именно поэтому в настоящее время активно обсуждаются следующие вопросы:

1. Кому надо назначать АСК?
2. Есть ли дополнительная польза от приема АСК при коррекции основных сердечно-сосудистых факторов риска?
3. Если эта польза существует, то как она соотносится с риском возможных геморрагических осложнений?

На фоне этих дискуссий появились значимые различия в существующих рекомендациях по применению АСК, которые предлагают разные экспертные сообщества.

Доводы в пользу назначения АСК для первичной профилактики ССЗ

В 2012 г. эксперты Европейского общества кардиологов и Американской коллегии торакальных врачей представили противоречивые рекомендации по применению АСК с целью первичной профилактики ССЗ. В отличие от американских специалистов, европейские эксперты не рекомендовали прием АСК лицам с отсутствием сердечно-сосудистых и cerebrovasкулярных заболеваний в связи с риском геморрагических осложнений [12].

Эксперты Американской ассоциации кардиологов/Американской диабетической ассоциации (American College of Cardiology/American Diabetes Association – ACC/ADA) также не рекомендуют назначение АСК при низком риске сердечно-сосудистых событий (мужчины в возрасте моложе 50 лет и женщины моложе 60 лет с отсутствием дополнительных факторов риска, а также при 10-летнем риске сердечно-сосудистых осложнений – ССО<5%) [13].

Аналогично сказанному, специалисты Американской ассоциации сердца и ассоциации по изучению инсульта (American Heart Association/American Stroke Association – AHA/ASA) не рекомендуют назначение АСК с целью первичной профилактики пациентам с бессимптомным периферическим атеросклерозом (плечелодыжечный индекс – 0,99 и менее) [14], с хронической почечной недостаточностью (при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²) [15].

В 2015 г. были представлены результаты исследования J. Cuzick и соавт. [16], где было показано, что при приеме АСК в дозе более 75–325 мг/сут не наблюдалось положи-

тельного эффекта, однако увеличивалась вероятность побочных эффектов, в частности, больших кровотечений от 0,16 до 0,81% на протяжении 15 лет, особенно в группе лиц пожилого возраста, у мужчин, лиц с СД, АГ, ожирением, у курящих и принимающих нестероидные противовоспалительные препараты.

Рабочая группа по профилактическим мероприятиям США (United States Preventive Services Task Force – USPSTF), пересмотрев 5 дополнительных исследований, где изучался эффект АСК для первичной профилактики ССЗ, а также систематические обзоры по анализу общей смертности и возникновению онкологических заболеваний у лиц в возрасте 40 лет и старше без зафиксированных ССЗ и высокого риска кровотечений, пришла к следующему заключению: возможно рекомендовать прием АСК в низкой дозе для первичной профилактики ССЗ и онкологических заболеваний у лиц в возрасте 50–59 лет, у которых 10-летний риск развития ССЗ составляет 10% и более, без риска кровотечений и с ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет и более, которые готовы принимать АСК на протяжении 10 лет и более (уровень рекомендаций В).

Назначение АСК для первичной профилактики ССЗ и онкологических заболеваний у лиц в возрасте 60–69 лет с риском ССЗ 10% и более в течение 10 лет должно решаться в индивидуальном порядке.

Лица без риска кровотечений с ожидаемой продолжительностью жизни хотя бы 10 лет, которые готовы принимать АСК в низкой дозе на протяжении 10 лет, могут иметь некоторые преимущества в профилактике этих событий (уровень рекомендаций С).

Однако эксперты отметили, что существующих доказательств недостаточно для оценки пользы/риска начала лечения АСК для первичной профилактики ССЗ и онкологических заболеваний у лиц в возрасте моложе 50 лет (уровень доказанности I) и у лиц в возрасте 70 лет и старше (уровень доказанности I) [17].

Согласно российским рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике 2017 г. [6] и рекомендациям Европейского общества по кардиоваскулярной профилактике [4], антитромбоцитарная терапия не рекомендуется лицам без ССЗ с целью их первичной профилактики из-за высокого риска кровотечений, а также больным СД при отсутствии доказанных ССЗ. Основанием для этого положения послужил метаанализ 6 исследований, который не подтвердил снижения риска общей смертности и серьезных сердечно-сосудистых событий на фоне лечения АСК, к тому же было отмечено увеличение риска кровотечений [18].

Специалисты Европейского общества по артериальной гипертензии также не рекомендуют назначение АСК для первичной профилактики пациентам с АГ без ССЗ [19].

В июле 2018 г. в журнале «Lancet» был опубликован метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований, включавший 117 279 мужчин и женщин, принимавших АСК для первичной профилактики ССЗ, результаты которого вызвали дискуссию относительно эффективности АСК в разной дозе у пациентов с разными характеристиками тела (масса тела, рост, тощая масса) [20]. Так, в странах Европы профилактическая доза АСК обычно составляет 75 или 100 мг/сут, в США – 162,5 или 325 мг/сут.

Результаты исследования Р. Rothwell и соавт. показали способность АСК в дозе 75–100 мг/сут снижать риск ССЗ, которая уменьшалась с нарастанием массы тела ($p=0,0072$). Польза от приема АСК наблюдалась именно в группе пациентов с массой тела 50–69 кг (отношение шансов – ОШ 0,75, 95% доверительный интервал – ДИ 0,65–0,85), но не в группе пациентов с массой тела 70 кг и более (ОШ 0,95, 95% ДИ 0,96–1,04). К тому же было отмечено увеличение числа фатальных событий при впервые возникшем ССЗ на фоне приема низкой дозы АСК у лиц с массой тела 70 кг и более (ОШ 1,33, 95% ДИ 1,08–1,64, $p=0,0082$). Более высо-

кие дозы АСК (≥ 325 мг) способствовали снижению риска ССЗ только у лиц с массой тела 70 кг и более ($p=0,017$). Эти результаты были сопоставимы у мужчин и женщин, лиц с СД. Снижение риска колоректального рака, обусловленное приемом АСК, также зависело от массы тела: наблюдалось повышение риска внезапной смерти у лиц с низкой массой тела, принимавших дозу АСК > 100 мг/сут, и повышение общей смертности у лиц с массой тела менее 50 кг, принимавших АСК в дозе 75–100 мг/сут (ОШ 1,52, 95% ДИ 1,04–2,21, $p=0,031$). У пациентов в возрасте 70 лет и старше 3-летний риск развития колоректального рака также увеличился при приеме АСК (ОШ 1,20, 95% ДИ 1,03–1,47, $p=0,002$), особенно при массе тела менее 70 кг (ОШ 1,31, 95% ДИ 1,07–1,61, $p=0,009$), а также у женщин (ОШ 1,44, 95% ДИ 1,11–1,87, $p=0,0069$).

Таким образом, Р. Rothwell и соавт. была показана тенденция к нарастанию риска кровотечений по мере уменьшения массы тела на фоне приема АСК. Было отмечено, что при массе тела 70–90 кг существенной пользы от приема АСК получено не было, но риск кровотечений увеличился. В данном метаанализе около половины женщин и 80% мужчин имели массу тела более 70 кг и нуждались в другой дозировке АСК. В США распространена практика назначения АСК в дозе 325 мг/сут, что вызывает сомнение, поскольку увеличивается риск кровотечений, а доказанная польза характерна именно для более низких доз. Это требует взвешенной оценки риск/польза для каждой группы пациентов.

Действительно, ожирение и повышение индекса массы тела ассоциируются с уменьшением подавления ЦОГ-1 с помощью низких доз АСК, возможно, за счет повышения тромбоцитарной активности или их метаболизма, но высокая мышечная масса тела также может уменьшить системную биодоступность АСК. АСК достаточно быстро деацетируется эстеразами в стенке тонкой кишки, плазме, эритроцитах и печени, в связи с чем пропорция его фиксированной дозы, которая достигает системного кровотока, будет зависеть от массы этих тканей, коррелирующих с количеством мышечной массы. Только 50% принятой дозы АСК достигает системного кровотока, что ограничивает полное подавление ЦОГ-1 в мегакариocyтах и в 10–15% вновь поступивших в кровоток тромбоцитов. Поэтому небольшая системная биодоступность низкой дозы АСК для однократного приема при высокой мышечной массе недостаточно эффективна, особенно если пациент пропускает прием препарата. Таким образом, более высокие дозы АСК необходимы для повышения его биодоступности при увеличенной массе тела, но могут оказаться чрезмерными у пациентов с низкой массой тела из-за снижения выработки эндотелиального простациклина на фоне высокой концентрации АСК, что следует учитывать в практике, поскольку масса тела может быть фактором, определяющим клиническую эффективность АСК. Авторы исследований полагают, что риск кровотечения не зависит от дозы линейно, поэтому эффективность и риск разных режимов дозирования для каждой массы тела следует изучить в будущих рандомизированных клинических исследованиях.

Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация по проблемам сердца [21] акцентируют внимание на том, что назначение АСК для первичной профилактики ССЗ атеросклеротического генеза не должно базироваться исключительно на пороге предполагаемого риска их развития. Решение о назначении АСК с этой целью должно основываться на общей оценке риска ССЗ с учетом возможного кровотечения. В случае умеренного риска кровотечений прием АСК для первичной профилактики ССЗ атеросклеротического генеза не рекомендован (III, С). Кроме того, не следует рекомендовать постоянный прием АСК с целью первичной профилактики ССЗ лицам в возрасте старше 70 лет из-за возможного риска кровотечений, который превышает протективное действие препарата в

этой возрастной группе (III, В). Состояния, ассоциируемые с высоким риском кровотечений, включают: эпизоды желудочно-кишечного кровотечения или кровотечения другой локализации в анамнезе; язвенную болезнь; возраст старше 70 лет, тромбоцитопению, коагулопатию, хроническую болезнь почек, сопутствующий прием лекарственных препаратов, увеличивающих риск кровотечений (нестероидные противовоспалительные препараты, стероиды, прямые оральные антикоагулянты, варфарин).

Доводы в пользу назначения АСК для первичной профилактики ССЗ

Американская коллегия врачей-специалистов по заболеваниям органов грудной клетки (American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines), миссией которой является продвижение в население идеи профилактики и лечения ССЗ, основанная в 1935 г., признает целесообразным назначение АСК в дозе 75–100 мг/сут лицам в возрасте старше 50 лет без предшествующих ССЗ (уровень доказанности 2В) с целью первичной профилактики, отмечая, что прием АСК с целью предотвращения ИМ возможен у пациентов среднего и высокого риска при низкой вероятности возникновения желудочно-кишечных кровотечений [22]. Для пациентов с установленной ИБС, определяемой как состояние после перенесенного острого коронарного синдрома в течение года, после реваскуляризации в связи со стенозом коронарных артерий более 50%, рекомендован длительный прием в низких дозах АСК и клопидогрела 75 мг/сут (уровень доказанности 1А). Для пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, рекомендован прием в течение года двойной антитромбоцитарной терапии, включающей АСК в низкой дозе в комбинации с тикагрелором (90 мг 2 раза в день), клопидогрелом (75 мг в день) или прасутрелом (10 мг в день), уровень доказанности 1В.

Эксперты АНА/АДА рекомендуют прием АСК в дозе 75–162 мг/сут с целью первичной профилактики больным СД 1 и 2-го типов, у которых 10-летний риск ССЗ более 10% (большинство мужчин в возрасте старше 50 лет и женщин старше 60 лет), при наличии по крайней мере 1 дополнительного фактора риска (курение, семейный анамнез ССЗ, АГ, гиперлипидемия, альбуминурия) и отсутствии риска кровотечений. Прием АСК возможен у пациентов среднего риска (мужчины в возрасте старше 50 лет и женщины старше 60 лет при наличии 1 дополнительного фактора риска или лица более пожилого возраста с их отсутствием, а также при 10-летнем риске ССО 5–10%) [15].

Безусловно, необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие или опровергающие существующие предположения. Три крупных рандомизированных исследования, направленные на оценку роли АСК в первичной профилактике ССЗ, проводятся в настоящее время. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование ARRIVE (The Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events), проводимое в 7 странах (Германия, Италия, Ирландия, Польша, Испания, Великобритания, США), в котором прием 100 мг АСК сравнивается с плацебо у 12 тыс. лиц с умеренным риском ССЗ (определяемый как 10-летняя 10–20% вероятность возникновения ИБС у лиц без СД) [23]. Дополнительной целью являлась оценка безопасности и переносимости АСК у этих пациентов с целью уменьшения популяционного сердечно-сосудистого риска. Критерии включения: мужчины в возрасте 55 лет и старше, имеющие 2–4 фактора риска, женщины в возрасте 60 лет и старше, имеющие 3 и более факторов риска. К факторам риска отнесены следующие: общий холестерин более 5,18 ммоль/л или липопротеины низкой плотности (ЛПНП) >3,367 ммоль/л для мужчин; общий холестерин более 6,125 ммоль/л или ЛПНП >4,144 ммоль/л для женщин, независимо от лечения; настоящее

курение (выкуривание любого количества сигарет на протяжении последних 12 мес); низкий уровень липопротеинов высокой плотности (<40 мг/дл); систолическое артериальное давление более 140 мм рт. ст.; прием антигипертензивной терапии; анамнез ССЗ. Включение пациентов в исследование осуществлялось в период с июля 2007 г. по ноябрь 2016 г. За этот период были включены 12 546 пациентов: 6270 – в группу приема АСК, 6276 – в группу приема плацебо. Каждый пациент наблюдался около 6 лет (медиана наблюдения 1858 дней). Средний возраст участников исследования составил 63,9 (±7,1) года, 29,7% были женщины, 28,7% – курили, 58,2% имели высокий уровень общего холестерина, 45,0% – высокий уровень ЛПНП, более 60% – высокий уровень систолического артериального давления или прием антигипертензивной терапии; средний индекс массы тела составил 28,37 (±4,34) кг/м². Исходно 10-летний риск развития ССЗ был сопоставим в двух группах пациентов, однако риск был немного ниже в группе пациентов, принимающих АСК (8,43%), чем плацебо (8,80%). Первичную конечную точку (развитие ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смерти, нестабильной стенокардии или транзиторной ишемической атаки) достигли 4,29% пациентов, принимавших АСК, и 4,48% – плацебо (ОШ 0,96, 95% ДИ 0,81–1,13, $p=0,6038$). Нефатальный ИМ зарегистрирован у 1,40% пациентов в группе приема АСК и у 1,56% – плацебо (ОШ 0,90, 95% ДИ 0,67–1,20, $p=0,4562$); летальный исход – у 2,55 и 2,57% пациентов соответственно (ОШ 0,99, 95% ДИ 0,80–1,24, $p=0,9459$). Желудочно-кишечные кровотечения были зарегистрированы у 0,97% пациентов, принимавших АСК, и у 0,46%, принимавших плацебо (ОШ 2,11, 95% ДИ 1,36–3,28, $p=0,0007$); табл. 1.

Таким образом, результаты исследования ARRIVE свидетельствуют о том, что лечение АСК не снижало риск серьезных сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ, инсульт, летальный исход, несмотря на наличие нескольких факторов риска ССЗ. С точки зрения безопасности частота желудочно-кишечных кровотечений и некоторых незначимых кровотечений была выше в группе приема АСК, но не наблюдалось статистически значимой разницы в отношении фатальных событий.

В исследовании ASCEND с участием 15 480 пациентов с СД без ССЗ оценивалась эффективность АСК 100 мг/сут по сравнению с плацебо в течение 7,4 года. Первые результаты свидетельствуют о статистически значимом снижении серьезных сосудистых событий (ИМ, инсульт или транзиторная ишемическая атака или смерть по любой сосудистой причине) в группе приема АСК (ОШ 0,88, 95% ДИ 0,79–0,97, $p=0,01$).

Помогло ли это исследование ответить на вопрос о месте АСК в первичной профилактике ССЗ при СД? Однозначно ответить невозможно, поскольку не выделена группа пациентов, у которых польза приема АСК существенно превышала риск побочных эффектов. Однако средний риск в этом исследовании был ниже, чем ожидалось (1,3% ССО в год), и относительно небольшое количество участников исследования имели высокий риск развития осложнений [24].

В исследовании Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) в период с 2010 по 2014 г. включали лиц в возрасте 70 лет и старше (или 65 лет и старше – лица негроидной расы) без ССЗ, деменции и инвалидности [25]. В виде конечной анализируемой точки рассматривали комплекс летального исхода, деменцию или инвалидность, вторичной – кровотечения и развитие ССЗ. Из 19 114 участников исследования 9525 назначали АСК в дозе 100 мг/сут, 9589 – плацебо, медиана наблюдения составила 4,7 года. Число ССЗ на 1 тыс. человеко-лет составило 10,7 в группе приема АСК и 11,3 – в группе приема плацебо (ОШ 0,95, 95% ДИ 0,83–1,08); крупных кровотечений – 8,6 и 6,2 (ОШ 1,38, 95% ДИ 1,18–1,62, $p<0,001$) соответственно. Полученные ре-

Таблица 1. Серьезные неблагоприятные осложнения среди лиц с назначенным лечением
Table 1. Serious adverse events in treated patients

Нежелательные явления	АСК (n=6270)	Плацебо (n=6276)
Общее число неблагоприятных явлений/осложнений	1266 (20–29%)	1311 (20–89%)
<i>Серьезные неблагоприятные осложнения по степени тяжести с кровотечением</i>		
Любое желудочно-кишечное кровотечение	61 (0–97%)	29 (0–46%)
Массивное желудочно-кишечное кровотечение	4 (0–6%)	2 (0–3%)
Умеренное желудочно-кишечное кровотечение	15 (0–24%)	5 (0–08%)
Легкое желудочно-кишечное кровотечение	42 (0–67%)	22 (0–35%)
Геморрагический инсульт	8 (0–13%)	11 (0–18%)
<i>Наиболее распространенные неблагоприятные осложнения без кровотечения*</i>		
Остеоартрит	104 (1–66%)	103 (1–64%)
Ишемическая болезнь сердца	46 (0–73%)	61 (0–97%)
Рак предстательной железы**	59 (0–94%)	44 (0–70%)
Острый ИМ	43 (0–69%)	58 (0–92%)
Фибрилляция предсердий	37 (0–59%)	40 (0–64%)
ИМ	29 (0–46%)	38 (0–61%)
Паховая грыжа	35 (0–56%)	31 (0–49%)
Транзиторная ишемическая атака	26 (0–41%)	30 (0–48%)
Пневмония	26 (0–41%)	19 (0–30%)
Желчнокаменная болезнь	24 (0–38%)	17 (0–27%)
Боль в груди	23 (0–37%)	19 (0–30%)
Стенокардия	20 (0–32%)	14 (0–22%)
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы**	10 (0–16%)	20 (0–32%)
Нестабильная стенокардия	15 (0–24%)	19 (0–30%)
Тромбоз легочной артерии	12 (0–19%)	16 (0–25%)
Колоректальный рак	14 (0–22%)	6 (0–10%)
Перелом голеностопного сустава	13 (0–21%)	9 (0–14%)
Холецистит	13 (0–21%)	8 (0–13%)
<i>Количество серьезных неблагоприятных явлений на участника</i>		
1	837 (13–92%)	879 (14–1%)
2	256 (4–8%)	281 (4–48%)
3 и более	137 (2–18%)	151 (2–41%)
Примечание. Данные приведены на число участников с серьезными неблагоприятными осложнениями. *Не менее 0–2% в любой группе лечения. **Применительно только к пациентам мужского пола. Note. The data are presented for number of study participants with serious adverse events. *No less than 0–2% in any treatment group. **Is applicable only to male patients.		

зультаты позволили авторам исследования сделать заключение, что применение низких доз АСК у лиц старшего возраста с целью первичной профилактики сопряжено с высоким риском значимых кровотечений без снижения риска развития ССЗ в сравнении с плацебо.

Согласно рекомендациям по первичной профилактике ССЗ Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации по проблемам сердца 2019 г. [21], решение о назначении АСК с этой целью должно основываться на общей оценке риска ССЗ с учетом возможного кровотечения. Согласно их мнению, ежедневный прием АСК в низкой дозе (75–100 мг) целесообразно рекомендовать лишь лицам в возрасте от 40 до 70 лет с общим высоким риском

развития ССЗ и низким риском кровотечения (IIb, A). Данное решение обусловлено опасностью назначения АСК лицам в возрасте старше 70 лет из-за высокого риска кровотечения и недостатком доказательств в отношении соотношения риск/польза рутинного применения АСК для первичной профилактики ССЗ в возрасте моложе 40 лет. Тем не менее, хотя рутинное использование АСК не рекомендуется в этих возрастных группах, в некоторых ситуациях возможно ее назначение с профилактической целью в случае отягощенного семейного анамнеза (например, ИМ в молодом возрасте) и невозможности достижения целевых уровней липидов, артериального давления или глюкозы.

Антинеопластический эффект АСК

Что касается антинеопластического эффекта АСК, то он достаточно сложный и комплексный. Ингибирование ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 под действием АСК приводит к снижению продукции простагландинов (особенно простагландина-2) и других провоспалительных медиаторов, вовлеченных в онкогенез. Подавляется функция тромбоцитов, которые могут как стимулировать первичный опухолевый рост, так и принимать участие в распространении и развитии метастазов за счет секреции из них под действием тромбоксана A_2 разных активных веществ, действующих как паракринные медиаторы и митогены других клеток. За счет влияния АСК на транскрипцию в опухолевых клетках возможно блокирование окислительного фосфорилирования, однако последнее достигается при высокой степени ацетилирования и, вероятно, не играет существенной роли при применении низких доз препарата (75–100 мг), что требует дальнейшего изучения [26].

В табл. 2 представлены несколько наиболее значимых исследований, в которых оценивался эффект приема АСК для лечения предраковых состояний или предупреждения развития рака.

Анализируя результаты упомянутого исследования Р. Rothwell и соавт. [20], следует отметить, что дозы АСК 75–100 мг/сут снижали риск колоректального рака у лиц с массой тела менее 70 кг (ОШ 0,64, 95% ДИ 0,5–0,82, $p=0,0004$), но не у лиц с массой тела 70 кг и более (ОШ 0,87, 95% ДИ 0,71–1,07, $p=0,32$). В противоположность этому положительный эффект в плане первичной профилактики рака наблюдался у лиц с массой тела менее 80 кг при приеме дозы АСК ≥ 325 мг/сут (ОШ 0,69, 95% ДИ 0,55–0,87, $p=0,0014$), а не у лиц с массой тела 80 кг и более (ОШ 1,08, 95% ДИ 0,83–1,39). Особенно высокая вероятность развития рака была отмечена у женщин с СД и в возрасте моложе 50 лет (ОШ 4,35, 95% ДИ 1,80–10,5).

Заключение

Высокая эффективность и безопасность АСК, подтвержденные в многочисленных контролируемых исследованиях, позволили рассматривать данный препарат в дозе 75–100 мг/сут как стандарт антитромботической терапии, особенно у пациентов с установленными ССЗ и 10-летним риском развития ИМ, превышающим 20%. Что же касается использования АСК с целью первичной профилактики у пациентов с относительно низким риском сердечно-сосудистых событий, то на сегодняшний день существующие данные достаточно противоречивы.

Многие научные медицинские сообщества в мире не рекомендуют назначение АСК с целью первичной профилактики лицам с отсутствием ССЗ и цереброваскулярных заболеваний в связи с риском геморрагических осложнений, а также при низком риске сосудистых событий (мужчины в возрасте моложе 50 лет и женщины моложе 60 лет с отсутствием дополнительных факторов риска) и при 10-летнем риске ССО менее 5%. Обоснованием данной позиции являются данные, свидетельствующие об отсутствии ожидаемого эффекта на фоне увеличе-

Таблица 2. АСК для лечения предраковых состояний или предупреждения развития
Table 2. ASA for treatment and prevention of precancerous condition

Исследование	Лечение/локализация рака	Основная группа/контроль	Дизайн	Основные результаты
E. Flossmann и соавт. [27]	АСК 300–1200 мг/коло-ректальный рак	5061/2527	Метаанализ BDAT; UK-TIA	Применение АСК в течение 5 лет эффективно в первичной профилактике
P. Rothwell и соавт. [28]	АСК 75–1200 мг/коло-ректальный рак	8282/5751	Метаанализ BDAT; UK-TIA; SALT; TPT	АСК в долгосрочном периоде сокращает заболеваемость и смертность
P. Rothwell и соавт. [29]	АСК/все типы рака	14035/11 535	Метаанализ BDAT; TPT; UK-TIA; ETDRS; SAPAT; JPAD; POPADAD; AAA	АСК уменьшает смертность от аденокарциномы пищевода, рака поджелудочной железы, колоректального рака, рака головного мозга, аденокарциномы легкого, рака желудка и предстательной железы. При продолжительном лечении наблюдается положительная динамика
Y. Cao и соавт. [30]	АСК/все типы рака	135 965/–	2 проспективных когортных исследования	АСК незначительно снижает частоту возникновения онкологических заболеваний, особенно рака ЖКТ
X. Ye и соавт. [31]	АСК/рак желудка	6868/–	Метаанализ; 15 исследований	Длительное применение АСК (4 года) связано со снижением риска рака желудка
A. Spence и соавт. [32]	АСК/рак пищевода и желудка	4654/3240	2 популяционных исследования	Прием АСК не был связан с увеличением выживаемости

Примечание. BDAT – British Doctors Aspirin Trial, UK-TIA – UK transient ischemic attack trial, TPT – thrombosis prevention trial, SAPAT – Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial, ETDRS – early treatment diabetic retinopathy study, JPAD – Japanese primary prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes, POPADAD – prevention of progression of arterial disease and diabetes, AAA – Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis.

ния вероятности побочных эффектов, в частности больших кровотечений. Особенно это касается лиц пожилого возраста, мужчин, лиц с СД, АГ, ожирением, курильщиков и принимающих нестероидные противовоспалительные препараты.

Однако возможно рекомендовать прием АСК в низкой дозе для первичной профилактики ССЗ и онкологических заболеваний у лиц в возрасте 50–59 лет, у которых 10-летний риск развития ССЗ составляет 10% и более, без риска кровотечений и с ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет и более, которые готовы принимать АСК на протяжении 10 лет и более. Назначение АСК для первичной профилактики ССЗ и онкологических заболеваний у лиц в возрасте 60–69 лет с риском ССЗ 10% и более в течение 10 лет должно решаться в индивидуальном порядке.

Большинство экспертов придерживаются мнения, что существующих доказательств недостаточно для оценки соотношения польза/риск начала лечения АСК для первичной профилактики ССЗ и онкологических заболеваний у лиц в возрасте моложе 50 лет (уровень доказанности I) и у лиц в возрасте 70 лет и старше (уровень доказанности I).

Последние данные показали пользу от приема АСК в дозе 75–100 мг/сут именно в группе пациентов с массой тела 50–69 кг, но не в группе пациентов с массой тела 70 кг и более. К тому же было отмечено увеличение числа фатальных событий при впервые возникшем ССЗ на фоне приема низкой дозы АСК у лиц с массой тела 70 кг и более. Прием дозы АСК $\geq$ 325 мг способствовал снижению риска ССЗ только у лиц с массой тела 70 кг и более, независимо от пола и СД. Снижение риска колоректального рака, обусловленного приемом АСК, также зависело от массы тела: наблюдалось повышение риска внезапной смерти у лиц с низкой массой тела, принимавших дозу АСК $>$ 100 мг/сут, и повышение общей смертности у лиц с массой тела менее 50 кг, принимавших АСК в дозе 75–100 мг/сут. У пациентов в возрасте 70 лет и старше 3-летний риск развития колоректального рака увеличивался при приеме АСК, особенно при массе тела менее 70 кг, а также у женщин. Полученные результаты подтверждают тот факт, что риск кровотечения не зависит напрямую от дозы АСК, и стимулируют к дальнейшему изучению разных режимов дозирования АСК в зависимости от массы тела.

Американские коллеги признают целесообразным назначение АСК в дозе 75–100 мг/сут лицам в возрасте старше 50 лет без предшествующих ССЗ (уровень доказанности 2B), а также в дозе 75–162 мг/сут с целью первичной профилактики больным СД 1 и 2-го типов, у которых 10-летний риск ССЗ более 10%, при наличии по крайней мере 1 дополнительного фактора риска и отсутствии риска кровотечений. Прием АСК возможен и у пациентов, имеющих средний риск (мужчины моложе 50 лет и женщины моложе 60 лет при наличии 1 дополнительного фактора риска или лица более пожилого возраста с их отсутствием, а также при 10-летнем риске ССЗ 5–10%).

Что касается антинеопластического эффекта АСК, то он достаточно сложный и комплексный. Существующие данные подтверждают факт снижения риска колоректального рака у лиц с массой тела менее 70 кг при приеме дозы АСК 75–100 мг/сут и у лиц с массой тела более 80 кг при приеме дозы АСК $\geq$ 325 мг/сут, но не у женщин с СД в возрасте моложе 50 лет.

Таким образом, применение АСК с целью первичной профилактики ССЗ, включая и колоректальный рак, остается неоднозначным и требует дальнейшего изучения с вовлечением клиницистов, пациентов и оценки риска/пользы профилактики и развития жизнеугрожающих кровотечений, предпочтений пациента, сопутствующей патологии, стоимости лечения и других факторов в индивидуальном порядке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Naghavi M, Wang H, Lozano R et al. Global, regional, and national agesex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015; 385: 117–71.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J 2016; 37: 3232–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334
3. Heron M. Deaths: leading causes for 2011. Nat Vital Stat Rep 2015; 64 (7): 1–96.
4. Piepoli M, Hoes A, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Ot-

- her Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 235–2381.
5. Hughes B, Kuhn R, Peterson C et al. Projections of global health outcomes from 2005 to 2060 using the International Futures integrated forecasting model. *Bull WHO* 2011; 89: 478–86. DOI: 10.2471/BLT.10.083766
6. Бойцов С.А., Погосова Н.В. и др. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. М., 2017.
[Boitsov S.A., Pogossova N.V. et al. Kardiovaskuliarnaia profilaktika. Natsionalnye rekomendatsii. Moscow, 2017 (in Russian).]
7. Bhatt D, Fox K, Harrington R et al. Rationale, Design, and Baseline Characteristics of THEMIS: Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study. *Clin Cardiol* 2019. Accepted Author Manuscript. DOI:10.1002/clc.23164
8. Patrono C. The multifaceted clinical redouts of platelet inhibition by low-dose aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 74–85.
9. Richman I, Owens D. Aspirin for Primary Prevention. *Med Clin N Am* 2017; 101: 713–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2017.03.004>
10. Guirguis-Blake J, Evans C, Senger C et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164: 804–13.
11. Smith S, Benjamin E, Bonow R et al. World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124: 2458–73.
12. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33 (13): 1635–701.
13. American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45 (12): 3754–832.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34 (28): 2159–219.
15. Meschia J, Bushnell C, Boden-Albala B. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): 56–7.
16. Cuzick J, Thorat M, Bosetti C et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann Oncol* 2015; 26 (1): 47–57.
17. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Int Med* 2016; 164 (12): 836–45.
18. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b4531.
19. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the ESC/ESH. *J Hypertens* 2018; 36 (10): 1953–2041.
20. Rothwell P, Cook N, Gaziano M et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018; 392: 387–99.
21. Arnett D, Blumenthal R, Albert M, Michos E et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2019, 26029. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.010
22. Vandvik O, Lincoff A, Gore J et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Anti-thrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl. 2): e637S–e668S.
23. Gaziano M, Brotons C, Coppolecchia R et al.; the ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 387–99. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X)
24. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. The ASCEND Study Collaborative Group. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1804988
25. McNeal J, Wolf R, Woods R et al; For the ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1509–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1805819
26. Krstic M, Mijac D, Popovic D et al. General Aspects of Primary Cancer Prevention. *Dig Dis* 2019. DOI: 10.1159/000497191
27. Flossmann E, Rothwell PM; British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomized and observational studies. *Lancet* 2007; 369 (9573): 1603–13.
28. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials. *Lancet* 2010; 376 (9754): 1741–50.
29. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomized trials. *Lancet* 2011; 377 (9759): 31–41.
30. Cao Y, Nishihara R, Wu K et al. Population-wide impact of long-term use of aspirin and the risk for cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2 (6): 762–9.
31. Ye X, Fu J, Yang Y et al. Frequency-risk and duration-risk relationships between aspirin use and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8 (7): e71522.
32. Spence AD, Busby J, Johnston BT et al. Low-dose aspirin use does not increase survival in 2 independent population-based cohorts of patients with esophageal or gastric cancer. *Gastroenterology* 2018; 154 (4): 849–860.e1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ларина Вера Николаевна – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Бондаренкова Алина Александровна – ординатор каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0673-5775>

Ларин Владимир Геннадьевич – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7152-0896>

Вартанян Елена Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7714-0832>

Vera N. Larina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Alina A. Bondarenkova – Medical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0673-5775>

Vladimir G. Larin – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7152-0896>

Elena A. Vartanian – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7714-0832>

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019

Статины и когнитивные функции: имеются ли ассоциированные расстройства или защита от деменции?

М.В. Леонова[✉]

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов России»

[✉]anti23@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Статины широко применяются в клинической практике в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем в 2012 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) опубликовало заявление о редких когнитивных нарушениях у некоторых пациентов, связанных с приемом статинов, по данным постмаркетинговых отчетов, и приняло решение о внесении информации о несерьезных и обратимых когнитивных побочных эффектах статинов в инструкции. С тех пор продолжается активное изучение эффектов влияния статинов на когнитивные функции для оценки клинической значимости и факторов риска этих неблагоприятных эффектов.

Цель. Представить научный обзор данных о влиянии статинов на когнитивные функции в доказательствах разного уровня.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск зарубежных публикаций в международных системах поиска (PubMed и проч.) с 1999 г. Обзор основан на анализе крупных наблюдательных и рандомизированных клинических исследований (РКИ), а также ряда метаанализов по оценке влияния статинов на когнитивные функции.

Результаты. С 2000 г. стали появляться публикации серии случаев развития нейрокогнитивных нарушений на фоне применения статинов. Они проявлялись чаще всего в форме транзиторной или кратковременной амнезии, но также и другими симптомами (депрессия, безрадостность, безнадежность, агрессия, тревожность, беспокойство, раздражительность, повышенная эмоциональная реактивность, потеря интереса к деятельности, общению и даже склонность к суициду). Когнитивные нарушения наблюдались через несколько месяцев после начала терапии статинами или после увеличения дозы препаратов и были обратимыми после прекращения терапии статинами. В дальнейшем проводился целый ряд ретроспективных исследований «случай–контроль» и проспективных когортных исследований по оценке влияния статинов на когнитивные функции. Большинство из них показали защитное влияние статинов на развитие деменции и болезни Альцгеймера у пациентов с нормальными когнитивными функциями. В нескольких РКИ, учитывавших когнитивные функции в качестве вторичных исходов, не удалось обнаружить статистически значимого риска снижения когнитивных функций или развития деменции, а также улучшения у пациентов с установленной деменцией при использовании статинов. Метаанализы наблюдательных исследований и РКИ также не показали негативного влияния статинов на когнитивные функции и развитие деменции.

Заключение. Текущие данные поддерживают гипотезу, что статины потенциально ответственны как за обратимые кратковременные когнитивные нарушения, так и за снижение риска деменции. Дополнительные РКИ будут необходимы для окончательного определения глобального воздействия статинов на когнитивные функции и определения индивидуальных факторов риска.

Ключевые слова: статины, когнитивные функции, деменция, метаанализы, наблюдательные исследования, рандомизированные клинические исследования.

Для цитирования: Леонова М.В. Статины и когнитивные функции: имеются ли ассоциированные расстройства или защита от деменции? Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 67–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190435

Review

Statins and cognitive functions: are there associated disorders or protection from dementia?

Marina V. Leonova[✉]

Interregional Public Organization "Russian Association of Clinical Pharmacologists"

[✉]anti23@mail.ru

Abstract

Background. Statins are widely used in clinical practice in cardiovascular disorders treatment. Along with this in 2012 Food and Drug Administration released a statement about rare cognitive disorders in some patients that were associated with statins use according to postmarketing reports. The decision was made to include mild and reversible cognitive side effects in product instructions. Alongside that active study of statins influence on cognitive functions for evaluation of clinical significance and risk factors of these adverse effects is going on.

Objective. To present scientific literature review of statins influence on cognitive functions in different levels of evidence.

Materials and methods. A literature search for foreign publications was performed in international search systems (PubMed and others) from year 1999 in order to write the review. The review is based on analysis of large observational and randomized clinical studies (RCS) as well as several metaanalyses of statins influence on cognitive function evaluation.

Results. Since year 2000 publications on series of cases on neurocognitive disorders development after statin use have emerged. The disorders were presented mostly by transient or short amnesia or also by other symptoms (depression, joylessness, despair, aggression, anxiety, psychic tension, irritability, increased emotional reactivity, loss of interest in activities, in communication, or even suicide behavior). Cognitive disorders were observed after several months of treatment with statins of after dosage increase and were reversible after discontinuation of statins therapy. Further a number of retrospective case-control studies and prospective cohort studies of statins influence on cognitive function were performed. Most of them showed statins protective effect on dementia development in patients with Alzheimer disease and in patients with normal cognitive function. In some RCS taking account of cognitive functions as secondary outcomes no significant risk of cognitive function decrease or dementia development as well as no improvement in patients diagnosed with dementia after statins use were observed. Metaanalyses of observational studies and RCS did not also show negative impact of statins on cognitive function and dementia development.

Conclusion. The present data supports the hypothesis that statins are partly related both with reversible cognitive side effects and with dementia risk decrease. More RCS are necessary for final decision on statins global impact on cognitive function and determination of individual risk factors.

Key words: statins, cognitive function, dementia, metaanalyses, observational studies, randomized clinical studies.

For citation: Leonova M.V. Statins and cognitive functions: are there associated disorders or protection from dementia? Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 67–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190435

Как известно, повышенный уровень холестерина – основной фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от которых остается достаточно высокой

во всем мире. Статины являются наиболее эффективными лекарственными средствами, снижающими уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), и

они тесно связаны со снижением риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, их осложнений и смертности от них. В дополнение к эффектам снижения уровня холестерина ЛПНП статины также снижают уровень триглицеридов и увеличивают уровень липопротеинов высокой плотности, а также оказывают многочисленные положительные плеiotропные эффекты на организм (улучшают эндотелиальную функцию, стабилизируют атеросклеротические бляшки, индуцируют ангиогенез и пр.) [1]. Таким образом, статины представляют препараты первого выбора для лечения гиперлипидемии в первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца.

Несмотря на позитивные эффекты статинов в 2012 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) опубликовало заявление о редких когнитивных нарушениях у некоторых пациентов, связанных с приемом статинов, по данным постмаркетинговых отчетов [2]. FDA приняло решение о внесении информации о несерьезных и обратимых когнитивных побочных эффектах статинов (потеря памяти, спутанность сознания и т.д.) в инструкции. Однако FDA продолжает полагать, что сердечно-сосудистые преимущества статинов перевешивают эти небольшие повышенные риски [2].

Холестерин, статины и когнитивные функции

Мозг человека содержит около 25% общего холестерина в организме. Холестерин является основным липидным компонентом миелиновой оболочки и мембран нейронов и астроцитов, участвует в формировании митохондриальной функции и экспрессии рецепторов нейротрансмиттеров, участвует в регуляции проницаемости ионных каналов, передаче сигналов головного мозга и периферических клеток, транспорте антиоксидантов [3]. Липопротеины имеют очень ограниченную проницаемость гематоэнцефалического барьера. Следовательно, практически весь мозговой холестерин локально синтезируется в астроцитах, которые являются основным источником холестерина для нейронов. В качестве альтернативы высокие уровни холестерина ЛПНП могут повредить гематоэнцефалический барьер за счет механизмов воспаления, способствуя проникновению сывороточного холестерина в мозг.

Считается, что холестерин является важным фактором в регуляции продукции β -амилоида: высокий уровень холестерина связан с увеличением образования и отложения β -амилоида, тогда как более низкий уровень холестерина уменьшает повреждение мембран белком-предшественником амилоида [3].

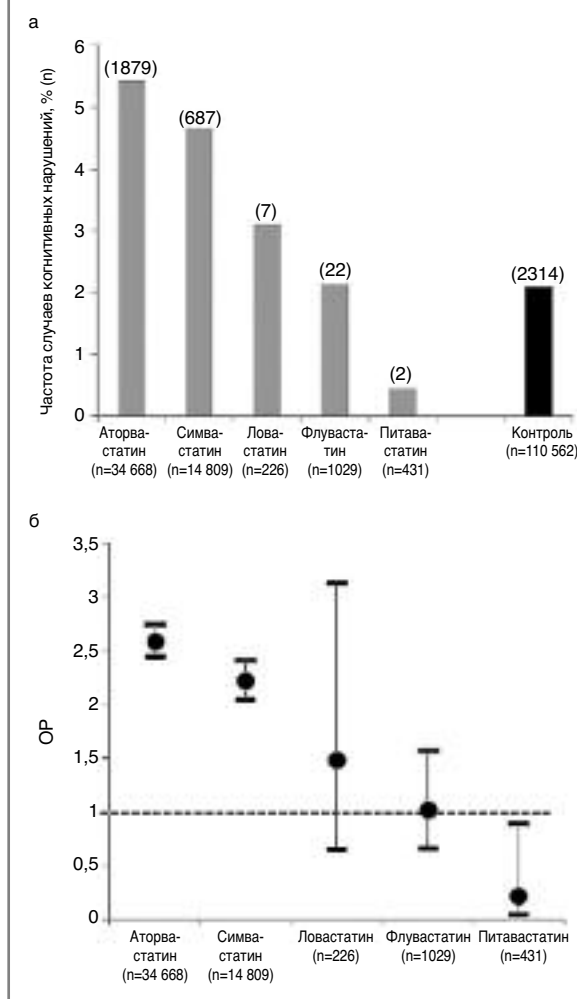
Таким образом, холестерин жизненно важен для работы мозга. Поскольку синтез холестерина имеет важное значение для нормального функционирования мозга, теоретически возможно, что чрезмерное ингибирование путей синтеза холестерина может привести к нейрокогнитивным побочным эффектам. Статины могут снижать синтез холестерина в мозге и мешать образованию и функционированию миелина. Они могут влиять на когнитивные функции через их влияние на уровень холестерина. В то же время статины имеют плеiotропные эффекты, не связанные с их влиянием на холестерин. В доклинических исследованиях было показано, что статины уменьшают продукцию β -амилоида [4].

Сообщения о случаях когнитивных нарушений при приеме статинов

Первые 60 сообщений о пациентах с потерей памяти, связанной с приемом статинов, были получены из системы контроля FDA и систематизированы в 2003 г. L. Wagstaff и соавт. [5]. Симва-статин получали 36 пациентов, 23 – аторва-статин и 1 – правастатин. Около 50% пациентов от-

Рис. 1. Результаты анализа сообщений о когнитивных нарушениях, связанных с применением статинов, из базы данных FDA; а – сравнение частоты случаев для препаратов; б – ОР для препаратов [7].

Fig. 1. Results of analysis of reports of cognitive dysfunction associated with statins use form FDA database; а – comparison of prevalence of cases for medications; б – risk ratio (RR) for medications [7].



метили когнитивные побочные эффекты в течение 2 месяцев терапии статинами. Отметили улучшение состояния после прекращения приема препаратов 14 (56%) из 25 пациентов. А у 4 пациентов, которым повторно был назначен статин, потеря памяти возобновилась во время терапии.

Следующая серия 171 случая когнитивных нарушений при использовании статинов была выделена из базы данных Statin Effects Study (Университета Калифорнии Сан-Диего) в 2009 г. [6]. Аторва-статин получали 70% пациентов, 41% – симва-статин, 25% – правастатин, 12% – лова-статин. Период времени до развития когнитивных нарушений сильно варьировал и в среднем составил 53 нед. Изучение причинно-следственной связи когнитивных нарушений с приемом статинов по шкале Наранжо показало 128 (75%) случаев определенной (definite) и вероятной (probable) связи и 43 (25%) случая возможной (possible) связи. Прекратили прием статинов 143 пациента, из них в 90% случаев было отмечено улучшение и в 38% полное устранение когнитивных проблем в течение нескольких недель после прекращения приема статинов (среднее время до выздоровления 2,5 нед). У 13% пациентов с разрешением симптомов после прекращения терапии статинами при повторном воздействии статинов вновь проявились когнитивные проблемы. У 143 пациентов когнитивные нарушения ассоциировались со значимым снижением качества жизни по 7 доменам: эмоциональное состояние, настроение, семейные отношения, социальная активность, профессиональные

Таблица 1. Результаты наблюдательных исследований по изучению связи между применением статинов и когнитивными функциями
Table 1. Results of observational studies on study of association between statin use and cognitive dysfunction

Характеристика исследования	Число пациентов (возраст)	Длительность наблюдения	Критерии оценки	ОР
«Случай-контроль», 2000 [10]	1364 (старше 50 лет)	–	Диагноз деменции	0,29*
«Случай-контроль», 2002 [11]	655 (52–98 лет)	–	MMSE, диагноз деменции	0,23*
«Случай-контроль», 2002 [12]	2305 (старше 65 лет)	–	MMSE, диагноз деменции	0,26*
Проспективное, 2002 [13]	1037 (средний возраст 71,1 года)	4 года	MMSE	0,67
Ретроспективное когортное, 2007 [14]	1 290 071 (средний возраст 74,6 года)	–	Диагноз деменции	0,46* симва- статин 0,91 аторва- статин
Проспективное когортное, 2008 [15]	1674 (средний возраст 70 лет)	5 лет	MMSE	0,52*
Проспективное когортное, 2009 [16]	6992 (средний возраст 69,4 года)	9 лет	MMSE, GMS	0,57*
Проспективное популяционное, 2015 [17]	57 669 (средний возраст 70 лет)	12 лет	Диагноз деменции	0,83*
Одномоментное когортное, 2010 [18]	24 595 (старше 45 лет)	–	SIS	1,03
Проспективное популяционное, 2010 [19]	2196 (средний возраст 73,3 года)	2 года	MMSE и другие тесты	1,1
Проспективное когортное, 2005 [20]	2798 (старше 65 лет)	1 год	MMSE, диагноз деменции	1,08
Проспективное когортное, 2013 [21]	3587 (средний возраст 72,6 года)	3,4 года	MMSE	Недостаточно
Проспективное когортное, 2007 [22]	756 (средний возраст 74,5 года)		Trail Making Test	Недостаточно
Ретроспективное когортное, 2014 [23]	13626 (средний возраст 61 год)	6 лет	Диагноз деменции	1,56*
Ретроспективное когортное, 2015 [24]	991 570 (средний возраст 63,8 года)	30 дней	Диагноз деменции	4,4*

*Наличие статистической значимости. MMSE – опросник Modified Mini-Mental State Examination; GMS – опросник Geriatric Mental State schedule; SIS – опросник Six-Item Screener.
*Statistical significance. MMSE – Modified Mini-Mental State Examination questionnaire; GMS – Geriatric Mental State schedule questionnaire; SIS – Six-Item Screener questionnaire.

функции, домашние функции, развлекательные мероприятия и общее качество жизни ($p < 0,00000001$).

В этих сообщениях когнитивные нарушения проявлялись чаще всего в форме транзиторной или кратковременной амнезии, которая произошла через несколько месяцев после начала терапии статинами или после увеличения дозы препаратов. Когнитивные нарушения обычно были обратимыми после прекращения терапии статинами и не были связаны с развитием деменции.

В дальнейшем полный анализ базы данных более 16 млн спонтанных сообщений о побочном действии в системе FDA с 2004 по 2012 г. выявил 190 727 случаев неблагоприятного действия статинов, из них 3287 случаев описывали когнитивные нарушения, связанные с применением статинов [7]. Детальный анализ показал значительно более высокий риск для липофильных статинов, которые легче проникают через гематоэнцефалический барьер (диапазон относительного риска – ОР 1,47–3,51), по сравнению с гидрофильными статинами (диапазон ОР 0,69–1,64); рис. 1. На более высокий риск развития когнитивных нарушений наблюдался для липофильных аторвастатина (ОР 2,59) и симвастатина (ОР 2,22) в сравнении с контролем. Другие липофильные препараты (флувастатин, ловастатин, питевастатин) имели относительно мало неблагоприятных сообщений, а гидрофильные статины (розувастатин, правастатин) не выявили доказательств, свидетельствующих о повышенном риске когнитивной дисфункции.

Еще в одной публикации S. Cham и соавт. представлено более подробное описание серии из 12 случаев поведенческих и психических расстройств на фоне приема статинов [8]. Характеристика их симптомов включала не только нарушение памяти, но и депрессию, безрадостность, безнадёжность, агрессию, тревожность, беспокойство, раздражительность, повышенную эмоциональную реактивность, потерю интереса к деятельности, общению и даже склонность к суициду. Заметные изменения настроения и поведения у всех пациентов начались после начала приема статина; симптомы сохранялись или прогрессировали с продолжением использования препарата во всех случаях. При проведении оценки причинно-следственной связи по

шкале Наранжо с учетом временной связи между приемом препарата и изменением настроения и поведения, а также между прекращением приема препарата и разрешением симптомов 8 случаев были отнесены к определенным и вероятным, остальные к возможным.

Таким образом, анализ спонтанных сообщений о негативном нейроккогнитивном эффекте статинов выявил, что сильные липофильные препараты (аторвастатин и симвастатин) составляют значительно большую долю побочных эффектов, по сравнению с другими менее сильными или менее липофильными и гидрофильными препаратами.

Наблюдательные исследования по влиянию статинов на когнитивные функции

В нескольких наблюдательных исследованиях изучалась связь между приемом статинов и когнитивными функциями. Большинство исследований показали либо положительный эффект, либо отсутствие влияния статинов на когнитивные функции. Так, систематический обзор 15 наблюдательных исследований в 8 из них обнаружил связь между применением статинов и улучшением когнитивной функции, в 5 исследованиях не обнаружено влияния статинов на когнитивные функции, а в 2 исследованиях была обнаружена связь между приемом статинов и повышенным риском снижения когнитивных функций (табл. 1) [9]. Так, в крупном проспективном популяционном исследовании при наблюдении 57 669 пациентов старше 65 лет за период около 12 лет не установлено более высокой частоты развития деменции на фоне применения статинов против группы контроля [17]. В другом крупном ретроспективном исследовании изучались острые эффекты лечения статинами и риск снижения когнитивной функции [24]. В этом исследовании сравнивались 482 543 пользователя статинов с двумя контрольными группами: 482 543 пациента, не принимавших липидснижающие препараты, и 26 484 пользователя других липидснижающих средств, кроме статинов. Статины показали повышенный риск острой потери памяти в течение 30-дневного периода воздействия (ОР 4,4), причем повышенный риск наблюдался для аторвастатина и симвастатина (ОР 2,4 и 3,53 соответственно). После ис-

Таблица 2. ОР развития когнитивных нарушений в метаанализе К. Richardson и соавт. (2013 г.) [30]
Table 2. RR of cognitive dysfunction development in K. Richardson et al. (2013) metaanalysis [30]

Тип исследования	Деменция	Болезнь Альцгеймера	Умеренные когнитивные нарушения
Когортные исследования	0,87 (0,82–0,92)	0,79 (0,63–0,99)	0,66 (0,51–0,86)
Исследования «случай–контроль»	0,25 (0,14–0,46)	0,56 (0,41–0,78)	0,37 (0,16–0,84)
Перекрестные исследования	0,54 (0,22–1,33)	0,45 (0,35–0,58)	0,97 (0,87–1,09)

Примечание. Представлены значения ОР (ДИ); значения менее 1,0 свидетельствуют о преимуществе статинов в снижении частоты случаев [30].
Note. Risk ratio (RR) values are presented; values less than 1.0 indicate the advantage of statins in reducing the frequency of cases [30].

ключения из 119 072 пациентов с острой потерей памяти лиц с ранее существовавшими хроническими состояниями, прогнозирующими потерю памяти, оставшиеся 68 028 пациентов показали существенно меньший риск развития острой потери памяти (ОР 0,93).

В недавно опубликованном проспективном наблюдательном когортном исследовании в Канаде с участием 28 815 пожилых пациентов (средний возраст 76 лет) с перенесенным нетяжелым сотрясением головного мозга без предшествующих когнитивных нарушений проведен анализ влияния статинов на развитие деменции [25]. Пациенты наблюдались в течение длительного периода времени с 1993 до 2016 г., 24,5% пациентов получали статины. В результате наблюдения у 4727 пациентов развилась деменция в течение среднего периода наблюдения 3,9 года, что составило 1 случай на 6 пациентов. Пациенты, получавшие статины, имели сниженный риск развития деменции на 13%, по сравнению с пациентами, которые не получали статин (ОР 0,87, доверительный интервал – ДИ 0,81–0,93, $p < 0,001$).

Таким образом, среди большого числа наблюдательных исследований получено больше данных в пользу отсутствия негативного влияния статинов на когнитивные функции и в пользу предупреждения развития деменции.

Рандомизированные клинические исследования по влиянию статинов на когнитивные функции

В трех крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) изучалось влияние статинов на когнитивные функции в качестве вторичной конечной точки.

В крупном исследовании HPS (Heart Protection Study), включавшем 20 536 пациентов в возрасте 40–80 лет, изучалось влияние симvastатина в дозе 40 мг/сут на частоту развития инсультов в сравнении с плацебо в течение среднего периода лечения 5,3 года [26]. Вторичным исходом проводилась оценка когнитивной функции с помощью специального телефонного опросника. Не было различий между группами лечения в доле пациентов с выявленными когнитивными нарушениями (23,7% в группе симvastатина и 24,2% в группе плацебо) и частоте развития деменции (0,3% в обеих группах). Важно отметить, что когнитивная функция измерялась только один раз в конце исследования, поэтому отсев из-за когнитивных нарушений во время исследования мог повлиять на результаты.

Ближкие результаты были получены в другом крупном исследовании PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk for Vascular Disease), в котором изучалась эффективность правастатина в дозе 40 мг/сут по предупреждению сердечно-сосудистых исходов у 5804 пожилых пациентов (средний возраст 75 лет) в сравнении с плацебо [27]. Когнитивную функцию оценивали неоднократно в 6 разных временных точках во время исследования с использованием 4 нейропсихологических тестов, включая MMSE. После среднего периода наблюдения 42 мес в обеих группах наблюдалось достоверное снижение когнитивных функций, но различия между группами, получавшими правастатин и плацебо, не было.

В недавно завершенном крупном исследовании HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3), включавшем 12 705 пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском,

также в качестве вторичной конечной точки изучали влияние антигипертензивной терапии (кандесартан/гидрохлоротиазид) и розувастатина в дозе 10 мг/сут на когнитивные функции в субисследовании у 2361 пациента старше 70 лет (средний возраст 74 года) [28]. Оценку когнитивных функций проводили с помощью трех различных тестов (Digit Symbol Substitution Test – DSST), Montreal Cognitive Assessment – MoCA), TrailMaking Test Part B – TMT-B) в начале и в конце исследования, средний период лечения составил 5,6 года; критериями значимости снижения считали: 5 баллов и более по DSST, 2 балла и более по MoCA, 10% и более по TMT-B. Результаты оценок показали некоторое снижение когнитивных функций по всем тестам как в группах розувастатина, так и в группе плацебо. Число пациентов, достигших степени снижения в соответствии с критериями, также не различалось между группами (ОР 1,0), что означало отсутствие повреждающего действия розувастатина, впрочем, и защитного эффекта.

Кроме того, в систематическом обзоре ряда небольших РКИ (число участников в каждом не более 300), спланированных для изучения эффектов разных статинов на когнитивные функции, не было получено ухудшения нейрокогнитивности, и наоборот в некоторых исследованиях отмечено благоприятное влияние статинов [9].

Таким образом, результаты РКИ не показали негативно-го влияния статинов на когнитивные функции при длительном лечении. Кроме того, в настоящее время в Австралии проводится еще одно крупное многоцентровое РКИ STAtins for Reducing Events in the Elderly (STAREE, 2015–2022 гг.) по изучению влияния аторвастатина на смертность, частоту развития деменции и нарушений по шкале KATZ ADL, а также сердечно-сосудистые исходы у 18 тыс. пациентов старше 70 лет [29], которое поможет ответить на вопрос, оказывают ли статины повреждающее или защитное действие на когнитивные функции.

Метаанализы исследований по влиянию статинов на когнитивные функции

Один из первых крупных метаанализов по изучению влияния статинов на когнитивные функции был проведен К. Richardson и соавт. в 2013 г. [30]. Метаанализ включал 3 РКИ, 16 когортных исследований, 4 исследования «случай–контроль» и 4 перекрестных исследования, которые оценивались отдельно по трем критериям: деменция, болезнь Альцгеймера и умеренное когнитивное нарушение или любое изменение когнитивной деятельности, связанное с глобальными показателями когнитивной эффективности, исполнительной функцией, декларативной памятью, скоростью обработки или визуальным восприятием. Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что не наблюдалось увеличения числа случаев развития деменции или умеренных когнитивных нарушений, или каких-либо изменений когнитивных показателей в исследованиях разного типа, хотя количественный анализ данных РКИ провести не удалось из-за разнородности использованных тестов (табл. 2).

В следующем метаанализе 16 исследований, объединившем РКИ и проспективные когортные исследования, проводилась оценка влияния статинов на когнитивные функции пациентов, не имеющих когнитивных расстройств,

при краткосрочном воздействии (менее 1 года) с помощью валидированных тестов (Digit Symbol Substitution Test, DSST) и длительном воздействии (более 1 года) по выявлению деменции [31]. Результат метаанализа краткосрочных исследований показал преимущество статинов по опроснику DSST в способности воспроизводить больше символов в течение 90 с (ОР 1,65, ДИ -0,03–3,32). Результаты метаанализа 8 долгосрочных исследований (от 3 до 24,9 года) также выявили преимущество приема статинов по снижению риска развития деменции (ОР 0,71, ДИ 0,61–0,82, $p < 0,00001$). Метаанализ, по данным 5 исследований со средним периодом наблюдения в 6,2 года, показал снижение абсолютного риска развития деменции на 2% и число пациентов, которых необходимо пролечить статинами для предотвращения 1 случая деменции, равное 50.

Был проведен метаанализ только РКИ, в которых любым исходом (побочным эффектом или применением нейropsychологических когнитивных тестов) указывали влияние статинов на когнитивные функции [32]. Включено 25 РКИ с участием 46 836 пациентов; наибольшее число исследований связано с применением симвастатина (8 РКИ) и ловастатина (6 РКИ). Анализ 14 РКИ с участием пациентов без когнитивных расстройств, в которых применялись различные тесты для оценки когнитивных функций, не выявил достоверных изменений со стороны глобальных функций (множественные домены), внимания, исполнительности, памяти, скорости мышления. Динамика показателей тестов варьировала от -0,35 до 0,10 (в среднем 0,01). Таким образом, во всех когнитивных тестах не обнаружено доказательств неблагоприятного влияния статинов на когнитивные функции. В 4 РКИ участвовали 1153 пациента с болезнью Альцгеймера (средний возраст 68 лет); показана слабopоложительная динамика тестов в пользу статинов, а по шкале MMSE эта динамика была статистически достоверной ($p < 0,05$), что свидетельствует о способности статинов замедлять прогрессирование деменции.

Эти результаты по исследованию эффектов статинов у пациентов с деменцией были подтверждены в Кокрейновском метаанализе [33]. Еще в одном Кокрейновском метаанализе проводилось изучение влияния статинов у пациентов с риском деменции (анамнез или риск цереброваскулярного заболевания) [34]. Были включены всего 2 РКИ с участием 26 340 пациентов в возрасте 40–82 лет (44% были старше 70 лет); критериями оценки были диагноз деменции (Альцгеймера или сосудистой) и динамика по шкале

MMSE; длительность наблюдения составила от 3 до 5 лет. Частота диагноза деменции оказалась одинаково низкой в группе лечения статинами или плацебо – 31 случай на 10 тыс. пациентов (ОР 1,0), а динамика индекса по шкале MMSE составила 0,06 и не была клинически и статистически значимой.

В одном из последних метаанализов проводилось изучение дозозависимости влияния статинов на когнитивные функции [35]. В анализ включено 31 наблюдательное исследование с участием 3 332 706 пациентов и 184 666 случаев деменции. Результаты метаанализа показали, что использование статинов связано с уменьшением риска деменции (ОР 0,85, ДИ 0,80–0,89) в том числе с уменьшением риска болезни Альцгеймера (ОР 0,81, ДИ 0,73–0,89) и деменции (ОР 0,81,

ДИ 0,73–0,89). Изучение взаимосвязи между длительностью применения статинов и риском развития деменции выявило тенденцию к снижению риска: увеличение длительности приема на 1 год сопровождается постепенным дополнительным снижением риска на 20% ($p < 0,001$); рис. 2. Изучение дозозависимости статинов и риска деменции выявило тенденцию к снижению риска: увеличение средней суточной дозы статинов на 5 мг сопровождается дополнительным снижением риска на 11% ($p < 0,001$), хотя более высокие дозы, наоборот, способствуют существенному повышению риска (рис. 3).

Таким образом, метаанализы наблюдательных исследований и РКИ не показали негативного влияния статинов на когнитивные функции и развитие деменции.

Рис. 2. Взаимосвязь между длительностью применения статинов и риском развития деменции, по данным метаанализа X. Zhang [35].

Fig. 2. Association between duration of statins use and risk of dementia development in X. Zhang et al. metaanalysis [35].

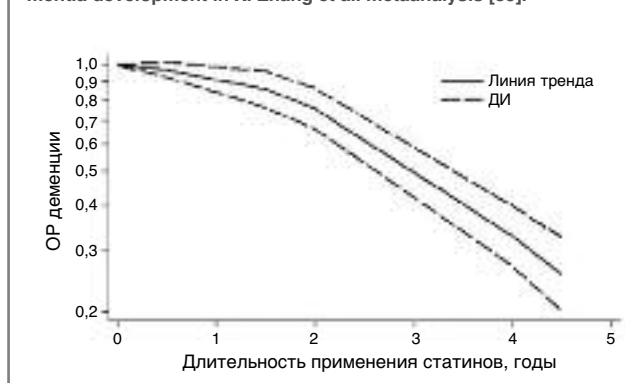
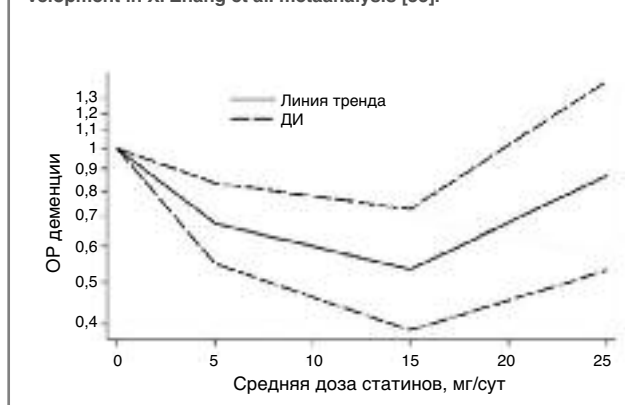


Рис. 3. Взаимосвязь между дозой статинов и риском развития деменции, по данным метаанализа X. Zhang [35].

Fig. 3. Association between statins dose and risk of dementia development in X. Zhang et al. metaanalysis [35].



Заключение

Имеющиеся данные о влиянии статинов на когнитивные функции являются достаточно спорными и противоречивыми даже после объединения результатов в метаанализы. Результаты РКИ также неоднозначны, так как в них целенаправленно не исследовали данную проблему. Тем не менее имеются случаи развития транзиторных нейрокognитивных расстройств при лечении статинами, и в то же время есть данные, свидетельствующие о способности статинов снижать риск развития и прогрессирования деменции [36].

Существуют возможные объяснения эффектам статинов на когнитивные функции. Так, считают маловероятным, что снижение уровня холестерина в периферической сыноворотке влияет на когнитивные функции. Однако более вероятно, что локальное влияние на уровень холестерина в центральной нервной системе ответственно за когнитивные нарушения. Высказана гипотеза о том, что применение высоких доз и высокая липофильность отдельных препаратов статинов может привести к локальному снижению уровня холестерина в мозге и, как следствие, к когнитивным нарушениям [37]. Об этом могут свидетельствовать результаты исследований, нашедшие объединение в метаанализе о дозозависимости взаимосвязи статинов и когнитивных нарушений.

Низкий уровень холестерина в мембранах нейронов может привести к снижению микровязкости липидов и повлиять на синтез нейротрансмиттеров, что приведет к снижению функционирования синапсов в мозге. Снижение уровня холестерина в центральной нервной системе на фоне приема статинов может оказывать негативное влияние на формирование миелиновой оболочки и повлиять на обработку информации и познание. Поскольку уровни холестерина возвращаются к исходному уровню после прекращения приема статинов, этот механизм может объяснить обратимый характер когнитивных нарушений.

Исследования также показали большую пользу статинов для снижения риска развития деменции или болезни Альцгеймера, в том числе у пациентов с врожденными аномалиями, подвергающимися их гиперлипидемии. Это, возможно, связано с положительным влиянием статинов на восстановление гомеостаза холестерина, который необходим для нормального физиологического функционирования. Кроме того, широко известный переносчик холестерина аполипопротеин E₄ (apoE₄) является важным фактором риска и генетическим маркером семейной болезни Альцгеймера и играет важную роль в отложении β-амилоида и формировании сенильных бляшек. Астроциты и микроглия являются основными источниками apoE в мозге, они секретируют apoE из ключевых белков и мевалоната. Статины ингибируют синтез мевалоната, а значит ингибируют

секрецию apoE и снижают уровни внеклеточного apoE, тем самым предотвращая образование сенильных бляшек и улучшая когнитивную функцию при деменции [34].

Защитные эффекты статинов также могут полностью зависеть от их эффектов снижения уровня холестерина. Это подтверждается способностью статинов уменьшать ишемию в головном мозге, влияя на функцию эндотелиальных клеток и кровотоков, уменьшая окисление ЛПНП, повышая стабильность атеросклеротических бляшек, подавляя пролиферацию сосудистых гладких мышц, агрегацию тромбоцитов и уменьшая воспаление сосудов [1].

Текущая литература поддерживает гипотезу о том, что статины потенциально ответственны как за обратимые краткосрочные когнитивные нарушения, так и за снижение риска деменции. Предполагаемые механизмы для каждого из этих эффектов, вероятно, не зависят друг от друга и могут происходить одновременно.

Поэтому в настоящее время продолжают активные исследования и публикации по данной проблеме. Важно понимать, что не все пациенты могут иметь потенциальный риск развития когнитивных расстройств на фоне статинов, и поэтому необходимо выявление подгрупп пациентов, которые могут быть более восприимчивы к одному или обоим из этих эффектов. Пациенты с наивысшим риском когнитивных нарушений – это лица с повышенной восприимчивостью, лица с метаболическим синдромом и принимающие липофильные статины. Большая часть доказательств, подтверждающих значение статинов в профилактике деменции и болезни Альцгеймера, относится к пациентам, подвергшимся воздействию статинов в среднем, а не в более позднем возрасте. Это говорит о том, что польза от статинов может быть ограничена стадией сосудистой профилактики болезни Альцгеймера и деменции. Отдельные данные свидетельствуют о том, что сниженный риск развития деменции со статинами может быть ограничен пациентами с гиперлипидемией в среднем возрасте [37].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 89–118.
2. FDA Drug Safety Communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs [article online]. 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm#hcp>
3. Benarroch EE. Brain cholesterol metabolism and neurologic disease. *Neurology* 2008; 71: 1368–73.
4. Shephardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Review of epidemiological and preclinical studies. *Arch Neurol* 2011; 68: 1239–44.

5. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 871–80.
6. Evans MA, Golomb BA. Statin-associated adverse cognitive effects: survey results from 171 patients. *Pharmacotherapy* 2009; 29 (7): 800–11.
7. Sahebzamani FM, Munro CL, Marroquin OC et al. Examination of the FDA warning for statins and cognitive dysfunction. *J Pharmacovigilance* 2014; 2 (4): 141. DOI: 10.4172/2329-6887.10001418
8. Cham S, Koslik HJ, Golomb BA. Mood, personality, and behavior changes during treatment with statins: a case series. *Drug Saf Case Rep* 2016; 3 (1): 1.
9. Bitzur R. Remembering Statins: Do statins have adverse cognitive effects? *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 2): S253-9.
10. Jick H, Zornberg GL, Jick SS et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627–31.
11. Hajjar I, Schumpert J, Hirth V et al. The impact of the use of statins on the prevalence of dementia and the progression of cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M414–8.
12. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002; 59: 223–7.
13. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol* 2002; 59: 378–84.
14. Wolozin B, Wang SW, Li NC et al. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease. *BMC Med* 2007; 5: 20.
15. Cramer C, Haan MN, Galea S et al. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. *Neurology* 2008; 71: 344–50.
16. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ et al. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 13–7.
17. Wu CK, Yang YH, Lin TT et al. Statin use reduces the risk of dementia in elderly patients: a nationwide data survey and propensity analysis. *J Intern Med* 2015; 277: 343–52.
18. Glasser SP, Wadley V, Judd S et al. The association of statin use and statin type and cognitive performance: analysis of the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Clin Cardiol* 2010; 33: 280–8.
19. Benito-León J, Louis ED, Vega S, Bermejo-Pareja F. Statins and cognitive functioning in the elderly: a population-based study. *J Alzheimers Dis* 2010; 21: 95–102.
20. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM et al. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1047–51.
21. Steenland K, Zhao L, Goldstein FC, Levey AI. Statins and cognitive decline in older adults with normal cognition or mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 1449–55.
22. Agostini JV, Tinetti ME, Han L et al. Effects of statin use on muscle strength, cognition, and depressive symptoms in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 420–5.
23. Lilly SM, Mortensen EM, Frei CR et al. Comparison of the risk of psychological and cognitive disorders between persistent and nonpersistent statin users. *Am J Cardiol* 2014; 114: 1035–9.
24. Strom BL, Schinnar R, Karlawish J et al. Statin therapy and risk of acute memory impairment. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1399–405.
25. Redelmeier DA, Manzoor F, Thiruchelvam D. Association between statin use and risk of dementia after a concussion. *JAMA Neurol* 2019. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1148
26. Collins R, Armitage J, Parish S et al. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757–67.
27. Trompet S, van Vliet P, de Craen AJ et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *J Neurol* 2010; 257: 85–90.
28. Bosch J, O'Donnell M, Swaminathan B et al. Effects of blood pressure and lipid lowering on cognition. Results from the HOPE-3 study. *Neurology* 2019; 92: e1-e12.
29. A Clinical Trial of STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02099123.
30. Richardson K, Schoen M, French B et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 159: 688–97.
31. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1213–21.
32. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2015; 30: 348–58.
33. McGuinness B, Craig D, Bullock R et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD007514.
34. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1: CD003160.
35. Zhang X, Wen J, Zhang Z. Statins use and risk of dementia: a dose-response meta-analysis. *Medicine* 2018; 97 (30): e11304.
36. Chatterjee S, Krishnamoorthy P, Ranjan P et al. Statins and cognitive function: an updated review. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17: 4.
37. Schultz BG, Patten DK, Berlau DJ. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. *Transl Neurodegener* 2018; 7: 5.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клинический фармаколог, член Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов России». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

Marina V. Leonova – Corr. Memb. of RANS, D. Sci. (Med.), Prof., Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists in Russia". E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019

Фармакогенетика варфарина: современное состояние вопроса

О.А. Мубаракшина✉, М.Н. Сомова, Г.А. Батищева

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия
✉mubarakshina@mail.ru

Аннотация

Цель. Представить научный обзор по современным данным фармакогенетических аспектов антитромботической терапии варфарином.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) с 2000 г.

Результаты. В последние годы неуклонно растет социальная и экономическая значимость тромботических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Основными препаратами для длительной, в ряде случаев пожизненной, медикаментозной тромбопрофилактики являются оральные антикоагулянты. Несмотря на появление на фармацевтическом рынке новых пероральных антикоагулянтов прямого действия, не теряет своих позиций и антагонист витамина К варфарин. В ряде клинических ситуаций этот препарат не имеет альтернативы. Недостатком варфарина является узкий терапевтический диапазон и, в связи с этим, необходимость тщательного постоянного лабораторного мониторинга состояния свертывающей системы крови. Передозировка варфарина опасна развитием геморрагических осложнений, которые развиваются чаще в начале лечения. В связи с этим приобретает особую значимость персонализированный подход к выбору начальной дозы варфарина. При подборе дозы препарата помимо клинических факторов большое значение имеют и генетические. Определяющим может быть наличие генетических полиморфизмов генов белков, участвующих в фармакокинетике и фармакодинамике варфарина. Существуют алгоритмы подбора дозы варфарина, однако появляющиеся в последнее время новые данные диктуют необходимость их модификации, в том числе с учетом этнических особенностей пациентов. У лиц разной расовой принадлежности имеются особенности по вкладу различных генов и генетических полиморфизмов в проявление антикоагулянтного эффекта варфарина. Показано, что в определении генетических полиморфизмов CYP4F2 у афроамериканцев нет необходимости, тогда как для европейцев это обязательное условие. В то же время у афроамериканцев имеет значение определение генетических вариантов CYP2C rs12777823, у европейцев определять их не следует.

Заключение. Варфарин остается одним из наиболее часто назначаемых антикоагулянтов в рутинной клинической практике. Его безопасность обеспечивается индивидуальным подбором начальной и поддерживающих доз на основе алгоритмов с учетом клинических и генетических факторов. Появление новых данных о фармакогенетике варфарина позволяет максимально персонализировать подбор доз препарата, что обеспечивает эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: антитромботическая терапия, варфарин, фармакогенетика, генетический полиморфизм, CYP2C9, VKORC1, CYP4F2.

Для цитирования: Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Батищева Г.А. Фармакогенетика варфарина: современное состояние вопроса. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 74–78. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190412

Lecture

Pharmacogenetics of warfarin: current status of the issue

Olga A. Mubarakshina✉, Marina N. Somova, Galina A. Batishcheva

Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia
✉mubarakshina@mail.ru

Abstract

Aim. To provide a scientific review of current data on pharmacogenetic aspects of antithrombotic therapy with warfarin.

Materials and methods. To write this review we conducted searching for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) since 2000.

Results. In recent years a social and economic relevance of thrombotic complications in patients with cardiovascular diseases is steadily increasing. The major drugs for long-term, in some cases life-long, thromboprophylaxis are oral anticoagulants. Despite the appearance of novel direct acting oral anticoagulants on the pharmaceutical market, vitamin K antagonist warfarin does not lose its position. In a number of clinical situations this drug has no alternative. Disadvantages of warfarin include its narrow therapeutic index and therefore the need for careful continuous laboratory monitoring of the blood coagulation system. An overdose of warfarin can cause serious bleeding complications which develop more often at the beginning of treatment. For this reason, a personalized approach to selecting the initial warfarin dose is of particular importance. When selecting the drug dose along with clinical factors genetic ones are also of great importance. The presence of genetic polymorphisms in genes that control warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics can be decisive. Warfarin dosing algorithms are available, however, new data that are recently emerging, dictate the need for their modification, including taking into account ethnic characteristics of patients. Different ethnic groups have features in a contribution of various genes and genetic polymorphisms to manifestation of warfarin's anticoagulant effect. It was shown that identification of CYP4F2 genetic polymorphisms in African-Americans is not necessary, whereas for Europeans it is a prerequisite. At the same time, determining genetic variants of CYP2C rs12777823 is important for African Americans, but it should not be determined for Europeans.

Conclusions. Warfarin remains one of the most commonly prescribed anticoagulants in routine clinical practice. Its safety is ensured by individual selection of initial and maintenance doses by use of algorithms based on clinical and genetic factors. The emergence of new data on warfarin pharmacogenetics allows to personalize the drug dosing to the maximum, which ensures the efficacy and safety of anticoagulant therapy.

Key words: antithrombotic therapy, warfarin, pharmacogenetics, genetic polymorphism, CYP2C9, VKORC1, CYP4F2.

For citation: Mubarakshina O.A., Somova M.N., Batishcheva G.A. Pharmacogenetics of warfarin: current status of the issue. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 74–78. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190412

Артериальные и венозные тромбозы являются ведущей причиной смертности и инвалидизации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями во всем мире. Диагностика и лечение тромботических осложнений требуют значительных финансовых затрат, причем имеется стойкая тенденция к глобальному увеличению экономических потерь по этой причине. Венозные тромбоэмболические осложнения (тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен), протезированные клапаны сердца, различ-

ные виды ишемического инсульта, инфаркт миокарда требуют длительной антитромботической терапии. Улучшение качества диагностики, профилактики, повышение эффективности и безопасности терапии тромботических осложнений позволяют спасать жизнь многим тысячам пациентов и снижать экономические затраты благодаря предотвращению тяжелых инвалидизирующих заболеваний [1].

Основополагающим методом лечения, снижающим частоту тромботических осложнений, является продолжи-

тельное применение лекарственных средств из группы оральных антикоагулянтов. В России по состоянию на май 2019 г. зарегистрированы следующие оральные антикоагулянты [2]:

Прямого действия:

1. Ривароксабан.
2. Апиксабан.
3. Дабигатрана этексилат.

Непрямого действия:

1. Фениндион.
2. Варфарин.

Из антикоагулянтов непрямого действия в подавляющем большинстве случаев используется варфарин.

В терапевтической практике важнейшим фактором риска развития тромбоэмболических осложнений, в том числе ишемического инсульта, является фибрилляция предсердий (ФП). Профилактика тромботических осложнений у пациентов с ФП – одно из наиболее значимых показаний для длительного применения оральных антикоагулянтов в рутинной клинической практике. Современные рекомендации по ведению таких пациентов в качестве антикоагулянтов рекомендуют либо антагонисты витамина К (АВК), преимущественно варфарин в подобранной дозе, либо новые пероральные антикоагулянты. Стандартом терапии считается антикоагулянт непрямого действия варфарин, который снижает риск кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП на 64% по сравнению с плацебо [3].

В рекомендациях 2018 г. по ведению пациентов с ФП у пациентов указывается на то, что использование прямых пероральных антикоагулянтов (ППАКГ), ранее называемых «новые оральные антикоагулянты», противопоказано у пациентов с механическими протезами клапанов сердца и у больных с умеренным или тяжелым митральным стенозом (чаще ревматического происхождения). Имеются ограниченные данные о применении этих препаратов у пациентов с биологическими протезами клапанов, после транскатетерного протезирования аортального клапана или реконструктивной операции на митральном клапане [4].

При установке механических протезов клапанов сердца назначение АВК обязательно и не может быть заменено ацетилсалициловой кислотой или ППАКГ. Закончившееся досрочно исследование RE-ALIGN, посвященное применению дабигатрана у больных с механическими протезами клапанов сердца, продемонстрировало увеличение риска развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений, что свидетельствовало о неэффективности и небезопасности применения дабигатрана у данной категории пациентов [5].

В целом использование ППАКГ (ривароксабана, апиксабана, дабигатрана в обеих дозах) по сравнению с варфарином сопряжено с меньшим риском жизнеугрожающих осложнений, включая внутричерепное кровоизлияние и геморрагический инсульт. В то же время абсолютное число подобных осложнений уступает числу кровотечений других локализаций, риск которых повышается при использовании любой антитромботической терапии [6–8].

Механизм действия

Механизм действия варфарина и других антикоагулянтов непрямого действия связан с ингибированием фермента витамин К-оксидоредуктазы (VKOR, англ. Vitamin K epoxide Reductase), который катализирует превращение эпоксида витамина К в активную восстановленную форму витамина К, гидрохинона витамина К. Гидрохинон витамина К является важным кофактором в γ -карбоксилировании нескольких белков, включая несколько факторов свертывания крови. Сниженная доступность гидрохинона витамина К приводит к снижению активности факторов свертывания крови II, VII, IX и X, а также антикоагулянтных белков С и S. На фоне лечения АВК факторы свертыва-

ния крови содержат сниженное количество карбоксиглутаминовой аминокислоты (PIVKA – белки, образующиеся при дефиците витамина К). Снижается их способность к активации в кальцийзависимых реакциях системы свертывания крови, что приводит к развитию гипокоагуляции [9].

Фармакокинетика

После абсорбции в желудке и тощей кишке варфарин на 97–99% обратимо связывается с альбумином плазмы крови. Варфарин натрия подвергается метаболизму в печени путем гидроксирования с образованием неактивных метаболитов. Варфарин представляет собой рацемическую смесь R- и S- стереоизомеров. (S)-варфарин в 2–5 раз эффективнее (R)-изомера, метаболизируется преимущественно CYP2C9. (R)-варфарин биотрансформируется другими ферментами системы цитохрома P450. Каждый из изомеров преобразуется в 2 основных метаболита. Период полураспада R-энантиомера составляет 37–89 ч, S-энантиомера – 21–43 ч [10].

Контроль эффективности и безопасности

Эффективность АВК достигается только в случае обеспечения необходимого уровня гипокоагуляции, что осуществляется путем подбора дозы препаратов под контролем показателя международного нормализованного отношения (МНО). Показатель представляет собой стандартизированное измерение протромбинового времени, которое является временем, необходимым для свертывания крови. У здоровых людей МНО приблизительно равно 1 (диапазон: 0,8–1,1). Целью терапии варфарином является достижение МНО в целевом диапазоне (чаще всего 2–3). Контроль показателя МНО позволяет определить степень антикоагулянтного действия у конкретного пациента, что крайне важно в случаях развития геморрагических осложнений или перед хирургическим вмешательством [11]. Оптимальная начальная доза может сократить время, необходимое для достижения стабильного МНО, и снизить риск наличия высокого МНО (с риском кровотечения) или низкого МНО (с риском тромбоза).

Факторами, определяющими ответ организма на начальную дозу варфарина, являются клинические (возраст, раса, масса тела, рост, пол, сопутствующие заболевания, одновременно с варфарином принимаемые лекарства, диета, состояние питания и пр.) и генетические факторы. Первоначальная доза должна быть изменена с учетом этих и любых дополнительных специфических для пациента факторов, которые могут влиять на потребность в дозе варфарина. Генетические факторы определяют до 53–54% вариабельности дозы варфарина. Клинические факторы определяют вариабельность дозы на 17–21% [12]. В одном из исследований был изучен вклад генетических факторов в сравнении с клиническими на проявление антикоагулянтного эффекта варфарина у пациентов разных этнических популяций – европейцев, азиатов и афроамериканцев. Было показано, что вне зависимости от расовой принадлежности пациентов генетические предикторы оказали большее влияние, чем клинические [13].

Генетические аспекты

В настоящее время известно, что действие варфарина генетически детерминировано. В основе генетических особенностей, обуславливающих индивидуальную чувствительность к нему, лежат одиночные нуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms – SNPs) – CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 [11].

Генотипирование индивидуальной чувствительности к варфарину осуществляется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Принцип метода основан на амплификации (многократном увеличении) определенных фрагментов ДНК. Источником генетического материала для

Диапазон колебания поддерживающей суточной дозы варфарина The range of fluctuations in the maintenance daily dose of warfarin						
Генотип VKORC1	Генотип CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5–7 мг	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг
AG	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг
AA	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг

проведения исследования обычно служит цельная кровь. Наиболее эффективным вариантом метода является ПЦР с выявлением результатов в режиме «реального времени». Это позволяет получать данные о фармакогенетических особенностях пациента в ближайшие сутки и сводить к минимуму риск развития кровотечения при подборе дозы варфарина [9].

Изоферменты CYP450, участвующие в метаболизме варфарина, включают CYP2C9, CYP3A4 и CYP1A2. Более мощный S-энантиомер варфарина метаболизируется CYP2C9, а R-энантиомер метаболизируется CYP1A2 и CYP3A4. Препараты, которые ингибируют или индуцируют CYP2C9, CYP1A2 и/или CYP3A4, могут влиять на эффективность варфарина и увеличивать или уменьшать МНО [14].

Ген CYP2C9 кодирует фермент, участвующий в метаболизме S-изомера варфарина. Полиморфизм гена CYP2C9 ассоциирован с различной функциональной активностью фермента. Генетическая вариабельность в гене CYP2C9 является хорошо известным генетическим фактором, который влияет на дозировку варфарина. Фармакогеномные алгоритмы дозирования этого препарата обычно включают тестирование на CYP2C9. Ген CYP2C9 является высокополиморфным, в Консорциуме по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (CIPIC) описаны более 60 (*) аллелей гена [14, 15].

Аллель CYP2C9*1 является аллелем дикого типа и связан с нормальной активностью фермента и нормальным фенотипом метаболизатора. Пациенты, имеющие наряду с аллелем CYP2C9*1 одну копию аллеля CYP2C9*2 (т.е. CYP2C9*1/*2), отличаются замедленным метаболизмом S-варфарина; гомозиготы CYP2C9*2 (обозначается как CYP2C9*2/*2) или носители как минимум одной копии CYP2C9*3 – очень медленным. Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 приводит к снижению скорости биотрансформации варфарина и высокой его концентрации в плазме крови при низкой поддерживающей дозе. Частоты аллелей CYP2C9 варьируются между различными этническими группами [16, 17]. У лиц европейского происхождения 2 наиболее распространенных варианта аллелей, ассоциированных со сниженной активностью фермента, представляют собой CYP2C9*2 (с.430C>T; rs1799853) и *3 (с.1075A>C; rs1057910). Аллель *2 чаще встречается в кавказской (10–20%), чем в африканской (0–6%) популяции. Аллель *3 встречается реже (менее 10% в большинстве популяций). По сравнению с обычными метаболизаторами лица европейского происхождения, которые являются носителями одной или двух копий *2 или *3, более чувствительны к варфарину. Соответственно, им требуются более низкие дозы антикоагулянта. У данной категории пациентов также отмечается повышенный риск кровотечения во время начала приема варфарина [18, 19]. У афроамериканцев CYP2C9 *5, *6, *8 и *11 варианты аллели способствуют изменчивости реакции пациента на варфарин [20].

В российской популяции частота генотипов по CYP2C9, соответствующих медленным метаболизаторам, составляет 20–35%, что сопоставимо с европейскими этническими группами [21, 22]. Очевидно, что использование стандартной схемы подбора дозы варфарина у носителей «медленных» аллельных вариантов CYP2C9* опасно развитием

чрезмерной гипокоагуляции с высоким риском кровотечений, в том числе в начале терапии.

Генетическая изменчивость в гене VKORC1 является наиболее важным из известных факторов, влияющих на дозировку варфарина. Ген VKORC1 кодирует фермент витамин К-эпоксидредуктазу, который катализирует ограничивающую скорость стадию рециркуляции витамина К (превращение эпоксиды витамина К в витамин К). Этот фермент также является мишенью для варфарина. Поиск полиморфных локусов гена, кодирующего VKORC1, позволил выделить две группы гаплотипов, ассоциированных с низкой и высокой чувствительностью к варфарину. В исследовании R. Loebstein и соавт. [23] было показано, что у пациентов с генотипом A/A наблюдается снижение экспрессии гена, кодирующего VKORC1, что обуславливает потребность в низких дозах варфарина у этой категории пациентов. У людей с генотипом B/B повышена экспрессия гена, кодирующего VKORC1. Такие пациенты нуждаются в более высоких поддерживающих дозах варфарина.

Распространенный некодирующий вариант, VKORC1, с.-1639G>A(rs923231), связан с повышенной чувствительностью к варфарину и более низкими дозами [14]. Полиморфизм возникает в промоторной области VKORC1 и, как полагают, изменяет сайт связывания транскрипционного фактора, что приводит к снижению экспрессии белка. В результате пациенты, начинающие терапию варфарином и имеющие по крайней мере один аллель «А» в локусе -1639, нуждаются в более низких начальных и поддерживающих дозах по сравнению с пациентами, имеющими генотип G/G в этом локусе.

Частота аллеля VKORC1, с.-1639G>A варьирует среди разных этнических групп. Это основной аллель (около 90%) в азиатских популяциях и может быть одним из факторов, способствующих снижению начальной дозы варфарина у лиц азиатского происхождения. Также часто встречается у кавказцев (около 40%) и афроамериканцев (около 14%) [24–26]. Гораздо реже миссенс-мутации в VKORC1 могут привести к устойчивости к варфарину и необходимости использования высоких доз препарата [23, 27]. В российской популяции частота генотипа AA по полиморфному маркеру G3673A гена VKORC1 составляет 13%, что сопоставимо с европейскими этническими группами [28].

Ген CYP4F2 – лейкотриен В₄ омега-гидроксилаза 1, семейства цитохрома P450, кодирует фермент, участвующий в цикле витамина К как регулятор образования и активации факторов свертывания крови. Является оксидазой витамина К и важным аналогом VKORC1. В то время как VKORC1 катализирует рециркуляцию витамина К, CYP4F2 ограничивает чрезмерное накопление витамина К в печени, катализируя выработку гидроксилированной формы, которая выводится из цикла витамина [29].

Известно, что генетический вариант CYP4F2*3 (с.1297C>T, rs2108622) оказывает влияние на эффективность варфарина. Частота аллеля варианта Т составляет приблизительно 30% у кавказцев и азиатов и приблизительно 7% у афроамериканцев [30]. Считается, что фермент CYP4F2 с наличием аллеля *3 менее активен, что приводит к повышению уровня печеночного витамина К. В свою очередь, последнее требует увеличения эффективной дозы варфарина [29]. Результаты двух метаанализов продемонстрировали, что «носители Т» (индивидуумы с

генотипами СТ или ТТ) требуют увеличения дозы варфарина приблизительно на 8–11% по сравнению с индивидами СС. Однако показано, что генетический полиморфизм CYP4F2 не влияет на проявление действия варфарина у афроамериканцев [31, 32].

Включение варианта CYP4F2*3 в алгоритм подбора дозы варфарина повышает точность прогнозирования эффективной дозы препарата для лиц европейского или азиатского происхождения, но не для лиц африканского происхождения. CPIC рекомендует увеличить дозу варфарина на 5–10% у лиц, которые несут вариант CYP4F2*3 и не являются афроамериканцами [14].

Ген CYP2C rs12777823. Генетический вариант rs12777823, расположенный в кластере генов CYP2C, является некодирующим вариантом, связанным с уменьшением потребности в дозе варфарина у афроамериканцев. Вариант rs12777823 связан с измененным клиренсом варфарина. Пациентам с этим вариантом требуется более низкая поддерживающая доза препарата [33]. Вариант rs12777823 распространен у афроамериканцев (частота аллелей 25%), а также в других популяциях; например, среди японцев (32%) и европейцев (15%). Тем не менее влияние на терапевтическую дозу варфарина было обнаружено только для афроамериканцев. Современные алгоритмы фармакогеномного дозирования не включают статус rs12777823, но исследования показали, что включение этого варианта улучшает алгоритм дозирования варфарина на 21% для афроамериканцев [33]. Для пациентов данной этнической группы рекомендуется снижение дозы препарата на 10–25% у лиц с генотипом rs12777823 A/G или A/A. Для лиц других расовых групп rs12777823 не должен рассматриваться даже в том случае, если проведение исследования возможно и результат известен [14].

Наиболее важными генетическими детерминантами дозирования варфарина являются генотипы VKORC1 и CYP2C9. Вклад VKORC1 в изменение потребности в дозе больше (приблизительно 30%), чем вклад CYP2C9 (обычно менее 10%) [34]. Наличие rs12777823 обычные лабораторные тесты в настоящее время не проверяют. Кроме того, обычно не тестируются аллели CYP2C9 *5, *6, *8 и *11, гены EPHX1 и GGX (принимают участие в цикле витамина К) и ген CALU (кофактор в комплексе VKOR) [35].

Однако для афроамериканцев влияние аллелей CYP2C9 *5, *6, *8 и *11 считается столь же значительным, как и влияние аллелей CYP2C9 *2 и *3 на дозировку варфарина у европейцев. Включение генотипов этих дополнительных аллелей CYP2C9 в расширенный алгоритм дозирования улучшает прогнозирование дозы варфарина у афроамериканцев [36]. Для пациентов африканского или азиатского происхождения CPIC в 2017 г. были разработаны модифицированные алгоритмы дозирования [14].

Имеются данные о влиянии генетического полиморфизма гена R353Q фактора свертывания крови VII на антикоагулянтную активность варфарина. Как известно, первоначальный рост МНО в начале действия варфарина объясняется быстрым снижением фактора VII. Возможное включение данного генетического варианта в алгоритм выбора начальной дозы варфарина требует дальнейшего изучения [37].

Наибольшую практическую пользу от генетического тестирования получают пациенты, еще не начавшие терапию варфарином. В настоящее время разработаны алгоритмы подбора дозы этого препарата с учетом множества факторов, включая и показатели фармакогенетики. Для расчета насыщающей и поддерживающей доз варфарина чаще всего используется модифицированный алгоритм Gage. Рассчитать начальную дозу по данному алгоритму можно с помощью компьютерной программы, размещенной на сайте www.warfarindosing.org, доступ на который свободен для всех пользователей [22].

Результаты фармакогенетического тестирования по CYP2C9 и VKORC1 могут прогнозировать диапазон колебания поддерживающей суточной дозы варфарина (см. табл.) [14].

Тем не менее дозирование варфарина с учетом генотипа, как правило, не рекомендуется рутинно всем пациентам [38]. Проведение фармакогенетического тестирования особенно показано пациентам из группы риска по развитию неблагоприятных побочных реакций, с отягощенным наследственным анамнезом по побочным реакциям на фармакотерапию [9]. Недавнее исследование показало, что подбор дозы варфарина с учетом генотипа действительно повышает безопасность терапии [39].

Таким образом, большой клинический опыт применения, доказанная эффективность, доступная стоимость, безальтернативность в ряде клинических ситуаций позволяют варфарину до сих пор оставаться основным антикоагулянтом для постоянного применения. Полученные в последние годы новые данные о его фармакогенетике, в том числе с учетом этнических особенностей, можно рассматривать как перспективное направление создания более эффективного алгоритма дозирования. Персонализированный подход к подбору дозы с учетом генотипа пациента позволяет увеличить приверженность больных лечению, обеспечивает высокую эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии варфарином.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). Флебология. 2015; 9: 4–52. [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii (VTEO). Flebologiya. 2015; 9: 4–52 (in Russian).]
2. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (in Russian).]
3. Wann LS, Curtis AB, January CT et al; ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123: 104–23.
4. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2018; Mar 19.
5. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. N Engl J Med 2013; 369: 1206–14.
6. Pratt NL, Ramsay E, Kalisch Ellett LM et al. Comparative effectiveness and safety of low-strength and high-strength direct oral anticoagulants compared with warfarin: a sequential cohort study. BMJ Open 2019; 9 (5): e026486.
7. de Souza Lima Bitar Y, Neto MG, Filho JAL et al. Comparison of the New Oral Anticoagulants and Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs RD 2019 May 4. DOI: 10.1007/s40268-019-0274-z.]
8. Крюков А.В., Сычев Д.А., Савельева М.И. и др. Перспективы персонализации применения новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий на основе оценки фармакокинетики. Consilium Medicum. 2015; 17 (1): 41–3. [Kryukov A.V., Sychev D.A., Saveleva M.I. et al. Prospects for personalized utilization of non-vitamin K anticoagulants based on the assessment of pharmacokinetics in patients with atrial fibrillation. Consilium Medicum. 2015; 17 (1): 41–3 (in Russian).]
9. Сычев Д.А. Персонализированная антикоагулянтная терапия на основе результатов фармакогенетического тестирования. СПб: Алкорбио, 2010. [Sychev D.A. Personalizirovannaya antikoagulyantnaya terapiya na osnove rezul'tatov farmakogeneticheskogo testirovaniya. Saint Petersburg: Alkorbio, 2010 (in Russian).]
10. <https://www.pharmgkb.org>
11. Богачев В.Ю. Варфарин ...Смерть откладывается. PMЖ. 2013; 15: 797–803. [Bogachev V.Iu. Warfarin ...Smer't' otkladyvaetsia. RMZh. 2013; 15: 797–803 (in Russian).]
12. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнат'ев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Sychev D.A., Ramenskaia G.V., Ignat'ev I.V., Kukes V.G. Klinicheskaya farmakogenetika. Moscow: GEOTAR-Media, 2007 (in Russian).]

13. Ohara M, Suzuki Y, Shinohara S et al. Differences in Warfarin Pharmacodynamics and Predictors of Response Among Three Racial Populations. *Clin Pharmacokinet* 2019. DOI: 10.1007/s40262-019-00745-5
14. Johnson JA, Caudle KE, Gong L et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102 (3): 397–404.
15. Dean L. Ed. In: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W et al., ed. Warfarin Therapy and VKORC1 and CYP Genotype. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012.
16. Sistonen J, Fuselli S, Palo JU et al. Pharmacogenetic variation at CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 at global and microgeographic scales. *Pharmacogenetics and genomics* 2009; 19 (2): 170–9.
17. Solus JF, Arietta BJ, Harris JR et al. Genetic variation in eleven phase I drug metabolism genes in an ethnically diverse population. *Pharmacogenomics* 2004; 5 (7): 895–931.
18. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65 (4): 365–75.
19. Mizzi C, Dalabira E, Kumuthini J et al. A European Spectrum of Pharmacogenomic Biomarkers: Implications for Clinical Pharmacogenomics. *PLoS One* 2016; 11 (9): e0162866.
20. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90 (4): 625–9.
21. Сычев Д.А., Михеева Ю.А., Кропачева Е.С. и др. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. *Клин. медицина*. 2007; 1: 57–60.
[Sychev D.A., Mikheeva Yu.A., Kropacheva E.S. et al. Vliianie polimorfizma gena CYP2C9 na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina u bol'nykh s postoianno formoi fibrillatsii predserdii. *Klin. meditsina*. 2007; 1: 57–60 (in Russian).]
22. Gaikovich EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM et al. Polymorphisms Of drug-metabolizing enzymes CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59 (4): 303–12.
23. Loebstein R, Dvoskin I, Halkin H et al. A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance. *Blood* 2007; 109 (6): 2477–80.
24. Ross KA, Bigham AW, Edwards M et al. Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements. *J Human Genetics* 2010; 55 (9): 582–9.
25. Geisen C, Watzka M, Sittinger K et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the interindividual and interethnic variability of oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005; 94 (4): 773–9.
26. Obayashi K, Nakamura K, Kawana J et al. VKORC1 gene variations are the major contributors of variation in warfarin dose in Japanese patients. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80 (2): 169–78.
27. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004; 427 (6974): 537–41.
28. Загорская В.Л., Игнат'ев И.В., Кропачева Е.С. и др. Полиморфный маркер G3673A гена VKORC1 – новый генетический фактор, ассоциированный с развитием геморрагических осложнений при применении не прямых антикоагулянтов. *Клин. фармакология и фармакоэкономика*. 2008; 1: 29–33.
[Zagorskaya V.L., Ignat'ev I.V., Kropacheva E.S. i dr. Polimorfnyi marker G3673A gena VKORC1 – novyi geneticheskii faktor, assotsirovannyi s razvitiem gemorragicheskikh oslozhnenii pri primenении nepriamykh antikoagulyantov. *Klin. farmakologiya i farmakoeconomika*. 2008; 1: 29–33 (in Russian).]
29. McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M et al. CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: An explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant. *Mol Pharmacol* 2009; 75 (6): 1337–46.
30. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood* 2008; 111 (8): 4106–12.
31. Danese E, Montagnana M, Johnson JA et al. Impact of the CYP4F2 p.V433M polymorphism on coumarin dose requirement: systematic review and meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92 (6): 746–56.
32. Liang R, Wang C, Zhao H et al. Influence of CYP4F2 genotype on warfarin dose requirement: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2012; 130 (1): 38–44.
33. Perera MA, Cavallari LH, Limdi NA et al. Genetic variants associated with warfarin dose in African-American individuals: a genome-wide association study. *Lancet* 2013; 382 (9894): 790–6.
34. Verhoef TI, Redekop WK, Daly AK et al. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77 (4): 626–41.
35. Nagai R, Ohara M, Cavallari LH et al. Factors influencing pharmacokinetics of warfarin in African-Americans: implications for pharmacogenetic dosing algorithms. *Pharmacogenomics* 2015; 16 (3): 217–25.
36. Ramirez AH, Shi Y, Schildcrout JS et al. Predicting warfarin dosage in European-Americans and African-Americans using DNA samples linked to an electronic health record. *Pharmacogenomics* 2012; 13 (4): 407–18.
37. Shaul C, Blotnick S, Deutsch L et al. The impact of R353Q genetic polymorphism in coagulation factor VII on the initial anticoagulant effect exerted by warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75 (3): 343–50. DOI: 10.1007/s00228-018-2594-2
38. Stergiopoulos K, Brown DL. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (8): 1330–8.
39. Gage BF, Bass AR, Lin H et al. Effect of Genotype-Guided Warfarin Dosing on Clinical Events and Anticoagulation Control Among Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The GIFT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318 (12): 1115–24.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мубаракшина Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: mubarakshina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6799-6322>

Сомова Марина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: somova_marina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6511-4098>

Батищева Галина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: bat13@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

Olga A. Mubarakshina – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: mubarakshina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6799-6322>

Marina N. Somova – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: somova_marina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6511-4098>

Galina A. Batishcheva – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: bat13@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019

Основные положения двойной антиагрегантной терапии и современные тенденции к ее изменению

А.Д. Эрлих✉

ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
✉alexeyerlikh@gmail.com

Аннотация

В настоящем материале представлен небольшой экскурс в историю двойной антиагрегантной терапии (ДАТ), основные положения современных подходов к ее использованию, а также на основании завершившихся рандомизированных клинических исследований сделано предположение о том, как могут измениться подходы к ДАТ в будущем. ДАТ в виде сочетания ацетилсалициловой кислоты (АСК) и одного из ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор) используется в клинической практике почти 20 лет, преимущественно рекомендованная к назначению в самую раннюю стадию острого коронарного синдрома (ОКС) или при плановом коронарном стентировании. Все годы существования ДАТ с ней связаны два основных вопроса: выбор препарата для ДАТ и длительность ДАТ. Если первый вопрос в настоящее время почти решен (в большинстве случаев ОКС в сочетании с АСК предпочтительны тикагрелор или прасугрел, а при плановом стентировании – клопидогрел), то проблемы длительности ДАТ продолжают обсуждаться. Современные положения о ДАТ можно описать словом «индивидуализация», что означает принятие отдельного решения о длительности ДАТ в зависимости от особенностей пациента и от соотношения у него выраженности геморрагического и ишемического рисков. Для облегчения решения о длительности ДАТ в настоящее время рекомендовано использование стандартизированных шкал PRECISE-DAPT и DAPT, значения которых позволяют сделать вывод о безопасной и эффективной длительности ДАТ. Данные завершившихся клинических исследований STOP-DAPT-2 и SMART-CHOICE позволяют предположить, что в скором будущем важным изменением ДАТ станет ее укорочение. В обоих этих исследованиях более короткая ДАТ превосходила ДАТ стандартной длительности по критериям безопасности и была сравнима с ней по эффективности. Еще одно важное изменение, как кажется, следует ждать в основных правилах антитромботического лечения после коронарного стентирования у пациентов с фибрилляцией предсердий. В этом случае необходимость сочетать ДАТ с оральным антикоагулянтом (ОАК) связана с худшим прогнозом из-за высокой вероятности кровотечений. Несколько относительно схожих по дизайну исследований – PIONEER-AF, RE-DUAL-PCI и особенно AUGUSTUS – показали, что сочетание любого из не-витамин-К-ассоциированных ОАК с ингибитором P2Y₁₂ (без АСК) уже с первых дней после коронарного стентирования может быть более безопасным и не менее эффективным вариантом лечения по сравнению с «тройной» терапией (ДАТ+ОАК).

Ключевые слова: двойная антиагрегантная терапия, ацетилсалициловая кислота, ингибитор P2Y₁₂, острый коронарный синдром, коронарное стентирование, длительность, кровотечение.

Для цитирования: Эрлих А.Д. Основные положения двойной антиагрегантной терапии и современные тенденции к ее изменению. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 79–84. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190547

Lecture

Main provisions of dual antiplatelet therapy and current trends in its change

Aleksei D. Erlih✉

Bauman City Clinical Hospital №29, Moscow, Russia
✉alexeyerlikh@gmail.com

Abstract

This article provides a small excursion into the history of dual antiplatelet therapy (DAT) as well as main points of modern approaches to its use. Based on completed randomized clinical trials it also makes an assumption about how approaches to DAT can change in the future. DAT as a combination of acetylsalicylic acid (ASA) and one of the P2Y₁₂ receptor inhibitors (clopidogrel, prasugrel or ticagrelor) has been used in clinical practice for almost 20 years, its use is mainly recommended at the earliest stage of acute coronary syndrome (ACS) or at planned coronary stenting. Two main questions have always been related to DAT: the choice of drug for DAT and the duration of DAT. If the first question is now almost resolved (ticagrelor or prasugrel combined with ASA are preferred in most cases of ACS and clopidogrel combined with ASA is preferred for planned stenting), then the problems of DAT duration continue to be discussed. Current view on DAT can be described by the word "individualization", which means making a separate decision on the duration of DAT depending on the patient's characteristics and on the ratio of hemorrhagic and ischemic risks. To facilitate the decision on the duration of DAT the use of standardized PRECISE-DAPT and DAPT scales is currently recommended. Their values allow us to conclude what DAT duration is safe and effective. The data from the completed clinical studies STOP-DAPT-2 and SMART-CHOICE suggest that in the near future DAT duration will be shortened. In both of these studies, the shorter DAT was superior to the DAT of standard duration in terms of safety criteria and was comparable to it in terms of effectiveness. Another important change, as it seems, should be expected in the basic rules of antithrombotic treatment after coronary stenting in patients with atrial fibrillation. In this case, the need to combine DAT with oral anticoagulant (OAC) is associated with a worse prognosis due to the high probability of bleeding. Several studies with relatively similar design – PIONEER-AF, RE-DUAL-PCI, and especially AUGUSTUS – showed that from the first days after coronary stenting the combination of any of non-vitamin K antagonist OACs with a P2Y₁₂ inhibitor (without ASA) may be safer and no less effective treatment option compared to the "triple" therapy (DAT + OAC).

Key words: double antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, P2Y₁₂ inhibitor, acute coronary syndrome, coronary stenting, duration, bleeding.

For citation: Erlih A.D. Main provisions of dual antiplatelet therapy and current trends in its change. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 79–84. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190547

Краткая история

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) существует в нашей клинической практике уже почти 20 лет с тех пор, как в клиническом исследовании CURE продемонстрировано преимущество сочетания ацетилсалициловой кислоты (АСК) с клопидогрелом над монотерапией АСК у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъемов сегмента ST [1]. После этого началось «триумфальное шествие» ДАТ, которая стала привычным стандартом и в острых ситуациях (например, ОКС), и в плановых ситуациях (плановое коронарное стентирование), и не

только при коронарной болезни сердца (реваскуляризация периферических артерий), а также в некоторых других случаях.

Как и многое в медицине, за годы своего существования ДАТ претерпела значительные изменения. Вначале был период «экспансии», т.е. расширения показаний к ДАТ, затем был период «усиления», когда среди препаратов, использующихся в ДАТ, помимо клопидогрела стали использоваться более мощные по своему воздействию ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Вначале прасугрел в исследовании TRITON-TIMI-38 [2], а затем тикагре-

Рис. 1. Схема длительности ДАТ после ОКС (адаптировано из [6]).
Fig. 1. Scheme of the duration of DAT after ACS (adapted from [6]).

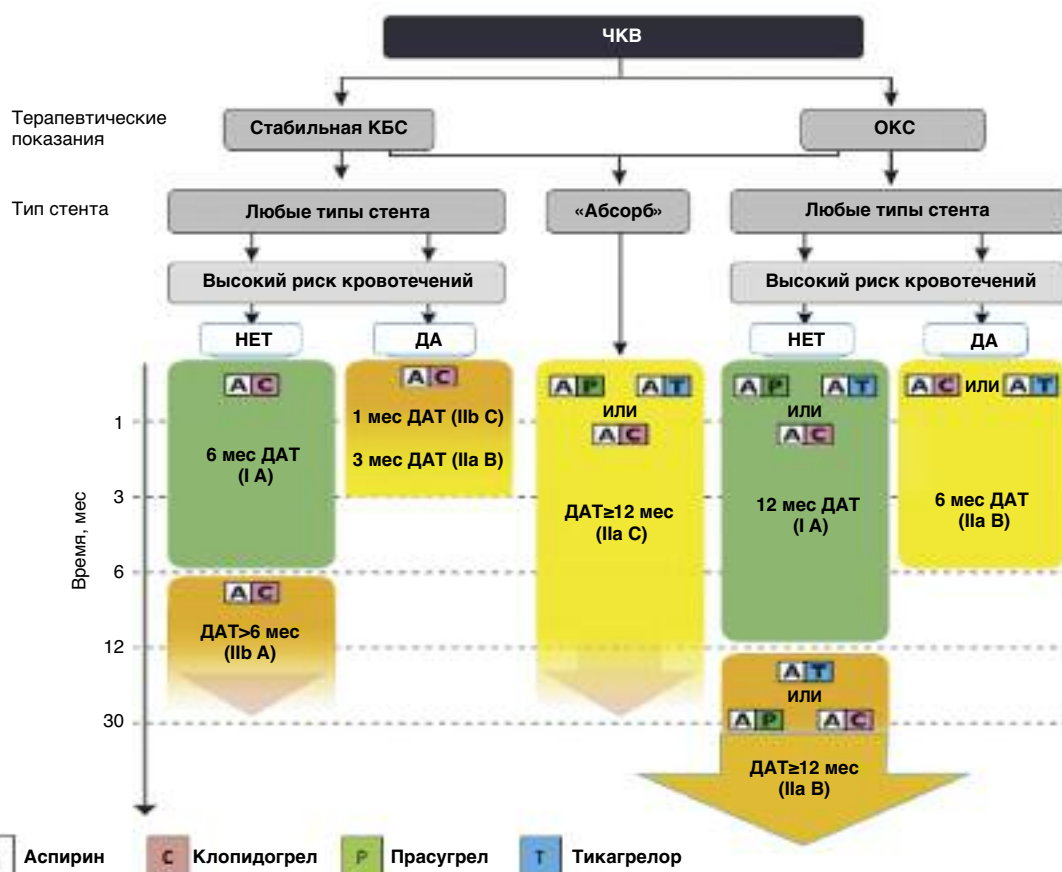


Рис. 2. Валидированные шкалы для оценки длительности ДАТ (адаптировано из [6]).
Fig. 2. Validated scales for assessing the duration of DAT (adapted from [6]).

	Шкала PRECISE-DAPT	Шкала DAPT
Время оценки	Во время коронарного стентирования	После 12 мес ДАТ
Оценка стратегий длительности ДАТ	Короткая ДАТ (3–6 мес) vs стандартная/продленная ДАТ (12–24 мес)	Стандартная ДАТ (12 мес) vs продленная ДАТ (30 мес)
Расчет шкалы	Нб, г/дл Лейкоциты Возраст СКФ, мл/мин Кровотечение в прошлом Баллы	Возраст ≥ 75 лет Возраст 65–75 лет Возраст < 65 лет Курение Сахарный диабет ИМ при поступлении ИМ или ЧКВ в прошлом Стент с паклитакселом Диаметр стента < 3 мм ХСН или ФВЛЖ < 30% Стент венозного шунта Балл
Значение шкалы	От 0 до 100 баллов	От -2 до 10 баллов
Отрезная точка для принятия решения	≥ 25 баллов → короткая ДАТ < 25 баллов → стандартная/долгая ДАТ	≥ 2 балла → долгая ДАТ < 2 баллов → стандартная ДАТ
Калькулятор	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

лор в исследовании PLATO [3] подтвердили свое преимущество над клопидогрелом у пациентов с ОКС. Особенно- сти различных ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов представ- лены в таблице. Следующим периодом в использовании ДАТ был относительно короткий период «удлинения», ко-

гда в нескольких клинических исследованиях была проде- монстрирована относительная польза увеличения дли- тельности ДАТ свыше изначально установленного перио- да – 12 мес. Так, в исследовании DAPT удлинение ДАТ в виде сочетания АСК с клопидогрелом или прасургелом до

Основные современные положения использования ДАТ при ОКС [6] Main current provisions of the use of dual antiplatelet therapy (DAT) in acute coronary syndrome (ACS) [6]		
Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
У пациентов с ОКС рекомендован тикагрелор (180 мг нагрузочно, затем 90 мг 2 раза в сутки) с АСК, независимо от стратегии лечения, включая пациентов, которые уже получили клопидогрел (последний должен быть отменен после назначения тикагрелора), если нет противопоказаний	I	B
Пациентам с ОКС, подвергнутым ЧКВ, рекомендован прасугрел (60 мг нагрузочно, затем 10 мг 1 раз в сутки) с АСК, если пациент с ОКС без подъемов сегментов ST ранее не получил ингибитор P2Y ₁₂ или не предполагается начальная консервативная стратегия при ИМпST, если нет высокого риска кровотечений или противопоказаний	I	B
Клопидогрел (60 мг нагрузочно, затем 75 мг 1 раз в сутки) с АСК рекомендован пациентам со стабильной КБС, подвергнутым коронарному стентированию, и пациентам с ОКС, которые не могут получать тикагрелор или прасугрел, включая тех, у кого в прошлом было внутримозговое кровоизлияние или есть показания к оральным антикоагулянтам	I	A
Клопидогрел (300 мг нагрузочно для пациентов ≤75 лет, затем 75 мг 1 раз в сутки) рекомендован с АСК пациентам с ИМпST, получившим фибринолизис	I	A
Тикагрелор или прасугрел с АСК могут быть рассмотрены как альтернатива клопидогрелу у пациентов со стабильной КБС, подвергнутых ЧКВ, с учетом ишемического (шкала SINTAX, тромбоз стента в прошлом, число и локализация стентов) и геморрагического (например, по шкале PRECISE-DAPT) риска	IIb	C
У пациентов с ОКС без подъемов сегментов ST не рекомендовано использовать прасугрел, пока не известна коронарная анатомия	III	B
Рекомендована ДАТ на 12 мес у пациентов с ОКС и коронарным стентированием, если нет высокого риска кровотечений (например, PRECISE-DAPT _{≥25})	I	A
Прекращение ДАТ через 6 мес должно быть рассмотрено у пациентов с ОКС и стентированием с высоким риском кровотечений (например, PRECISE-DAPT _{≥25})	IIa	B
Продление ДАТ свыше 12 мес может быть рассмотрено у пациентов с ОКС, которые переносят ДАТ без геморрагических осложнений	IIb	A
Прием тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки с АСК может быть предпочтительнее клопидогрела или тикагрелора у пациентов с ИМ и высоким ишемическим риском, хорошо переносящих ДАТ	IIb	B
Продление ДАТ (например, >12 мес) должно быть рассмотрено у пациентов с предшествующим тромбозом стента, особенно в отсутствие корректируемых причин (таких как низкая приверженность или корректируемые проблемы, связанные со стентом)	IIa	C
Продление ДАТ (например, >12 мес) может быть рассмотрено у пациентов с КБС и с заболеванием артерий нижних конечностей	IIb	B
Продление ДАТ (например, >6 мес) может быть рассмотрено у пациентов, подвергнутых множественному стентированию	IIb	B
Примечание. ИМпST – ИМ с подъемами сегмента ST, КБС – коронарная болезнь сердца.		

30 мес против стандартных 12 мес после стентирования было связано с относительным снижением на 29% частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и мозговых событий (относительный риск [ОР] 0,71; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,59–0,85; $p < 0,001$) [4]. В исследовании PEGASUS-TIMI-58 было показано относительное преимущество использования тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в день вместе с АСК в сравнении с монотерапией АСК, в том числе как вариант продления ДАТ. В этом исследовании 3-летняя ДАТ сверх исходных 12 мес была связана с достоверно меньшей частотой случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта (ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,95; $p = 0,004$) [5]. Важно отметить, что и в том, и в другом исследовании продленная ДАТ была ассоциирована со значимо большей частотой развития больших кровотечений.

В этом материале мы рассмотрим современное состояние ДАТ, которое можно условно назвать периодом «индивидуализации», а также возможное будущее ДАТ, которое, скорее всего, можно будет обозначить как период «укорочения».

Современные подходы к ДАТ

В настоящее время основными медицинскими документами, которые описывают возможные правила использования ДАТ и которые могут использоваться врачами для своей практики, являются клинические руководства Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по использованию ДАТ при заболевании коронарных артерий 2017 г. [6], а также клиническое руководство этих же научных медицинских обществ по реваскуляризации миокарда 2018 г. [7]. Основ-

ные современные положения об использовании ДАТ представлены на рис. 1 и в таблице.

Важно отметить некоторые особенности использования ДАТ, которые устанавливают современные клинические руководства. Первое, это несомненное превосходство более мощных ингибиторов P2Y₁₂ – тикагрелора и прасугрела – над клопидогрелом при ОКС. Рекомендовано использовать клопидогрел только лишь там, где нет возможности назначить тикагрелор или прасугрел. Более того, врач может рассмотреть использование тикагрелора и прасугрела даже при выполнении плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в случае, если потенциальный риск тромбоза стента и других ишемических осложнений превышает риск кровотечений.

Вторая важная особенность, это как раз и есть та самая «индивидуализация» лечения, о которой мы упоминали выше. Заключается она в необходимости выбора длительности ДАТ индивидуально для каждого пациента, с учетом соотношения его рисков ишемических и геморрагических осложнений. То есть, если потенциальный риск геморрагических осложнений выше, чем риск нового ИМ, тромбоза стента и других ишемических осложнений, длительность ДАТ может быть уменьшена, например до 6 мес; и наоборот, в случае преобладания ишемического риска, может быть рассмотрено удлинение ДАТ свыше 12 мес.

Очевидно, что любые рекомендации, которые требуют применения индивидуального подхода, могут становиться проблемой ежедневной клинической практики, тем более что до недавнего времени не существовало достоверно точного валидированного инструмента для разделения рисков. Сейчас современные клинические руководства

Рис. 3. Алгоритм выбора длительности ДАТ после выполнения коронарного стентирования после ОКС (адаптировано из [11]).
Fig. 3. An algorithm for choosing the duration of DAT after performing coronary stenting for ACS (adapted from [11]).

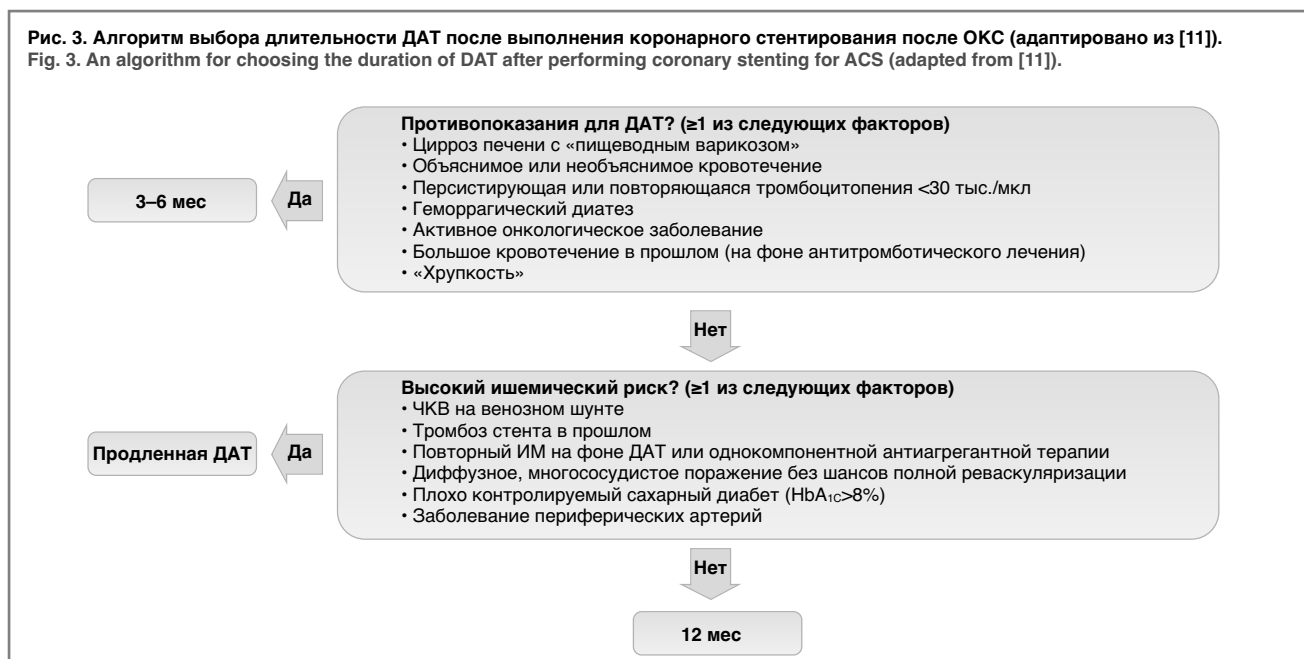


Рис. 4. Алгоритм выбора длительности ДАТ после выполнения планового коронарного стентирования (адаптировано из [11]).
Fig. 4. An algorithm for choosing the duration of DAT after performing planned coronary stenting (adapted from [11]).



предлагают к практическому использованию два инструмента для разделения ишемического и геморрагического риска: шкалу PRECISE-DAPT [8] – сразу после коронарного стентирования и шкалу DAPT [9] – через 12 мес после стентирования (рис. 2).

Обе шкалы довольно просты в использовании, включают в себя рутинно оцениваемые в клинической практике показатели (т.е. не требуют дополнительных исследований) и могут быть рассчитаны с помощью онлайн-калькуляторов. При высоком значении шкалы PRECISE-DAPT (≥25 баллов), а значит, при потенциально высоком геморрагическом риске, необходимо рассмотреть возможность сократить ДАТ до 6 мес при стентировании из-за ОКС и до 3 мес при плановом стентировании. Низкий риск геморрагиче-

ских осложнений по шкале PRECISE-DAPT (<25 баллов) говорит о возможности проведения стандартной по длительности или даже удлиненной до 24 мес ДАТ.

Оценка шкалы DAPT проводится в конце стандартной 12-месячной неосложненной ДАТ и должна помочь принять решение о прекращении или продлении ДАТ. Значение шкалы DAPT ≥2 баллов указывает на высокий риск ишемических осложнений и требует рассмотреть возможность продления ДАТ до 30 мес или, возможно, более.

В ежедневной клинической практике для принятия правильного решения о длительности ДАТ не всегда можно пользоваться только лишь шкалами, которые, хотя и точны, но не могут учитывать многих других обстоятельств, из которых складываются ишемический и гемор-

рагический риск. Так, например, хорошо известными факторами риска развития кровотечений являются пожилой возраст (≥ 75 лет), почечная недостаточность, заболевания печени, активный рак, анемия, низкий уровень тромбоцитов, перенесенный инсульт, особенно геморрагический, геморрагический диатез, кровотечения или гемотрансфузии в прошлом, прием оральных антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов или стероидов, предполагаемая хирургическая операция на фоне ДАТ, недавняя травма или оперативное вмешательство [10]. На рис. 3 и 4 представлен один из существующих алгоритмов для выбора длительности ДАТ [11].

Укорочение ДАТ – вероятная стратегия будущего

При том, что ДАТ является уже давно устоявшейся и стандартной тактикой лечения пациентов после коронарного стентирования, совершенно очевидно, что длительное сочетание двух антиагрегантов – это «вынужденное зло», связанное с высоким риском кровотечения. Тем более что практически во всех исследованиях с запланированной 12-месячной ДАТ средняя длительность сочетанного приема АСК и P2Y12-ингибитора составляла около 9 мес. В связи с этим вполне логичной является проверка гипотезы о том, что укорочение ДАТ при прежней эффективности может сопровождаться лучшими показателями безопасности. В настоящее время закончены и опубликованы три довольно крупных исследования, проверявшие подобную гипотезу: одно относительно неудачное (GLOBAL-LEADERS) и два относительно удачных (STOP-DAPT-2 и SMART-CHOICE).

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании GLOBAL-LEADERS изучалось преимущество 1-месячного приема тикагрелора с аспирином с последующей монотерапией тикагрелором на 23 мес, в сравнении со стандартной ДАТ АСК + тикагрелор на 12 мес, у пациентов, подвергнутых коронарному стентированию «выделяющим лекарством» стентом ($n=15991$) [12]. При сравнении групп экспериментального и стандартного лечения по частоте смертельных исходов за 2 года достоверных различий выявлено не было (2,81% vs 3,17%; ОР 0,88; 95% ДИ 0,74–1,06; $p=0,182$). По частоте больших кровотечений (3–5-й типы по критериям BARC) достоверных различий между группами также получено не было (2,04% vs 2,12%; ОР 0,97; 95% ДИ 0,78–1,20; $p=0,766$). Отсутствие запланированного превосходства экспериментальной стратегии лечения с сокращенной ДАТ отнесло исследование GLOBAL-LEADERS в разряд исследований с негативным результатом.

В отличие от него, исследование STOP-DAPT-2 признано удавшимся [13]. В этом проспективном открытом рандомизированном исследовании у пациентов после установки стента, выделяющего эверолимус, стандартная 12-месячная ДАТ (АСК + ингибитор P2Y12) сравнивалась с 1-месячной ДАТ (с последующим приемом клопидогрела до 12 мес). В исследование были включены 3009 пациентов, у которых в качестве объединенной первичной «конечной точки» оценивались случаи смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, тромбоз стента, инсульт, а также случаи больших и малых кровотечений по TIMI. Частота этих неблагоприятных событий была достоверно меньше в группе пациентов с 1-месячной ДАТ (2,4% vs 3,7%; ОР 0,64; 95% ДИ 0,42–0,98; $p=0,037$ для превосходства). При этом отдельное сравнение по частоте развития геморрагических неблагоприятных событий показало превосходство сокращенной ДАТ (0,4% vs 1,5%; ОР 0,26; 95% ДИ 0,11–0,64; $p=0,004$), а сравнение по частоте развития ишемических неблагоприятных событий показало отсутствие различий между сокращенной и стандартной ДАТ (2,0% vs 2,5%; ОР 0,79; 95% ДИ 0,49–1,29; $p=0,34$).

Еще одно клиническое исследование сокращенной ДАТ после ЧКВ, о котором важно упомянуть, – SMART-CHOICE [14]. В нем 3 тыс. пациентов, подвергнутых ЧКВ с установкой «выделяющего лекарство» стента, были рандомизированы в группу стандартной ДАТ ≥ 12 мес или в группу сокращенной ДАТ (3 мес с переходом на монотерапию ингибитором P2Y12). В качестве первичной «конечной точки» оценивались серьезные сердечно-сосудистые события за 12 мес, и их частота в группе сокращенной 3-месячной и стандартной ДАТ значимо не различалась (2,9% vs 2,5%; ОР 1,19; 95% ДИ 0,76–1,85; $p=0,46$). При этом частота геморрагических осложнений (кровотечения 2–5-го типа по BARC) в группе сокращенной ДАТ и монотерапии ингибитором P2Y12 была достоверно меньше (2,0% vs 3,4%; $p=0,02$).

Таким образом, сразу в нескольких клинических исследованиях, в которых изучалась сокращенная ДАТ после коронарного стентирования, было показано, что такая стратегия по эффективности может быть не хуже стандартного лечения, а по безопасности может даже его превосходить. С большой вероятностью в скором будущем как минимум одна из стратегий сокращенной ДАТ (1- или 3-месячная) войдет в клинические руководства и станет частью рутинной клинической практики.

ДАТ у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП)

Довольно большая доля пациентов, которые подвергаются коронарному стентированию, имеют ФП и показаны к приему оральных антикоагулянтов (ОАК). В этом случае всегда есть сложность в виде поиска оптимального сочетания нескольких антитромботических препаратов. При этом имеющиеся данные (например, исследование WOEST) показывают, что в этом случае простое суммирование ДАТ с ОАК («тройная» терапия), очевидно, связано с плохим прогнозом и увеличением не только случаев кровотечения, но и смертельных исходов [15]. Использование не-витаминов-К-ассоциированных ОАК (НОАК), потенциально более безопасных по сравнению с антагонистом витамина К (АВК), было изучено у пациентов с ФП после стентирования в нескольких исследованиях. Так, в опубликованном в 2016 г. исследовании PIONEER AF-PCI у 2124 пациентов с ФП после коронарного стентирования «двойная» терапия ривароксабаном 15 мг/сут в сочетании с АСК или ингибитором P2Y12 превосходила по безопасности и была сравнима по эффективности со стандартной «тройной» терапией (ДАТ+АВК) [16].

Похожие результаты были получены в исследовании RE-DUAL PCI, в котором у 2725 пациентов с ФП и стентированием лечение ингибитором P2Y12 в сочетании с дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в сутки или 110 мг 2 раза в сутки сравнивалось с «тройной» терапией (ДАТ+АВК) [17]. В этом исследовании «двойная» терапия (независимо от дозы дабигатрана) также показала превосходство по безопасности при сравнительных показателях эффективности.

В последнем из опубликованных в настоящее время исследований по изучению сокращенной антитромботической терапии у пациентов с ФП и стентированием – AUGUSTUS – у 4614 пациентов сравнивались 4 стратегии лечения ингибитором P2Y12 в сочетании с апиксабаном с АСК или без нее или в сочетании с АВК в сочетании с АСК или без нее (т.е. «двойная» терапия с апиксабаном или АВК и «тройная терапия» с апиксабаном или АВК) [18]. В качестве первичной «конечной» точки оценивались большие или небольшие, но клинически значимые кровотечения по критериям ISTH, частота которых за 6 мес лечения наименьшей была в подгруппе, лечившейся апиксабаном и ингибитором P2Y12 (7,3% vs 18,7% в подгруппе «тройной» терапии с АВК). В этой же подгруппе была отмечена наименьшая частота случаев «вторичной» конечной точки – суммы смертельных исходов и повторных госпитализаций.

Таким образом, имеющиеся клинические данные говорят о том, что в настоящее время основной тенденцией в антитромботическом лечении пациентов с ФП и коронарным стентированием является максимально возможное сокращение длительности «тройной» терапии и использование «двойной» терапии с первых дней после стентирования. Наиболее оптимальной такой «двойной» терапией является сочетание ингибитора P2Y₁₂ и любого из НОАК.

Заключение

В настоящем материале были показаны основные современные положения использования ДАТ у пациентов после ОКС или после коронарного стентирования, а также освещены некоторые важные тенденции ДАТ и возможные будущие изменения в клинических руководствах. Наиболее ожидаемым из этих изменений, скорее всего, будет сокращение длительности ДАТ и переход на монотерапию АСК или ингибитором P2Y₁₂ уже через 1 или 3 мес ДАТ. У пациентов с ФП, которые подвергаются стентированию, использование АСК в будущем, скорее всего, будет ограничено несколькими днями, а длительную (6–12 мес) антитромботическую терапию составят ингибитор P2Y₁₂ в сочетании с любым из НОАК.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al.; for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361 (11): 1045–57.
4. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. for the DAPT Study Investigators. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155–66.
5. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al.; for the PEGASUS-TIMI-54 Steering Committee and Investigators. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791–800.
6. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2018; 39: 213–54.
7. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87–165.
8. Costa F, van Klaveren D, James S et al.; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389: 1025–34.
9. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ et al.; DAPT Study Investigators. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2016; 315 (16): 1735–49.
10. Urban P, Mehran R, Collieran R et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. A consensus document from the academic research consortium for high bleeding risk. *Circulation* 2019; 140: 240–61.
11. Kikkers WJ, Damman P. Optimal duration of dual antiplatelet therapy for coronary artery disease. *Neth Heart J* 2018; 26 (8): 321–33.
12. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicenter, open-label, randomized superiority trial. *Lancet* 2018; 392 (10151): 940–9.
13. Watanabe H, Domei T, Morimoto T et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI. The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321 (24): 2414–27.
14. Hahn JY, Song YB, Oh J-H et al. Effect of P2Y₁₂ Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321 (24): 2428–37.
15. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al.; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381 (9872): 1107–15.
16. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423–34.
17. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al.; for the RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513–24.
18. Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al.; for the AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509–24.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Эрлих Алексей Дмитриевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии, ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана». E-mail: alexey.erlih@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0607-2673>

Aleksii D. Erlih – D. Sci. (Med.), Bauman City Clinical Hospital №29. E-mail: alexey.erlih@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0607-2673>

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019

Применение антиаритмических препаратов: рекомендации и реальная клиническая практика

В.Л. Дошчичин¹, А.В. Сыров^{2,3}, Т.В. Павлова⁴¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;³ФБУЗ «Консультативно-диагностический центр №6» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;⁴ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

✉ syrman2002_1@yahoo.com

Аннотация

Лечение аритмий является одной из наиболее сложных проблем в кардиологии. Недостаток доказательной базы определяет трудность выбора антиаритмического препарата в конкретной клинической ситуации, не позволяет в полной мере оценить необходимость и безопасность лечения. Проведен анализ ключевых исследований по антиаритмической терапии. Представлена подробная информация о свойствах, показаниях, противопоказаниях, эффективности и безопасности широкоприменяемых в российской клинической практике препаратов, к которым относятся пропafenон, амиодарон, соталол, лаппаконитин. Предложен практический подход к выбору антиаритмического препарата при различных видах аритмий как у пациентов без, так и с выраженным органическим поражением сердца, к которым применительно к антиаритмической терапии относятся: нестабильное течение ишемической болезни сердца, перенесенный инфаркт миокарда, низкая фракция левого желудочка менее 40% и гипертрофия левого желудочка 15 мм и более. Проанализирована особая роль пропafenона и 2 его форм введения – пероральной и инфузионной. Имеющаяся доказательная база дает возможность применять этот препарат для лечения широкого спектра аритмий, в частности купирования пароксизмов фибрилляции предсердий самостоятельно пациентом («таблетка в кармане»), врачами амбулаторного звена, скорой медицинской помощи и стационара у пациентов без выраженного органического поражения сердца.

Ключевые слова: антиаритмическая терапия, пропafenон, амиодарон, соталол, лаппаконитин.

Для цитирования: Дошчичин В.Л., Сыров А.В., Павлова Т.В. Применение антиаритмических препаратов: рекомендации и реальная клиническая практика. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 86–94. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190441

Best Practice

The use of antiarrhythmic drugs: guidelines and actual clinical practice

Vladimir L. Doshchitsin¹, Andrei V. Syrov^{2,3}, Tat'iana V. Pavlova⁴¹Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;³Consulting and diagnostic center №6, Moscow, Russia;⁴Samara State Medical University, Samara, Russia

✉ syrman2002_1@yahoo.com

Abstract

Arrhythmia treatment is one of the most difficult problems in cardiology. The lack of evidence base determines the difficulty of choosing an antiarrhythmic drug (AAP) in a particular clinical situation, does not allow to fully assess the need and safety of treatment. The analysis of key studies on antiarrhythmic therapy (AAT). Detailed information on the properties, indications, contraindications, efficacy and safety of drugs widely used in Russian clinical practice, which include propafenone, amiodarone, sotalol, lappaconitine, is presented. A practical approach to the choice of AAP in various types of arrhythmias in patients without and with a pronounced organic lesion of the heart to which with regard to AAT include: unstable ischemic heart disease, myocardial infarction, low left ventricular ejection fraction <40% and left ventricular hypertrophy ≥15 mm. The special role of propafenone having 2 forms of oral and infusion has been analyzed. Having an evidence base makes it possible to use this drug to treat a wide range of arrhythmias, in particular, to relieve paroxysmal atrial fibrillation by the patient ("pill in pocket"), by outpatient physicians, emergency medical team and hospital in patients without pronounced organic heart disease.

Key words: antiarrhythmic therapy, propafenone, amiodarone, sotalol, lappaconitine.

For citation: Doshchitsin V.L., Syrov A.V., Pavlova T.V. The use of antiarrhythmic drugs: guidelines and actual clinical practice. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 86–94. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190441

А ритмии составляют значительную долю кардиологических обращений в амбулаторные лечебные учреждения, вызовов бригад скорой медицинской помощи (СМП) и госпитализаций. По нашим собственным данным (2015–2017 гг.), только пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) составляют от 6 до 8,5% амбулаторных приемов врача-кардиолога. Лечение аритмий является одной из наиболее сложных проблем в кардиологии. Недостаток доказательной базы определяет сложность выбора антиаритмического препарата (ААП) в конкретной клинической ситуации, не позволяет в полной мере оценить безопасность лечения. Существенные различия имеются в инструкциях к препаратам и их назначениях в реальной клинической практике. Кроме того, в рекомендациях, в том числе российских, большое внимание уделяется ААП, отсутствующим в России. Задачей данной статьи является обзор ААП, широко применяемых в отечественной клинической практике.

Классификация ААП

ААП традиционно разделяются по классификации, предложенной Е. Воген-Вильямсом в 1984 г. [1]. Зарегистрированные в России ААП представлены в табл. 1.

Классификация Воген-Вильямса не дает точной характеристики каждого ААП и носит несколько условный характер, так как препараты часто оказывают смешанное действие на кардиомиоциты, и препараты одной и той же группы могут, с точки зрения клинициста, проявлять себя различным образом. Важность и популярность классификации обусловлена ее способностью характеризовать различные эффекты препаратов, особенно I и III классов, на натриевые и калиевые каналы, а значит, на скорость проведения электрического импульса и длительность рефрактерного периода. Она предлагает общую схему характеристики даже для препаратов, трудно поддающихся классификации, что делает ее удобной для практического применения.

Антиаритмическая терапия (ААТ) принципиально отличается у пациентов с выраженным органическим поражением сердца (ВОПС), когда назначение большинства ААП противопоказано. К ВОПС применительно к ААТ относятся: нестабильное течение ишемической болезни сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз, выраженную гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) >14 мм, снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <40% и

Таблица 1. Классификация ААП Е. Воген-Вильямса
Table 1. Classification of antiarrhythmic drugs by E. Vaughan-Williams

Класс I. Блокада натриевых каналов	
IA класс. Умеренное замедление проведения, умеренное удлинение потенциала действия (реполяризации)	Хинидин, прокаинамид
IB класс. Минимальное замедление проведения, укорочение потенциала действия	Лидокаин
IC класс. Выраженное замедление проведения, практически не влияют на потенциал действия	Пропафенон, лапаконитин, этацизин*
II класс. Блокада адренергических рецепторов, подавление эффекта симпатической стимуляции сердца	β-АБ: метопролол, бисопролол, атенолол и др.
III класс. Блокада калиевых каналов, удлинение потенциала действия	Амиодарон, соталол
IV класс. Блокада кальциевых каналов	Верапамил, дилтиазем
Электрофизиологические свойства всех 4 классов	Дронедарон
*Лапаконитин и этацизин зарегистрированы только в России и странах бывшего СССР, поэтому в оригинальной классификации и зарубежных публикациях отсутствуют. *Lapaconitine and ethacizine are registered only in Russia and countries of the former USSR, therefore they are absent in the original classification and foreign publications.	

декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Обзор некоторых ключевых исследований с ААП

Важнейшим для формирования основных принципов ААТ стало мультицентровое двойное плацебо-контролируемое исследование CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) [2]. Оно установило, что лечение не угрожающей жизни желудочковой аритмии у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) давностью от 6 дней до 2 лет (в первые 90 дней без учета систолической функции ЛЖ или после 3 мес при ФВ ЛЖ ≤ 40%) препаратами IC класса флекаинидом и энкаинидом приводит к повышению летальности и нефатальных остановок кровообращения по сравнению с плацебо (56 смертей в группе лечения, 22 – в группе плацебо). Несмотря на выраженные различия у представителей IC класса и особенности включенных в исследование пациентов, полученные данные перенесены на весь IC класс ААП и также всю популяцию пациентов с ИБС.

Исследование AFFIRM (The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) включало 4060 пациентов с пароксизмами ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений, средний возраст участников составил 69,7±9,0 года. Больные были рандомизированы на 2 группы в соответствии с выбранной стратегией лечения: с контролем ритма – назначались ААП, с контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) – пульсурежающая терапия. Дилатация левого предсердия диагностирована у 64,7%, снижение систолической функции ЛЖ – у 26% пациентов. Наблюдение в течение 5 лет не выявило достоверной разницы по общей смертности или частоте инсульта между двумя тактиками ведения больных. Так как в исследовании были включены пациенты в возрасте 65 лет и более, это позволило сделать вывод, что возраст 65 лет и старше является одним из оснований для выбора пульсурежающей терапии, а не ААТ [3]. Аналогичные данные получены и в исследованиях RACE (Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation) [4], PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation) [5] и STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) [6], в которых стратегия контроля ЧСС не уступала контролю ритма в смертности, частоте осложнений и качестве жизни. В исследовании AF-CHF у больных с ФВ ЛЖ ≤ 35%, симптомами сердечной недостаточности (СН) и ФП в анамнезе сердечно-сосудистая смертность не отличалась при контроле ЧСС и контроле ритма. Общая смертность или частота прогрессирования СН также достоверно не различались [7].

Амбулаторное лечение недавно возникших пароксизмов ФП изучалось в исследовании P. Alboni и соавт. [8]. Пропафенон и флекаинид назначались амбулаторно пациентам без тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний и с не-

давним пароксизмом ФП. Средний возраст больных составил 59±11 лет; 101 пациент получил пропафенон при массе тела 70 кг или выше в дозе 600 мг, меньше 70 кг – 450 мг; 64 пациента – флекаинид при массе тела 70 кг или выше в дозе 300 мг, меньше 70 кг – 200 мг. Среднее время начала терапии после развития пароксизма ФП составило 36±93 мин. Синусовый ритм восстановился у 94% пациентов, среднее время до восстановления ритма – 113±84 мин. Пропафенон и флекаинид показали равную эффективность. У одного пациента, получившего флекаинид, на фоне лечения развился пароксизм трепетания предсердий, потребовавший госпитализации. После этого исследования в широкую практику вошло понятие «таблетка в кармане», когда пациент самостоятельно, по рекомендации врача, прерывает пароксизм ФП в домашних условиях. В дальнейшем проведен целый ряд исследований, результаты которых разобраны далее, подтвердивших эффективность и безопасность пропафенона при купировании пароксизмов ФП. Данные исследований по купированию ФП освещены в отечественном обзоре 2016 г. [9].

И, наконец, Кокрановский обзор по эффективности и безопасности плановой ААТ у пациентов с ФП после восстановления синусового ритма, включивший 59 исследований с 21 305 пациентами [10]. Несколько классов ААП (IA, IC, III), также как и β-адреноблокаторы – β-АБ (II класс), показали эффективность по сохранению синусового ритма. Однако они повышали риск побочных эффектов, включая проаритмии. Соталол, дизопирамид и хинидин могли увеличивать смертность. Возможный положительный эффект на риск развития инсультов, тромбоэмболий и СН не продемонстрирован.

Антиаритмические препараты

Пропафенон

Пропафенон – ААП IC класса. Удлиняет время проведения по синоатриальному узлу и предсердиям. При применении пропафенона происходят удлинение интервала PQ и расширение комплекса QRS. За счет β-АБ свойств препарат урежает ЧСС. Если на фоне лечения отмечено расширение комплекса QRS более чем на 25% либо удлинение интервала PQ более чем на 50% по сравнению с исходными значениями, необходимо уменьшить дозировку или отменить препарат. Действие пропафенона начинается через 1 ч после приема внутрь, достигает максимума через 2–3 ч и длится 8–12 ч. Препарат назначается после еды. Противопоказан пациентам с ВОПС.

Для купирования пароксизма ФП пропафенон назначается внутрь в дозировке 450–600 мг. Обычно синусовый ритм восстанавливается в течение 2–6 ч. Внутривенно вводится в дозе 140 мг (2 мг/кг) в течение 10 мин болюсно или разводится 5% раствором глюкозы. Если синусовый ритм

Таблица 2. Результаты исследования ПРОСТОР
Table 2. The results of PROSTOR trial

Причина госпитализации	Пропанорм® (n=203)				Кордарон® (n=101)			
	исходно		12 мес		исходно		12 мес	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сердечно-сосудистые события	167	82,3	84	41,4	87	86,1	40	39,6
Госпитализация по поводу пароксизмов ФП	198	97,5	59	29,1	83	82,2	26	25,7
Декомпенсация ХСН	46	22,7	17	8,4	35	34,7	8	7,9
Декомпенсация АГ	114	56,2	7	3,4	49	48,3	4	3,96
Декомпенсация ИБС	7	31,8	1	4,5	12	35,3	2	5,9

не восстановился, через 1,5–2 ч возможно повторное назначение пропафенона в прежней дозировке. Внутривенное введение препарата позволяет получить более быстрый результат в сравнении с приемом пероральной формы. Синусовый ритм восстанавливается, как правило, в течение от 30 до 120 мин. Первое использование препарата должно быть под контролем врача.

Пропафенон имеет значительную доказательную базу, полученную в том числе и в России, которая свидетельствует о высокой эффективности и безопасности препарата. Важные данные по применению пропафенона получены в российском исследовании ПРОМЕТЕЙ [11], которое также подтвердило высокую эффективность и безопасность при купировании пароксизмов ФП. Прием 600 мг пропафенона (Пропанорм®) привел к купированию пароксизмов ФП у 83,5% больных. При этом время до восстановления синусового ритма составило 220 ± 60 мин при продолжительности пароксизма на момент приема препарата 22 ± 12 ч. Наличие двух форм пропафенона (Пропанорм®) – пероральной и внутривенной – дает возможность применять препарат как самостоятельно пациентом («таблетка в кармане»), так и врачами амбулаторного, стационарного звена, бригад СМП.

По данным целого ряда плацебо-контролируемых исследований однократный пероральный прием 450–600 мг пропафенона является эффективным и безопасным при купировании пароксизма ФП. В исследовании G. Boriani и соавт. [12] эффективность перорального приема пропафенона для купирования пароксизма ФП составила 76%. Препарат также продемонстрировал высокий профиль безопасности. Эти данные подтверждены и в исследовании A. Сарусси и соавт. [13] и T. Meinertz и соавт. [14]. В метаанализе I. Khan [15] показана эффективность однократного перорального приема пропафенона в дозе 600 мг, она составила 56–83% и зависела от длительности пароксизма ФП. Внутривенная форма пропафенона действовала быстрее – в течение первых 2 ч после введения, а в дальнейшем результаты лечения пероральной и внутривенной форм существенно не различались. В метаанализе V. De-негг и соавт. [16] сравнивался антиаритмический эффект пероральных форм амиодарона, соталолола и пропафенона при купировании пароксизмов ФП. Продemonстрировано преимущество в скорости восстановлении синусового ритма в течение первых 4 ч при применении 600 мг пропафенона. В исследовании D. Antonelli и соавт. [17] изучался оптимальный режим перорального приема пропафенона для восстановления синусового ритма. Пациенты были рандомизированы в 3 группы, получавшие различные дозы пропафенона (перорально 150, 300 и 600 мг). Наиболее эффективной стала дозировка препарата 600 мг – через 8 ч синусовый ритм восстановился у 77% пациентов. Применение внутривенной формы препарата (Пропанорм®) бригадами СМП для купирования пароксизма ФП показало, что уже через 1 ч после введения восстановление синусового ритма наблюдается у 73% больных [18].

Пропафенон рекомендован действующими клиническими рекомендациями и для плановой ААТ, в частности для

профилактики рецидивов ФП у пациентов без ВОПС [19–21]. Начальная доза составляет 150 мг 3 раза в сутки. Возможно ее увеличение до 300 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза препарата составляет 900 мг. После начала лечения (или увеличения дозы пропафенона) необходимо оценить на электрокардиографии (ЭКГ) интервалы PQ, QRS. В случае их клинически значимого удлинения необходимо уменьшить дозу или отменить препарат. Пропафенон существенно не удлиняет интервала QT. Комбинация с β-АБ или верапамилом повышает безопасность лечения, однако необходимо не допускать выраженной брадикардии (менее 50 уд/мин).

Высокие эффективность и безопасность пропафенона при плановой ААТ ФП показаны в исследованиях F. Bellandi и соавт. [22], T. Meinertz и соавт. [14], а также в российском исследовании ПРОСТОР [23], в котором приняли участие 110 пациентов (средний возраст $57 \pm 3,3$ года) с пароксизмальной или персистирующей ФП и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ $\geq 50\%$), артериальной гипертензией (АГ), стенокардией напряжения I–III функционального класса (ФК), ХСН I–III ФК по NYHA. Критериями исключения являлись острый коронарный синдром, перенесенный ИМ, ХСН IV ФК, ФВ ЛЖ $< 50\%$ и заболевания (кроме ИБС и АГ), ставшие причиной ФП, – ревматизм, пороки сердца, кардиомиопатии и т.д. Проводилась плановая терапия пропафеноном (Пропанорм®) или амиодароном (Кордарон®) для профилактики пароксизмов ФП. Частота удержания синусового ритма в течение 12 мес составила 55,7% для пропафенона и 56,4% для амиодарона. Частота госпитализаций как по поводу пароксизмов ФП, так и по поводу декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний между группами пациентов, принимающих пропафенон и амиодарон, не различалась, но была достоверно ниже, чем до лечения (табл. 2). Общая частота нежелательных явлений при приеме пропафенона составила 1,97% (только брадикардия), а при приеме амиодарона – 33,7% (гипо- и гипертиреоз, фотодерматоз, повышение трансаминаз, удлинение интервала QT).

Соталол

Соталол представляет собой неселективный β-АБ, действующий как на β₁-, так и β₂-адренорецепторы. Препарат увеличивает длительность эффективных рефрактерных периодов в предсердных, желудочковых и дополнительных путях проведения импульса, что сопровождается удлинением интервалов PQ, QT, уширением комплекса QRS на ЭКГ, а также урежением ЧСС. Дополнительно соталол оказывает гипотензивное действие. Максимальный эффект на фоне приема препарата развивается в течение 2–3 дней.

Противопоказания для приема соталолола такие же, как и для β-АБ. Кроме того, применение препарата противопоказано при ВОПС. Начальная доза должна составлять не менее 160 мг в день, принимается за 1–2 ч до еды. При меньшей дозировке соталол проявляет только свойства β-АБ, а дополнительные свойства ААП III класса отсутствуют. При необходимости возможно увеличение суточ-

ной дозы до 160 мг 2 раза. Препарат неэффективен при купировании ФП и применяется только для плановой терапии. Исследования по совместному применению соталолола с ААП I класса не проводились, и такая комбинация отсутствует в действующих рекомендациях. Широко применяемая в российской практике комбинация соталолола с лаптаконитином не имеет необходимой доказательной базы, и ее безопасность неизвестна.

В исследовании PAFAC изучалась эффективность удержания синусового ритма в течение года у пациентов с ФП после кардиоверсии [24]. Сравнивались соталол, хинидин в сочетании с верапамилом и плацебо. С помощью теле-ЭКГ хотя бы один рецидив ФП зарегистрирован у 83% пациентов, получавших плацебо, 67% при приеме соталолола и 65% при лечении хинидином в сочетании с верапамилом. Повторные эпизоды ФП отмечены у 77% пациентов группы плацебо, 49% – соталолола и 38% – хинидина и верапамила. Таким образом, ААТ достоверно превзошла плацебо, а комбинация хинидина и верапамила эффективнее соталолола.

В исследовании V. Kuhlkamp и соавт. [25] также показана эффективность соталолола у пациентов с пароксизмами трепетания и фибрилляции желудочков (ФЖ) в сравнении с плацебо. Удлинение интервала QT при приеме соталолола носит дозозависимый характер и статистически значимо повышает риск развития фатальных желудочковых нарушений сердечного ритма. По данным A. Waldo и соавт. [26], препарат у пациентов с СН, перенесенным ИМ и желудочковыми нарушениями сердечного ритма, с одной стороны, снижал частоту аритмий, а с другой – приводил к повышению риска смерти. Отмеченный Кокрановский обзор C. Lafuente-Lafuente и соавт. [10] по эффективности и безопасности плановой ААТ у пациентов с ФП показал вероятность возможного увеличения риска смерти при терапии соталолом. Таким образом, купирование аритмии само по себе не снижает, а может даже повышать риск смерти у отдельных категорий пациентов.

Лаптаконитина гидробромид (Аллапинин®)

Лаптаконитина гидробромид – ААП IC класса, алкалоид, получаемый из дикорастущего многолетнего растения аконита белоустого. Препарат вызывает удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS, не влияет на продолжительность интервала QT, не угнетает автоматизм синусового узла – не урежает ЧСС, не вызывает отрицательного инотропного и гипотензивного эффекта. При появлении синусовой тахикардии на фоне приема препарата показано дополнительное назначение β-АБ.

При приеме внутрь эффект развивается через 40–60 мин, достигает максимума через 80 мин и продолжается около 8 ч. Назначается в дозировке 25 мг каждые 8 ч, при отсутствии терапевтического эффекта – по 25 мг каждые 6 ч. Возможен увеличение разовой дозы до 50 мг (2 таблетки) каждые 6–8 ч. В соответствии с инструкцией к препарату максимальная суточная доза составляет 300 мг (12 таблеток). Однако лаптаконитин имеет малую широту терапевтического действия, вследствие чего возможно развитие тяжелой интоксикации. С нашей точки зрения, не следует превышать суточную дозу 150 мг (6 таблеток), так как это может быть небезопасно. Препарат применяется только для лечения пациентов без ВОПС. На фоне приема препарата достаточно часто развиваются выраженные побочные эффекты со стороны центральной нервной системы: частые головокружения, головная боль, атаксия, диплопия, которые значительно ограничивают его применение.

Следует особо отметить, что плацебо-контролируемых исследований с препаратом не проводилось, и данные о его эффективности и безопасности сильно ограничены. Лаптаконитин зарегистрирован только в странах бывшего СССР, поэтому упоминания о нем отсутствуют в международных рекомендациях, обзорах и метаанализах. Таким

образом, отсутствие доказательной базы не позволяет в должной мере прогнозировать безопасность препарата в различных клинических ситуациях, что делает его препаратом резерва, который назначают пациентам с невысоким пульсом или неэффективностью пропафенона или соталолола. Как было указано, совместное применение лаптаконитина и соталолола не рекомендуется из-за отсутствия доказательной базы безопасности такой комбинации. Совместное использование с β-АБ повышает безопасность лечения, однако необходим строгий контроль ЧСС для предотвращения развития брадикардии (ЧСС < 50 в минуту). Официальная инструкция к препарату отличается большой лаконичностью, что также затрудняет принятие решения о возможном назначении препарата у отдельных групп пациентов.

Амиодарон

Амиодарон относится к III классу ААП, имеет дополнительные α- и β-адреноблокирующие свойства. Каждая доза амиодарона (200 мг) содержит 75 мг йода. Препарат урежает ЧСС, замедляет синоатриальную, предсердную и атриовентрикулярную (АВ) проводимость, что приводит к удлинению интервала PQ, QT, уширению комплекса QRS на ЭКГ. Допустимое удлинение интервала QT – не более 500 мс или не более чем на 25% от исходной величины. Амиодарон не оказывает отрицательного инотропного действия.

Для купирования ФП препарат вводится внутривенно в дозе 300 мг в течение 15–20 мин. Далее – в виде внутривенной инфузии только в 5% растворе глюкозы в дозе 360 мг за 6 ч, затем 540 мг за 18 ч. Рекомендованная суточная доза составляет 1200 мг. Максимальный эффект развивается через 12–24 ч, поэтому применение препарата для купирования ФП на догоспитальном этапе нецелесообразно. Предпочтительно введение через центральный катетер из-за высокого риска развития флебитов, что отражено в инструкции к препарату. При инфузии Кордарона более 1 ч через периферическую вену концентрация препарата не должна превышать 2 мг/мл (инструкция Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, Food and Drug Administration – FDA) [27]. Необходимо помнить, что при инфузии амиодарона нельзя вводить через тот же катетер целый ряд препаратов. Начальная пероральная доза, разделенная на несколько приемов, составляет от 600 до 800 мг/сут до достижения общей суммарной дозы 10–12 г. Затем переходят на поддерживающую дозу, обычно 200 мг (100–400 мг) 1 раз в сутки. После отмены длительность действия варьирует от нескольких недель до месяцев, препарат определяется в плазме крови до 9 мес.

Терапевтические эффекты развиваются в среднем через неделю после начала приема препарата. Накапливается в хорошо перфузируемых органах (печень, легкие и селезенка) и депонируется в жировой ткани. Применение «нагрузочных» доз направлено на более быстрое достижение терапевтического действия. Основной путь выделения – через желчь, так как препарат имеет низкий плазменный клиренс с незначительной почечной экскрецией. Применение амиодарона разрешается при выраженной систолической СН с ФВ ЛЖ < 40%. Однако в настоящее время остаются сомнения в безопасности длительной терапии препаратом у больных с СН III–IV ФК по NYHA. Длительное плановое применение амиодарона может приводить к развитию большого количества серьезных угрожающих жизни внесердечных осложнений. Перед началом лечения необходимо исключить гипокалиемию, дисфункции щитовидной железы, заболевания легких, а также провести консультацию окулиста. Гипокалиемию должна быть скорректирована до начала лечения. На фоне приема препарата требуется контроль активности «печеночных» трансаминаз и других показателей функции печени, тиреотроп-

Таблица 3. Результаты исследований EMIAT и CAMIAT с амиодароном [28, 29]
Table 3. Results of EMIAT and CAMIAT trials with amiodarone [28, 29]

	Плацебо		Амиодарон		<i>P</i>	95% доверительный интервал
	число пациентов	количество смертей	число пациентов	количество смертей		
EMIAT	743	102	743	103	0,96	0,76–1,31
CAMIAT	596	68	606	57	0,129	16,1–42,6

Таблица 4. Изменения ЧСС, АД и ЭКГ при применении ААП: официальные инструкции к препаратам, инструкции FDA (RxList)
Table 4. Changes in heart rate, blood pressure and ECG in the use of AAD: official drug instructions, FDA instructions (RxList)

	ЧСС	АД	<i>PQ</i>	<i>QRS</i>	<i>QT</i>
Пропафенон	Урежает	Может снижать	+	+	0 (+)
Лапаконитин	Не влияет	Не влияет	+	+	0 (+)
Соталол	Урежает	Снижает	+	+	+
Амиодарон	Урежает	Не влияет	+	+	+

Примечание. + – удлиняет интервал, 0 – отсутствие влияния, 0 (+) – возможно клинически незначимое удлинение интервала *QT* за счет расширения комплекса *QRS*.

Таблица 5. Основные клинические характеристики ААП: официальные инструкции к препаратам, инструкции FDA (RxList)
Table 5. The main clinical characteristics of AAD: official drug instructions, FDA instructions (RxList)

	Средняя суточная доза	Показания для отмены препарата	Сроки ЭКГ-контроля	Особенности препарата
Пропафенон	150 мг 3 раза	Увеличение ширины комплекса <i>QRS</i> >25% от исходного, удлинение интервала <i>PQ</i> более чем на 50% от исходного	Исходная, через 1 и 2–3 дня	Нельзя применять при ВОПС. Является препаратом выбора при умеренной ГЛЖ (14 мм или меньше). Возможно применение при стабильной ИБС. Комбинация с β-АБ или верапамилом/дилтиаземом снижает риск проаритмий
	300 мг 2 раза			
Лапаконитин (Аллапинин®)	150 мг 3–4 раза	Нет данных в инструкции (удлиняет <i>PQ</i> и <i>QRS</i>)	Нет данных	Нельзя применять при ВОПС (детальные данные в инструкции к препарату отсутствуют)
Соталол	80–160 мг 2 раза	Удлинение <i>QT</i> >500 мс, увеличение <i>QT</i> более чем на 60 мс после начала терапии	Исходная, через 1 и 2–3 дня	Нельзя применять при ВОПС. Возможно применение при умеренной ГЛЖ (14 мм или меньше), ХСН с сохраненной ФВ, удлинении интервала <i>QT</i> , клиренсе креатинина менее 50 мл/мин
Амиодарон	200 мг 1 раз	Удлинение <i>QT</i> >500 мс	Исходная, через 1 и 4 нед	Возможно применение у пациентов с ВОПС. В связи с целым рядом тяжелых внесердечных осложнений является препаратом резерва. Требуется тщательного наблюдения за пациентами для своевременного выявления осложнений.

ного гормона (в том числе и в течение нескольких месяцев после его отмены), проведение рентгенологического исследования легких и функциональных легочных проб каждые 6 мес.

При появлении одышки или кашля необходимо неотложное исследование функции внешнего дыхания, проведение рентгена грудной клетки, а при необходимости компьютерной томографии легких для исключения амиодароновых инфильтратов легких и бронхообструктивного синдрома. При ухудшении зрения требуется исключение поражения зрительного нерва. Препарат часто вызывает тошноту, что может существенно ухудшать качество жизни пациентов. При приеме амиодарона нельзя находиться на солнце из-за повышения фоточувствительности.

С учетом значительного числа побочных эффектов плановая терапия амиодароном возможна только у пациентов, у которых применение всех других ААП противопоказано или неэффективно, а ожидаемый положительный эффект от назначения превышает возможный риск побочных эффектов. Основным показанием для назначения амиодарона являются угрожающие жизни желудочковые аритмии, что подтверждено рекомендациями FDA [27]. Широко применяемая практика купирования пароксизма ФП амиодароном с дальнейшим плановым назначением препарата является недопустимой и должна быть прекращена.

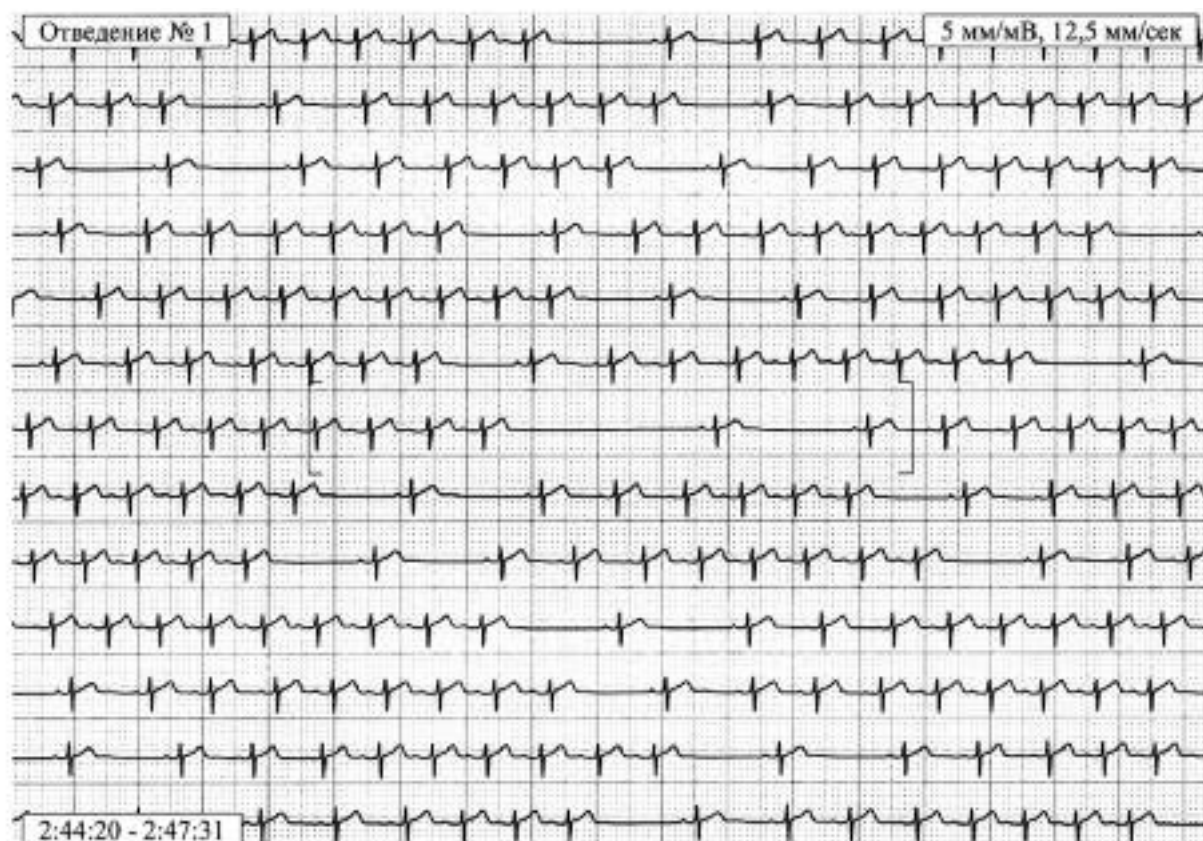
Амиодарон изучался в целом ряде мультицентровых двойных плацебо-контролируемых исследований. В исследовании

EMIAT (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial) [28] 1486 пациентов с желудочковыми нарушениями сердечного ритма и ФВ ЛЖ<40% в период с 5 по 21-й день после перенесенного ИМ получали фиксированную дозу амиодарона 200 мг/сут или плацебо. Среднее время наблюдения составило 21 мес. Разницы в смертности в группах амиодарона и плацебо не получено (103 смерти в группе амиодарона, 102 – в группе плацебо). В исследовании CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) [29] 1202 человека с желудочковой экстрасистолой (ЭС) 10 в час или больше либо хотя бы одним пароксизмом желудочковой тахикардии – ЖТ (3 комплекса или более) на 6–45-й день после перенесенного ИМ начинали получать нагрузочную дозу амиодарона в течение 2 нед (10 мг/кг в сутки, средняя дозировка составила 776 г), затем 300–400 мг/сут в течение 3,5 мес, затем по 200 мг 5–7 дней в неделю еще 16 мес. В группе амиодарона зарегистрированы достоверно меньшее количество аритмий и большее число побочных эффектов (гипо- и гипертиреоз, неврологические нарушения, нарушение функции печени, пульмонологические нарушения, кожные проблемы и т.д.). Лечение амиодароном не привело к достоверному снижению общей смертности (табл. 3). Исследование SCD-HeFT (The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) показало отсутствие влияния амиодарона на выживаемость пациентов с ХСН и ФВ≤35% [30]. Аналогичные результаты получены в метаанализе, включившем 8522 пациента с перенесенным в ИМ и ХСН [31].

Таблица 6. Побочные эффекты, осложнения, лекарственные взаимодействия и особенности применения ААП: официальные инструкции к препаратам, инструкции FDA (RxList)
Table 6. Side effects, complications, drug interactions and features of the use of AAD: official drug instructions, FDA instructions (RxList)

Побочные эффекты и осложнения	Лекарственное взаимодействие	Особенности применения
<i>Амиодарон</i>		
Гиперчувствительный и альвеолярный пневмонит, эозинофильная пневмония (2–7%) Проаритмии: ЖТ и ФЖ 2–5% Гипотиреоз 2–10%, гипертиреоз 2% Повышение риска рака щитовидной железы СН 3% Брадикардия Гепатотоксичность, печеночная недостаточность, повышение риска рака желчевыводящих путей, повышение трансаминаз Нарушение зрения: неврит или неврит зрительного нерва, микроотложения на роговице 10% Фоточувствительность 10%. Пигментация кожи Снижение потенции Гастроэнтерологические осложнения: тошнота, рвота, боли в животе, анорексия – 25% Неврологические осложнения: периферическая невропатия, головокружение, нарушение координации, тремор 20–40% Беременные и кормящие: токсическое действие на плод, попадает в грудное молоко	Хинолоны, макролиды, ААП I и III класса, удлинение интервала QT, повышение риска Torsades de pointes Дигоксин, β-АБ, верапамил и дилтиазем, клонидин, брадикардия, ухудшение АВ-проводимости, повышение риска остановки сердца Варфарин – увеличение протромбинового времени на 100% через 3–4 дня совместного применения Клопидогрел – подавление антитромбоцитарного эффекта Дабигатран – увеличение концентрации	Внутривенное введение только в 5% растворе глюкозы. Предпочтительнее инфузия через центральный катетер из-за высокого риска флебитов При инфузии Кордарона более 1 ч через периферическую вену концентрация не должна превышать 2 мг/мл, если не используется центральный венозный катетер Не разрешается введение аминофиллина, цефалоспоринов, гепарина, раствора бикарбоната натрия через один катетер с амиодароном
<i>Соталол</i>		
Бронхоспазм Гипотония Синусовая брадикардия АВ-блокада, удлинение интервала QT, ЖТ Torsades de pointes Депрессия Нарушение сексуальной функции Головокружение, головная боль Тошнота Слабость, утомляемость Одышка	Дигоксин – брадикардия, нарушение АВ-проводимости, повышение риска проаритмий Блокаторы кальциевых каналов, клонидин – гипотония Ограниченный опыт применения с ААП IV и IC классов – возможно увеличение риска проаритмий Не рекомендовано совместное применение с ААП IA и III классов Не изучалось совместное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT (хинолоны, макролиды, трициклические антидепрессанты и т.д.)	Внутрь за 1–2 ч до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости Одновременный прием пищи (особенно молочные продукты) уменьшает всасывание препарата Суточная дозировка 160–320 мг/сут, разделенная на 2–3 приема Некоторым пациентам с угрожающей жизни рефрактерной желудочковой аритмией возможно увеличение дозы максимально 480–640 мг соталола, разделенной на 2 или 3 приема. Однако такие дозировки можно применять только в тех случаях, когда потенциальная польза перевешивает риск развития побочных эффектов, особенно проаритмогенного действия У пациентов с нарушением функции почек имеется риск развития кумуляции, поэтому дозу препарата следует уменьшить
<i>Лаптаконитина гидробромид (Аллапинин®)</i>		
Головокружение, головная боль, ощущение тяжести в голове Гиперемия кожных покровов, атаксия Диплопия Нарушения внутрижелудочковой и АВ-проводимости Синусовая тахикардия, аритмогенное действие. Изменения на ЭКГ: удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS	Индукторы микросомальных ферментов печени снижают эффективность, повышают риск развития токсических эффектов ААП других классов повышают риск аритмогенного действия Недеполяризующие миорелаксанты, усиление эффекта	Перед приемом таблетки желательно измельчить. Препарат принимают за 30 мин до еды, запивая теплой водой, по 1 таблетке 3 раза в день после еды, при отсутствии терапевтического эффекта – по 2 таблетки 3–4 раза в день. Высшая разовая доза – 0,15 г, суточная – 0,3 г. Начало действия после разового приема – через 40–60 мин, общая продолжительность действия – свыше 8 ч При тяжелой хронической почечной недостаточности требуется снижение дозы препарата При головной боли, головокружении, диплопии следует уменьшить дозу препарата При появлении синусовой тахикардии на фоне длительного приема препарата показаны β-АБ (малые дозировки)
<i>Пропафенон</i>		
Металлический привкус Головокружение Синусовая брадикардия АВ-блокада Нарушение внутрижелудочковой проводимости Тошнота, рвота Запоры	Амиодарон, совместное применение не рекомендуется (риск ЖТ, нарушения проводимости) Дигоксин, совместное применение увеличивает концентрацию дигоксина на 60–270% Варфарин, совместное применение увеличивает концентрацию пропафенона в плазме на 39%, удлиняется протромбиновое время, требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения β-АБ, возможно увеличение концентрации, совместное назначение не приводит к увеличению частоты побочных эффектов Рифампицин, снижает концентрация пропафенона на 50–70% Флуоксетин, увеличивается концентрация на 50% Циметидин, увеличивается концентрация в плазме на 20% Орлистат, совместное применение не рекомендуется (риск судорог, АВ-блокады, шока)	<i>Перорально</i> По 150 мг каждые 8 ч, возможно увеличение дозы до 225 каждые 8 ч или 300 мг 2–3 раза в сутки. Максимальная суточная доза 900 мг При нарушении функции печени возможна кумуляция, используются дозы, составляющие 20–30% от обычной При нарушении функции почек (выраженное снижение креатинина) начальная доза – 50% от исходной <i>Внутривенно</i> 140 мг (2 мг/кг) болюсно или на 5% растворе глюкозы в течение 10 мин, возможно повторное введение через 90–120 мин, максимальная суточная доза – 560 мг

Появление остановок синусового узла на фоне ААТ.
Occurrence of sinus arrest at the use of AAT.



Подробные характеристики ААП представлены в табл. 4–6.

Безопасность ААТ

После назначения ААП необходим ЭКГ-контроль для оценки интервалов PQ, QRS и QT. При появлении АВ-блокады, блокады ножек пучка Гиса или удлинения интервала QT (более 500 мс или более чем на 25% от исходного) необходима отмена ААП.

Кроме того, назначения ААТ требует проведения суточного мониторинга ЭКГ для исключения эпизодов АВ- и синоатриальной блокад и остановок синусового узла. Появление остановок синусового узла на фоне ААТ представлено на рисунке.

Практический подход к выбору ААП

При принятии решения о проведении ААТ необходимо четко определить цель лечения: снижение риска смерти и угрожающих жизни сердечно-сосудистых осложнений или только улучшение качества жизни пациента. Контроль ритма при большинстве аритмий (ЭС, пароксизмальные наджелудочковые нарушения сердечного ритма) не оказывает существенного влияния на смертность и развитие сердечно-сосудистых осложнений, а у отдельных категорий пациентов даже может увеличивать риск смерти. Поэтому ключевым вопросом ААТ является безопасность терапии. Для уменьшения побочных эффектов ААТ целесообразно выбирать минимально возможную длительность лечения. Если заболевания сердца отсутствуют, возможно применение любого ААП с учетом безопасности и противопоказаний.

При ЭС ключевым является лечение заболеваний, вызвавших нарушение сердечного ритма. Назначение ААП возможно только при частой и тяжелопереносимой ЭС. В настоящее время не существует рекомендаций, регламенти-

рующих, при какой частоте ЭС назначение ААП становится необходимым. ААП должны назначаться в минимально эффективных дозах на минимально возможное время. Эффективными в этой клинической ситуации могут быть β -АБ и малые дозы седативных препаратов. Соталол, широко назначаемый таким пациентам в дозе до 160 мг/сут, применяться не должен, так как не имеет преимуществ перед другими β -АБ. Активная ААТ может ухудшать прогноз. При частой тягостно переносимой желудочковой монотопной ЭС следует рассмотреть возможность проведения радиочастотной абляции.

У пациентов со стабильным течением ИБС препаратами 1-й линии являются β -АБ, а при их неэффективности соталол. С учетом данных российского исследования ПРОСТОР вследствие наличия β -адреноблокирующих свойств препарата возможно применение пропафенона у пациентов со стабильным течением ИБС, что нашло отражение в российских рекомендациях по лечению коморбидных пациентов [32]. У больных с умеренной ГЛЖ не больше 14 мм препаратами выбора являются β -АБ, а при неэффективности – пропафенон.

У пациентов с ВОПС возможно применение только β -АБ и амиодарона. К ВОПС применительно к ААТ относят: нестабильное течение ИБС, постинфарктный кардиосклероз, выраженную ГЛЖ >14 мм, снижение ФВ ЛЖ <40%, декомпенсацию ХСН.

Необходимо помнить, что описанные состояния должны быть объективизированы при обследовании, например, упоминания о перенесенном когда-то ИМ без соответствующего подтверждения на ЭКГ, эхокардиографии, стресс-эхокардиографии, сцинтиграфии миокарда и т.д. При отсутствии данных, подтверждающих рубцовые изменения миокарда, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, выраженную ГЛЖ и систолическую дисфункцию ЛЖ с ФВ <40%, возможно более широкое приме-

нение ААП, особенно пропafenона, обладающего дополнительными β -адреноблокирующими свойствами.

При купировании пароксизма ФП у пациентов с осложненным течением или наличием ВОПС методом выбора является электрическая кардиоверсия. У этой категории пациентов необходимо рассмотреть тактику сохранения ФП и проведения пульсурежающей терапии. У больных без ВОПС применение пропafenона является практически безальтернативным из-за солидной доказательной базы, подтверждающей высокий уровень эффективности и безопасности. Наличие 2 форм введения (пероральной и внутривенной) дает возможность использовать препарат самостоятельно пациентом («таблетка в кармане»), врачами амбулаторного звена, стационара и СМП. Внутривенное введение препарата позволяет получить более быстрый результат в сравнении с пероральной формой. При неэффективности пропafenона методом выбора является электрическая кардиоверсия или амиодарон. Однако необходимо учитывать отсроченный антиаритмический эффект амиодарона.

При проведении плановой ААТ ФП препаратом выбора является пропafenон у пациентов без брадикардии и лаппаконитин при ЧСС 50–60 в минуту. Для уменьшения риска проаритмий возможна комбинация этих препаратов с β -АБ или верапамилом/дилтиаземом под контролем ЧСС для предотвращения развития брадикардии. С учетом малой доказательной базы клинические эффекты при лечении лаппаконитином могут быть непредсказуемыми. Соталол – препарат выбора у пациентов с ИБС. В российских клинических рекомендациях «Коморбидная патология в клинической практике» разрешается применение пропafenона у пациентов со стабильной ИБС без ИМ в анамнезе и сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ $\geq$ 50%) [32]. Типичной ошибкой считается плановое назначение амиодарона после купирования ФП этим препаратом. Амиодарон обладает целым рядом тяжелых внесердечных осложнений и должен быть препаратом резерва и назначаться на ограниченное время в минимально эффективной дозе (100–200 мг/сут), прежде всего у пациентов с ВОПС или готовящихся к хирургическому лечению аритмии. При угрожающей жизни ЖТ или ФЖ методом лечения является имплантация кардиовертера-дефибриллятора. На время ожидания назначается амиодарон, в том числе в сочетании с β -АБ, хотя его эффективность в этой ситуации невелика.

В настоящее время практикующему врачу для лечения аритмий достаточно всего несколько ААП, каждый из ко-

торых имеет свои особенности в использовании. Строгое соблюдение инструкций к применению препаратов и действующих клинических рекомендаций является залогом безопасности и эффективности ААТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Vaughan Williams EM. J Clin Pharmacol 1984; 24: 129–47.
2. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 1989; 321: 406–12.
3. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL et al. AFFIRM Investigators The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (7): 1201–8.
4. Van Gelder I, Hagens V, Kingma J et al. Rate control versus electrical cardioversion for atrial fibrillation. A randomised comparison of two treatment strategies concerning morbidity, mortality, quality of life and cost-benefit – the RACE study design. Neth Heart J 2002; 10 (3): 118–22, 123–4.
5. Hohnloser S, Kuck K, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. Lancet 2000; 356 (9244): 1789–94.
6. Carlsson J, Miketic S, Windeler J et al. STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. J Am Coll Cardiol 2003; 41 (10): 1690–6.
7. Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2667–77.
8. Alboni P, Botto G, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill in pocket" approach. N Engl J Med 2004; 351: 2384–91.
9. Сыров А.В., Поздняков Ю.М. Антиаритмическая терапия фибрилляции предсердий. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2016; 3: 59–67. [Syrov A.V., Pozdnyakov Yu.M. Antiaritmic therapy of atrial fibrillation. Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2016; 3: 59–67 (in Russian).]
10. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero M, Bergmann J, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: CD005049.
11. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Вертлужский А.В. и др. Пропafenон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4 (4): 66–9. [Fomina I.G., Tarzimanova A.I., Vertluzhskii A.V. et al. Propafenon pri vosstanovlenii sinusovogo ritma u bol'nykh s persistiruyushchei formoi fibrillatsii predserdii. "PROMETEY" – otkrytoe, multitsentrovoye, pilotnoye issledovanie v Rossiiskoi Federatsii. Kardiiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika. 2005; 4 (4): 66–9 (in Russian).]

12. Boriani G, Capucci A, Lenzi T et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. *Chest* 1995; 108: 355–8.
13. Capucci A, Villiani G, Aschieri D. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo – controlled multicentred study. *Int J Cardiol* 1999; 68: 187–96.
14. Meinertz T, Lip G, Lombardi F et al. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rhythm/Rhythm Control Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study). *Am J Cardiol* 2002; 90 (12): 1300–6.
15. Khan I. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (2): 542–7.
16. Deneer V, Borgh M, Kingma J et al. Oral antiarrhythmic drugs in converting recent onset atrial fibrillation. *Pharm World Sci* 2004; 26 (2): 66–78.
17. Antonelli D, Darawsha A, Rimbrot S et al. Propafenone dose for emergency room conversion of paroxysmal atrial fibrillation. *Harefuah* 1999; 136 (11): 857–9.
18. Лукьянова И.Ю., Кузнецов А.В., Комарницкий В.М., Козырева А.Г. Изучение эффективности и безопасности препаратов для медикаментозной кардиоверсии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе. *Скорая медицинская помощь*. 2017; 4: 43–7.
[Luk'yanova I.Yu., Kuznetsov A.V., Komarnitskii V.M., Kozyreva A.G. Izuchenie effektivnosti i bezopasnosti preparatov dlia medikamentoznoi kardioversii u bol'nykh s paroksizmal'noi formoi fibrillatsii predserdii na dogospital'nom etape. *Skoraia meditsinskaia pomoshch'*. 2017; 4: 43–7 (in Russian).]
19. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society.
20. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ), 2017. [Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Klinicheskie rekomendatsii Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva spetsialistov po klinicheskoi elektrofiziologii, aritmologii i elektrokardiotstimulatsii (VNOA) v sotrudnichestve s Rossiiskim kardiologicheskim obshchestvom (RKO) i Assotsiatsiei serdechno-sosudistyykh khirurgov Rossii (ASSKh), 2017 (in Russian).]
21. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).
22. Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 88 (6): 640–5.
23. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М. и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Многоцентровое открытое рандомизированное, проспективное, сравнительное исследование ПРОСТОП. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 4: 56–72.
[Miller O.N., Starichkov S.A., Pozdnyakov Yu.M. et al. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniia propafenona (Propanorma®) i amiodarona (Kordarona®) u bol'nykh s fibrillatsiei predserdii na fone AG, IBS i KhSN s sokhranenoii sistolicheskoi funktsiei LZH. Mnogotsentrovoye otkrytoe randomizirovannoye, prospektivnoye, sravnitel'noye issledovanie PROSTOR. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2010; 4: 56–72 (in Russian).]
24. Fetsch T, Bauer P, Engberding R et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385–94.
25. Kuhlkamp V, Mewis C, Mermi J et al. Suppression of sustained ventricular tachyarrhythmias: a comparison of d,l-sotalol with no antiarrhythmic drug treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 46–52.
26. Waldo A, Camm A, de Ruyter H et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet* 1996; 348: 7–12.
27. RxList, amiodarone.
28. Julian DG, Camm AJ, Frangin G et al., for the European Myocardial Infarction Amiodarone Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667–74.
29. Cairns J, Connolly S, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349 (9053): 675–82.
30. Bardy G, Lee K, Mark D et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 20: 352 (3): 225–37.
31. Piccini J, Berger J, O'Connor C. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 1245–53.
32. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66.
[Komorbidnaia patologiya v klinicheskoy praktike. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika. 2019; 18 (1): 5–66 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дощичин Владимир Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. E-mail: vlad.dos@mail.ru

Сыров Андрей Валентинович – канд. мед. наук, ассистент каф. общей врачебной практики медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; зав. кардиологическим отделением ГБУЗ КДЦ №6. E-mail: syrman2002_1@yahoo.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2536-5781>

Павлова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ

Vladimir L. Doshchitsin – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. E-mail: vlad.dos@mail.ru

Andrei V. Syrov – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia, Consulting and diagnostic center №6. E-mail: syrman2002_1@yahoo.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2536-5781>

Tat'iana V. Pavlova – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019

Влияние отдельных групп лекарственных препаратов на риск удлинения интервала QT_c

О.Д. Остроумова^{✉1,2}, И.В. Голобородова¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

Удлинение интервала QT_c ассоциировано с повышенным риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (в том числе полиморфной желудочковой тахикардии, называемой также тахикардией типа «пируэт») и внезапной сердечной смерти. При этом одной из наиболее часто встречающихся причин развития приобретенного удлинения интервала QT_c является воздействие тех или иных лекарственных средств. К настоящему времени практически все существующие фармакологические группы имеют представителей, обладающих QT -удлиняющим эффектом, реализация которого, особенно при сочетании с так называемыми факторами риска удлинения QT_c (модифицируемыми: брадикардия, нарушения электролитного обмена, лекарственные взаимодействия, передозировка QT -удлиняющих лекарственных средств – и немодифицируемыми: женский пол, старший возраст, наследственная обусловленность, наличие структурной патологии сердца, заболевания печени и/или почек), приводит к развитию клинически значимых проявлений и осложнений, сопутствующих удлинению интервала QT_c , в том числе фатальных. Наиболее выраженным QT -удлиняющим эффектом обладают представители групп антиаритмиков (IA, IC и III класса), антипсихотиков, антидепрессантов, антибиотиков (макролиды и фторхинолоны), антигистаминных средств, противоопухолевых и противогрибковых препаратов, прокинетики, гиполипидемических средств и диуретиков, исключая калийсберегающие. Осведомленность и адекватная оценка потенциальной QT -удлиняющей способности препарата, назначаемого пациенту, мониторинг и коррекция факторов, определяющих и повышающих риск лекарственно-обусловленного удлинения интервала QT , мониторинг электрокардиограммы, а также полная отмена всех препаратов, потенциально вызывающих удлинение интервала QT , при развитии лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT_c – важнейшие лечебно-профилактические мероприятия, позволяющие предотвратить или купировать аритмогенные эффекты лекарственных средств.

Ключевые слова: удлинение интервала QT , лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT , побочные эффекты лекарственных средств, тахикардия типа «пируэт», внезапная сердечная смерть, антипсихотики, антидепрессанты, антиаритмики, макролиды, противоопухолевые препараты.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Влияние отдельных групп лекарственных препаратов на риск удлинения интервала QT_c . Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 95–106. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190447

Review

The effect of individual groups of drugs on the risk of prolongation of the QT_c interval

Olga D. Ostroumova^{✉1,2}, Irina V. Goloborodova¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

QT interval prolongation is associated with an increased risk of life-threatening ventricular arrhythmias (including polymorphic ventricular tachycardia, also called torsades de pointes) and sudden cardiac death. One of the most common causes of acquired QT interval prolongation is the effect of certain drugs. To date, almost all existing drug groups have representatives with QT -lengthening effect, the realization of which, especially when combined with the so-called risk factors for QT_c lengthening (modifiable – bradycardia, electrolyte abnormalities, drug interactions, overdose of QT -lengthening drugs and non-modifiable – female gender, older age, hereditary conditionality, the presence of structural heart disease, liver and/or kidney disease), leads to the development of clinically significant manifestations and complications associated with QT_c prolongation, including fatal. Most pronounced QT -lengthening effect has representatives of antiarrhythmics (IA, IC and class III), antipsychotics, antidepressants, antibiotics (macrolides and fluoroquinolones), antihistamines, anticancer and antifungal agents, prokinetics, lipid lowering drugs and diuretics, excluding potassium-sparing. Awareness and adequate assessment of the potential QT_c prolongation ability of a drug administered to a patient, monitoring and correction of factors that determine and increase the risk of drug-related of the QT_c prolongation, ECG monitoring, as well as the complete elimination of all drugs that potentially cause the QT interval prolongation, – the most important therapeutic and prophylactic measures to prevent or to stop the arrhythmogenic drugs effects.

Key words: QT interval prolongation, drug-induced QT interval prolongation, adverse drugs reactions, torsades de pointes, sudden cardiac death, antipsychotics, antidepressants, antiarrhythmics, macrolides, anticancer drugs.

For citation: Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. The effect of individual groups of drugs on the risk of prolongation of the QT_c interval. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 95–106. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190447

Известно, что удлинение скорректированного QT (QT_c) – величины интервала QT , скорректированной относительно частоты сердечных сокращений при помощи специальных формул: Базетта (Bazett), Фредерика (Frederica), Саги (Sagie), Ходжеса (Hodges), – является официально признанным фактором риска (ФР) и независимым предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в том числе полиморфной желудочковой тахикардии – тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes – TdP) [1, 2], выступающих в 85% случаев основным механизмом развития внезапной сердечной смерти (ВСС) [3, 4]. В свою очередь, вклад ВСС в общие показатели сердечно-сосудистой смертности достаточно велик и составляет от 13 до 40% [5–8]. Таким образом, становится понятным

повышенный научный и практический интерес к проблеме удлинения интервала QT_c и ассоциированного с ним риска развития опасных для жизни аритмий и ВСС.

Изучение причин удлинения интервала QT_c привело к выделению двух больших этиологических групп, одна из которых составляет врожденное удлинение QT , обусловленное наследуемыми генетическими мутациями, изменяющими работу белков ионных каналов, а вторая – приобретенное удлинение интервала QT [9]. В этой группе наиболее часто встречается удлинение QT , обусловленное действием того или иного лекарственного средства (ЛС).

Известно, что к настоящему времени практически все существующие группы ЛС имеют представителей, обладающих способностью к пролонгации интервала QT_c , при

этом общее количество QT -удлиняющих ЛС составляет 2–3% от общего числа используемых ЛС [10]. К числу наиболее известных и часто используемых групп ЛС, имеющих представителей, обладающих QT -удлиняющим эффектом, относят как препараты кардиологического спектра – антиаритмики (IA, IC и III класса), так и некардиологические ЛС – антипсихотики, антидепрессанты, антибактериальные препараты (макролиды и фторхинолоны), антигистаминные средства, противоопухолевые и противогрибковые препараты, прокинетики, гиполипидемические средства, диуретики (кроме калийсберегающих). Далее будет рассмотрено влияние отдельных представителей указанных фармакологических групп, обладающих наибольшим удлиняющим влиянием на интервал QT_c .

Антипсихотики

Взаимосвязь между использованием антипсихотиков и электрокардиографическими нарушениями, а также случаями внезапной смерти впервые была отмечена еще в 1960-х годах [11–14]. Именно этот момент является некой «точкой отсчета» поиска и активной полемики теоретиков и практиков медицины относительно причинно-следственных связей внезапной смерти у психиатрических больных, получающих лечение психотропными препаратами. Возможности причинно-следственной связи стали предметом отчетов Американской психиатрической ассоциации (American Psychiatric Association) 1987 г. [15] и Королевского колледжа психиатров (Royal College of Psychiatrists) 1997 г. [16], приведших к выводу о том, что вероятность внезапной смерти у лиц, получавших антипсихотики, была выше, чем в общей популяции. Однако, учитывая, что доказательства, подтверждающие большую вероятность внезапной смерти у лиц, получающих антипсихотики, были лишь косвенными, оба отчета заявили о необходимости продолжения дальнейших исследований в этой области.

Так, ретроспективное исследование W. Ray и соавт. [17] включало 481 744 человека в возрасте от 15 до 84 лет, получающих в настоящее время или получавших ранее антипсихотики (54% когорты были в возрасте от 15 до 44 лет, 21% – от 45 до 64 лет, 25% – 65 лет и старше; 70% женщины). Участники когорты были разделены на 3 группы: текущие пользователи антипсихотиков в низких (менее 100 мг/сут в тиапридиновом эквиваленте) и средних дозах (более 100 мг/сут в тиапридиновом эквиваленте); бывшие пользователи антипсихотиков (лица, не являющиеся текущими пользователями антипсихотиков, но получавшие их в предшествующие 365 дней); «непользователи» антипсихотиков (лица, не использовавшие антипсихотики в предшествующие 365 дней). Период наблюдения составил в среднем 2,5 года (1 282 996 человеко-лет).

За время наблюдения исследователи выявили 1487 ВСС (11,6 за 10 000 человеко-лет наблюдения). При этом обнаружено, что у текущих пользователей антипсихотиков по сравнению с «непользователями» риск ВСС был выше. Так, у текущих пользователей умеренных доз антипсихотиков риск ВСС был выше в 2,39 раза (95% доверительный интервал – ДИ 1,77–3,22; $p=0,001$), а у пользователей низких доз антипсихотиков – в 1,30 раза (95% ДИ 0,98–1,72; $p=0,003$), чем у «непользователей». У бывших пользователей антипсихотиков риск развития ВСС также был выше (1,20; 95% ДИ 0,91–1,58; $p=0,001$) по сравнению с «непользователями». Абсолютные показатели ВСС, определенные на 10 000 человеко-лет, составили 26,9 у текущих пользователей умеренных доз антипсихотиков по сравнению с 11,3 для «непользователей». Таким образом, для каждых 10 000 человеко-лет наблюдения использование антипсихотиков было связано с 15 дополнительными случаями ВСС. Необходимо отметить, что наиболее высокими показателями риска ВСС отличались текущие пользователи

умеренных доз таких антипсихотиков, как галоперидол (1,90; 95% ДИ 1,10–3,30), тиапридазин (3,19; 95% ДИ 1,32–7,68), хлорпромазин (3,64; 95% ДИ 1,36–9,74) и тиаприксен (4,23; 95% ДИ 2,00–8,91). Исследователями также было выявлено, что риск ВСС повышался с возрастом (1,9, 18,7 и 26,6 на 10 000 человеко-лет для лиц в возрасте 15–44, 45–64 и 65–84 лет соответственно) и был выше у мужчин (19,1 на 10 000 человеко-лет), чем у женщин (8,4 на 10 000 человеко-лет).

Кроме того, были проанализированы риски ВСС у групп больных, имеющих/не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний. Так, у текущих пользователей умеренных доз антипсихотиков, не имеющих и имеющих легкие (получающие только тиапридный диуретик), умеренные (получающие только дигоксин) и тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (получающие тиапридный диуретик и дигоксин), риск ВСС был в 1,60 (95% ДИ 0,89–2,87), 3,18 (95% ДИ 1,95–5,16), 2,12 (95% ДИ 1,08–4,14) и 3,53 (95% ДИ 1,66–7,51, $p<0,001$) раза выше по сравнению с «непользователями», что привело к 4, 21, 23 и 367 дополнительным смертям на 10 000 человеко-лет наблюдения.

В заключении авторы отметили, что выявленное большее значение относительного и абсолютного риска ВСС у пациентов, использующих умеренные дозы антипсихотиков, требует осторожного их назначения и сведения к минимуму неблагоприятных сердечно-сосудистых последствий. В качестве мер, предпринимаемых для этого, исследователи заявляют о необходимости уделять более пристальное внимание предварительной оценке состояния сердечно-сосудистой системы, а также о титровании доз антипсихотиков до минимально-эффективных.

В другом исследовании, изучавшем причинно-следственные связи внезапной смерти 49 лиц, использовавших терапевтические дозы антипсихотических препаратов, было установлено, что более 1/2 случаев были на фоне приема тиапридазина. При этом с тиапридазином было связано 75% смертельных исходов в группе лиц, принимающих один антипсихотик. Другие антипсихотические препараты, которые также, хотя и реже, были ассоциированы с внезапной смертью, представлены сертиндолом, дроперидолом, рисперидоном и клозапином.

В 1998 г. Комитет по безопасности лекарственных средств (Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency) приостановил использование сертиндола из-за сообщений о 36 случаях внезапной смерти. А в 2001 г. производитель прекратил распространение дроперидола в Великобритании из-за регистрации во всем мире 72 случаев удлинения интервала QT , тяжелой желудочковой аритмии или внезапной смерти, ассоциированной с использованием дроперидола [18, 19]. D. Ravin и соавт. [20] описали случай внезапной смерти женщины спустя несколько дней после начала использования рисперидона. А в исследовании I. Modai и соавт. [21] показано, что частота внезапной смерти во время лечения клозапином была в 2,5 раза выше, чем при терапии другими психотропными ЛС.

К настоящему времени известно, что антипсихотические ЛС способны приводить к развитию ВСС посредством нескольких механизмов, среди которых выделяют периферическую вазодилатацию, приводящую к гипотензии и сердечно-сосудистому коллапсу [22], респираторные дискинезии, нарушающие координацию дыхательных мышц и приводящие к асфиксии [23], орально-гортанно-глоточную дистонию с острой обструкцией дыхательных путей [24], а также острый миокардит [25] и кардиомиопатию [26]. Однако наибольший интерес клиницистов сосредоточился на удлинении интервала QT_c как предиктора развития пируэтной тахикардии, способной прогрессировать до фибрилляции желудочков с развитием внезапной смерти.

Известно, что потенциал действия кардиомиоцитов генерируется трансмембранным движением различных

ионных токов в клетках сердца (натриевого, кальциевого и калиевого) в разных подтипах ионных каналов, представляющих собой белковую молекулу, расположенную в мембранах кардиомиоцитов [27]. Так, деполяризация является в первую очередь результатом внутреннего «входящего» движения ионов натрия, а фаза реполяризации – это прежде всего результат внешнего «выходящего» движения ионов калия. Одним из наиболее изученных токов калия является ток задержанного выпрямления (IK), который представляет собой сумму двух токов, обладающих кинетической неоднородностью и различной фармакологической чувствительностью: быстро активирующийся (IKr) и медленно активирующийся (IKs). Практически все препараты, вызывающие удлинение QT и развитие TdP, оказывали прямое и/или непрямое (путем ингибирования движения hERG/IKr к поверхности клетки) блокирующее действие на сердечный калиевый канал – hERG (human ether-a-go-go-related gene), кодирующий IKr. Таким образом, способность антипсихотических ЛС вызывать пролонгацию QT_c и развитие TdP определяется их антагонистической активностью в отношении IKr, а выраженность QT-удлиняющего эффекта и риск развития TdP определяются, прежде всего, различной степенью родства к ионным каналам сердца, свойственного различным антипсихотическим препаратами. Это было продемонстрировано в исследовании, проведенном Pfizer (исследование 054), разработанном для оценки влияния разных антипсихотических препаратов на интервал QT [28]. В исследование были включены пациенты с шизофренией и исходно нормальными показателями электрокардиографии – ЭКГ (QT_c < 450 мс). Каждый из включенных в исследование пациентов получал дозу антипсихотического препарата, которую постепенно титровали до максимально переносимой и возможной в пределах указанного диапазона доз для каждого ЛС. Для тиоридазина максимальная доза было 300 мг/сут. Повторные ЭКГ были выполнены во время расчетной максимальной концентрации ЛС в плазме. QT_c определяли с помощью формул Базетта и Фредерика.

В результате исследования было выявлено, что тиоридазин и zipразидон вызвали наиболее выраженное удлинение QT_c у большего числа пациентов. Так, в среднем увеличение QT_c для zipразидона был примерно на 15 мс меньше, чем для тиоридазина, и на 12 мс превышало средние показатели удлинения интервала QT для других препаратов (галоперидол, оланзапин, кветиапин и рисперидон). Все исследуемые препараты продемонстрировали относительное удлинение QT_c ≥ 0,06 с, но только тиоридазин (10% пациентов) и zipразидон (3% пациентов) были связаны с относительным удлинением интервала QT_c ≥ 0,075 с. При этом в исследовании не было выявлено случаев абсолютного удлинения интервала QT_c ≥ 0,5 с.

Кроме того, исследования демонстрируют зависимость степени пролонгации QT_c от дозы антипсихотических ЛС [28]. Так, J. Warner и соавт. [29] показали, что удлинение QT_c значительно чаще встречается у пациентов, получающих дозы антипсихотических ЛС, превышающие 2000 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте (отношение шансов – ОШ 4,28; $p < 0,02$). A. J. Reilly и соавт. [30], определяя предикторы удлинения QT_c (для группы контроля определена как более 465 мс), оценили ЭКГ 495 психиатрических пациентов, 339 из них получали антипсихотики. Доза антипсихотических ЛС была определена как стандартная (от 0 до 1000 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте), высокая (1001–2000 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте) и очень высокая (более 2000 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте). В результате исследования было выявлено, что наибольший риск удлинения QT_c был ассоциирован с приемом дроперидола (ОШ 6,7; 95% ДИ 1,8–24,8; $p = 0,004$), тиоридазина (ОШ 5,3; 95% ДИ 2,0–13,7; $p < 0,001$), галоперидола (ОШ 3,6; 95% ДИ 0,96–13,6; $p = 0,06$), флуфеназина (ОШ 3,4; 95% ДИ 0,76–15,3; $p = 0,11$),

сульпирида (ОШ 3,65; 95% ДИ 0,61–21,7; $p = 0,1$), клозапина (ОШ 2,5; 95% ДИ 0,38–16,6; $p = 0,34$). При этом увеличение дозы антипсихотика было связано с увеличением ОШ удлинения QT_c. Так, для высокой дозы ОШ составил 5,3 (95% ДИ 1,2–24,4; $p = 0,03$), для очень высокой – 8,2 (95% ДИ 1,5–43,6; $p = 0,01$). Также было выявлено, что возраст старше 65 лет и женский пол также были статистически значимо ассоциированы с удлинением QT_c.

Антидепрессанты

Общепризнанным является тот факт, что трициклические антидепрессанты (ТЦА) обладают выраженным кардиотоксическим эффектом, включающим удлиняющее действие на продолжительность интервала QT, ассоциированного с возникновением TdP и ВСС и опосредованного блокирующим влиянием на калиевые IKr [10].

В своем исследовании J. Reilly и соавт. [30] изучили ЭКГ 101 здорового человека и 495 пациентов психиатрических стационаров в возрасте от 18 до 74 лет, все включенные в исследование лица не имели сердечно-сосудистых заболеваний. Интервал QT_c был определен по формуле Базетта, удлинение QT_c регистрировали при его продолжительности более 0,44 с. В результате исследования было обнаружено, что удлинение QT_c > 0,456 с развилось у 5 (11%) из 44 пациентов, использующих ТЦА, и 8 (15%) из 53 пациентов, принимавших комбинацию антипсихотиков и ТЦА. Также было выявлено, что использование ТЦА наряду с женским полом и возрастом старше 65 лет было ассоциировано с повышенным риском удлинения QT_c (4,4; 95% ДИ 1,6–12,1; $p = 0,004$). Авторы сделали вывод о значимости приема ТЦА как независимого ФР и предиктора удлинения интервала QT_c.

В литературе описаны случаи удлинения QT_c, ассоциированные с приемом амитриптилина, доксепина, дезипрамина, имипрамина и кломипрамина. Так, E. Giardina и соавт. [31] изучали влияние имипрамина на продолжительность интервала QT_c у 44 пациентов с депрессией (средний возраст 59 ± 11 лет). Через 4 нед терапии имипрамином было отмечено увеличение продолжительности интервала QT_c с 0,449 ± 0,031 до 0,476 ± 0,036 с, в сравнении с группой плацебо увеличение QT_c составило 16,9 ± 3,66 ($p < 0,001$). R. Vieth и соавт. [32] оценили изменения на ЭКГ у 26 пациентов, получавших терапию дезипрамином в разных дозах, но не превышающих 200 мг/сут. Было обнаружено, что терапия дезипрамином ассоциировалась с увеличением продолжительности интервала QT_c (с 0,4 ± 6 с до 0,432 ± 8 с; $p < 0,001$), не достигнув, однако, клинически значимых значений.

В исследовании J. Vohra и соавт. [33] использование терапевтических доз антидепрессантов (нортриптилин, доксепин, амитриптилин, имипрамин) не сопровождалось изменениями продолжительности интервала QT_c у 32 пациентов с депрессией. В то же время J. Swanson [34] описал 2 случая внезапной смерти, 21-летней женщины и 7-летнего мальчика, получавших терапию имипрамином. При этом концентрация активного метаболита препарата в плазме была повышенной. В качестве возможной причины, учитывая отрицание передозировки препарата, были выдвинуты генетически детерминированный фенотип «медленного» метаболитора по цитохрому CYP 2D6 и/или одновременный прием фенотиазинов, способных привести к увеличению концентрации имипрамина и потенцированию его удлиняющего влияния на интервал QT_c с развитием желудочковых тахикардий и ВСС.

В свою очередь, представители ингибиторов обратного захвата серотонина – флуоксетин, сертралин и пароксетин – обладают меньшим кардиотоксическим потенциалом и редко ассоциированы с удлинением QT_c. Так, B. Baker и соавт. [35] проанализировали данные ЭКГ с определением QT_c у пациентов с серьезными депрессивными расстройствами,

получавшими флуоксетин ($n=20$) или доксефин ($n=20$) исходно и через 2, 4 и 6 нед терапии. В результате исследования было выявлено, что использование доксефина (средняя суточная доза в течение 6 нед – 169 ± 42 мг) было ассоциировано с большим количеством побочных эффектов, чем использование флуоксетина (37 ± 18 мг). В частности, на фоне терапии доксефином было выявлено удлинение QT_c (от $0,417 \pm 0,036$ с до $0,439 \pm 0,028$ с; $p < 0,03$), в то время как терапия флуоксетином не привела к увеличению QT_c (от $0,428 \pm 0,024$ с до $0,43 \pm 0,024$ с). Полученные результаты позволили исследователям сделать вывод о том, что использование флуоксетина является более безопасным в отношении кардиотоксических эффектов.

Антиаритмические ЛС

Первым препаратом с четко определенной способностью к развитию удлинения интервала QT и TdP был хинидин, экстракт коры хинного дерева. Препарат, изначально разрабатывавшийся как противомалярийное средство, в начале XX в. стал активно использоваться в кардиологической практике с антиаритмической целью. Однако даже при первоначальном использовании при ряде инфекционных заболеваний (малярия, брюшной тиф, скарлатина) в XIX в. уже были описаны случаи ВВС, ассоциированные с приемом хинидина. Позже при анализе первых 460 случаев использования хинидина у лиц с фибрилляцией предсердий R. Levy [36] выявил 5 случаев синкопе или ВВС.

Метаанализ S. Coplen и соавт. [37], включивший 6 исследований за период с 1970 по 1984 г. и объединивший данные 808 пациентов, оценивал безопасность терапии хинидином. В результате у пациентов в группе хинидина в сравнении с лицами контрольной группы выявлен повышенный в 3 раза риск смерти (ОШ 2,98; $p < 0,05$). A. Selezner и H. Wray [38] описали 8 случаев развития синкопе с судорожным синдромом продолжительностью от 30 с до 3 мин, ассоциированных с развитием желудочковых аритмий на фоне терапии хинидином или комбинацией хинидин + прокаинамид в течение первых 1–2 сут, часть из которых купировалась самостоятельно, а часть потребовала реанимационных мероприятий. Суточная доза хинидина у всех пациентов не превышала 4 г. Кроме того, исследователи обнаружили, что редидивы «хинидиновых обмороков» развивались и при меньших дозах хинидина. J. Bauman и соавт. [39] оценили ЭКГ 31 пациента с развившемся TdP, принимавших хинидин в суточной дозе от 0,65 до 2,4 г, и обнаружили, что 2/3 из них имели значения интервала QT_c , превышающие пределы нормы. D. Roden и соавт. [40], проанализировав клинические данные 24 пациентов с хинидин-ассоциированным удлинением интервала QT , 20 из которых имели TdP, выявили, что кардиотоксические эффекты хинидина проявлялись при низких концентрациях препарата в плазме. Однако у большинства пациентов ($n=20$) имелся хотя бы один из факторов, предрасполагающих к удлинению QT и развитию TdP, а именно гипокалиемия, врожденное удлинение интервала QT , нарушение атрио-вентрикулярной проводимости.

В настоящее время помимо хинидина QT -удлиняющее действие также отмечено у амиодарона, дизопирамида, дофетилида, ибутилида, прокаинамида, соталола.

Известно, что в суточных дозах 160–640 мг соталол способствует удлинению интервала QT в пределах от 0,01 до 0,04 с. При этом известно, что увеличение дозы соталола и других антиаритмических препаратов, в отличие хинидина, увеличивает продолжительность QT -интервала и риск развития TdP [41]. Возможным объяснением здесь может быть тот факт, что при более высоких концентрациях блокада натриевых каналов антиаритмиками Ia класса подавляет их QT -продолжающий эффект. В свою очередь, антиаритмические препараты III класса – «чистые» блокато-

ры калиевых каналов (IKr) – с увеличением дозы увеличивают и антагонистическое действие на калиевые каналы, продлевая интервал QT [10].

Однако, обладая мощным блокирующим влиянием на калиевые каналы, отражающимся в выраженном дозозависимом удлинении интервала QT , соталол и амиодарон обладают разной ассоциацией с частотой развития TdP [10]. Так, в обзоре 17 исследований (2878 пациентов) выявлено, что частота TdP, ассоциированных с амиодароном, составила 0,7%. Причем эпизоды TdP при терапии амиодароном в основном возникали у пациентов с другими ФР удлинителя QT и TdP (гипокалиемия или брадикардия). В свою очередь, соталол в суточной дозе 80 мг вызывал развитие TdP у 0,3% пациентов и у 3,8% – при повышении дозы до 680 мг [10]. Выявленное QT -удлиняющее действие соталола и высокая степень ассоциации с развитием TdP привели к формированию такого противопоказания для его использования, как продолжительность интервала $QT \geq 0,45$ с.

Подобно соталола, дофетилид также проявляет дозозависимое влияние на пролонгацию QT_c и развитие TdP. Удлинение интервала QT_c , ассоциированное с использованием дофетилида, варьирует от 0,005 до 0,02 с для суточной дозы 250–1000 мг, а частота TdP колеблется от 0 до 10,5% для доз от 250 до 500 мг [10].

Другие представители антиаритмиков III класса, такие как ибутилид, азимилид, также обладают кардиотоксическим эффектом. Так, пероральный прием азимилида в суточной дозе до 200 мг сочетался с умеренным увеличением продолжительности интервала QT_c на 4–42%. Зарегистрировано также несколько сообщений о случаях развития TdP, ассоциированных с использованием азимилида, развивающихся, как правило, в присутствии других ФР, таких как брадикардия или гипокалиемия [10]. А повторное введение ибутилида через 10 мин после введения первой дозы препарата привело к развитию TdP у 8,3% пациентов во время второй инфузии или вскоре после нее.

Антибактериальные препараты

Известно, что антибактериальные препараты из групп макролидов и фторхинолонов зачастую являются препаратами первой линии для лечения инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Использование представителей этих групп широко распространено как в стационарной, так и в амбулаторной терапевтической практике, а частота назначений достигает 70% [42]. Как правило, возникновение нежелательных побочных эффектов этой группы ЛС не требует прекращения терапии, однако выявленная способность отдельных представителей этих групп удлинять интервал QT может стать серьезным препятствием к их использованию у отдельных категорий больных.

Способность макролидов и фторхинолонов оказывать удлиняющее действие на интервал QT определяется их блокирующим действием на IKr [10, 43]. Кроме того, макролиды, обладая мощным ингибирующим действием на ферменты системы цитохрома P450 (CYP 3A4), способны нарушать метаболизм с повышением концентрации в крови других препаратов, удлиняющих QT_c , что, в свою очередь, увеличивает риск проявления их кардиотоксичности вследствие лекарственных взаимодействий.

В исследовании D. Guo и соавт. [43], включившем 18 клинических исследований и 30 отдельных случаев, изучался кардиотоксический эффект макролидов, а именно влияние на продолжительность интервала QT_c . В результате было выявлено, что наибольшим риском удлинения интервала QT_c обладал эритромицин (21 случай из 48), за ним следовал кларитромицин (12 случаев из 48) и азитромицин (6 случаев из 48) [43]. В проспективном исследовании A. Mishra и соавт. [44] показано, что у 19 пациентов с пневмонией инфузия разовой дозы эритромицина ассо-

цировалась со статистически значимым увеличением продолжительности интервала QT_c (с $0,411 \pm 0,007$ до $0,431 \pm 0,008$ с), зафиксированным через 15 мин после начала инфузии.

В рандомизированном клиническом исследовании R. Kneep и соавт. [45] выявлено, что у 42 пациентов, включенных в исследование и принимавших эритромицин, интервал QT_c во время терапии был продолжительнее (в среднем $0,42$ с), чем до ее начала (в среднем $0,39$ с), однако абсолютное удлинение $QT_c > 0,44$ с на фоне терапии эритромицином обнаружено только у одного из 42 пациентов. В исследовании A. Kdesh и соавт. [46] показано, что у 27 пациентов, получавших внутривенную инфузию эритромицина в течение 3 дней, было отмечено увеличение QT_c с $0,427 \pm 0,005$ до $0,461 \pm 0,008$ с в течение первых 24 ч. При этом дальнейшего нарастания продолжительности QT_c не отмечалось, и к 3-му дню терапии продолжительность интервала QT_c составила $0,457 \pm 0,01$ с. Ретроспективное исследование K. Oberg и соавт. [47], в котором приняли участие 278 пациентов, получавших эритромицин, показало, что у 49 пациентов продолжительность интервала QT_c возросла до $0,489$ с по сравнению с исходным ее значением ($0,432$ с). При этом наибольшее увеличение продолжительности интервала QT_c выявлено у пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания (ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, пороки сердца). Кроме того, степень удлинения интервала QT_c ассоциирована со скоростью внутривенного введения ЛС: так, W. Naefeli и соавт. [48] показали, что наибольшая продолжительность интервала QT_c сочетается с более быстрыми темпами инфузии эритромицина (свыше 10 мг/мин). Результаты исследования J. Camilleri и соавт. [49] также зафиксировали прямую зависимость степени удлинения интервала QT_c от скорости инфузии эритромицина ($p=0,05$).

I. Germanakis и соавт. [50] изучали влияние кларитромицина на продолжительность интервала QT_c в группе из 28 детей (исходно и через 24 ч терапии). В результате было обнаружено, что на фоне терапии прирост продолжительности QT_c в среднем составил $0,022$ с (95% ДИ $0,014$ – $0,03$ с, $p<0,001$). Также было выявлено 7 случаев удлинения $QT_c > 0,44$ с, включая один случай с $QT_c > 0,46$ с. Также в литературе описаны отдельные случаи, демонстрировавшие удлинение интервала QT_c на фоне терапии кларитромицином [51, 52].

Азитромицин, обладая лучшим профилем безопасности по сравнению с другими макролидами в отношении кардиотоксичности и лекарственных взаимодействий (благодаря отсутствию влияния на систему цитохрома P450), хоть и в меньшем количестве случаев, но также был ассоциирован с удлинением интервала QT . Так, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) сообщает о 10 случаях удлинения QT_c на 10 млн назначений, зафиксированных в США [53]. В проспективном исследовании F. Strle и соавт. [54], изучавшем продолжительность интервала QT_c у 47 человек, принимавших азитромицин, было проведено сравнение исходных показателей (до терапии азитромицином) с показателями на 7 и 14-й день терапии. В результате исследования было выявлено незначительное удлинение интервала QT_c в среднем до $0,406$ (339–488), $0,413$ (352–510) и $0,419$ (346–505) с соответственно. Имеется также описание отдельных случаев удлинения QT_c на фоне приема азитромицина [55, 56].

Использование рокситромицина и спирамицина гораздо реже, но также способно привести к удлинению интервала QT_c , особенно у пациентов с ФР удлинения QT [57–60].

Удлинение интервала QT в настоящее время рассматривается как класс-эффект фторхинолонов [61–63]. Несмотря на то, что среднее увеличение продолжительности интервала QT , вызванное фторхинолонами, очень невелико (около $0,003$ – $0,006$ с) и имеет небольшое клиническое

значение, следует учитывать тот факт, что степень антагонистического воздействия на калиевые каналы разных представителей группы неодинакова. Так, спарфлоксацин и грепафлоксацин обуславливают значительное удлинение интервала QT_c , приводя к развитию или создавая условия для развития тяжелых жизнеугрожающих аритмий, эти препараты были отозваны с фармакологического рынка и сняты с производства [64]. В настоящее время в странах Европы и Северной Америки изучение кардиотоксичности и, в частности, влияния на продолжительность интервала QT является обязательным требованием ко всем новым фторхинолонам.

В литературе описаны исследования, изучающие степень ингибирующего воздействия разных представителей фторхинолонов на IKr [65], соответствующую их QT -удлиняющей активности и ранжирующую представителей группы в следующей последовательности: спарфлоксацин > грепафлоксацин > моксифлоксацин > гатифлоксацин > левофлоксацин > ципрофлоксацин > офлоксацин [65]. Эти данные соотносятся с результатами клинических исследований, свидетельствующих о том, что моксифлоксацин обладает наибольшим потенциалом влияния на продолжительность интервала QT . Так, в исследовании J. Tsikouris и соавт. [66] обнаружено, что использование моксифлоксацина в суточной дозе 400 мг в течение 7 дней было ассоциировано с увеличением длительности QT_c в среднем на $0,012$ с (с $0,409$ до $0,421$ с; $p=0,022$). J. Demolis и соавт. [67] изучали влияние однократного приема моксифлоксацина в дозе 400 и 800 мг на продолжительность интервала QT_c в сравнении с плацебо. Через 2 ч после однократного перорального приема моксифлоксацина было отмечено статистически значимое увеличение продолжительности интервала QT_c для обеих доз по сравнению с плацебо ($p<0,05$). Так, при использовании моксифлоксацина в дозе 400 мг она увеличилась с $0,271 \pm 0,011$ до $0,394 \pm 0,033$ с, а при использовании дозы в 800 мг – с $0,271 \pm 0,014$ до $0,396 \pm 0,028$ с.

Что же касается других представителей группы фторхинолонов, то исследование J. Tsikouris и соавт. [66] показало, что использование ципрофлоксацина в суточной дозе 1000 мг и левофлоксацина 500 мг не сопровождалось увеличением QT_c . Исследование A. Makaryus и соавт. [68] также не выявило удлинения интервала QT_c у пациентов, принимающих левофлоксацин ($n=27$) или ципрофлоксацин ($n=11$) – $0,00 \pm 0,01$ с ($p=0,2$) и $0,01 \pm 0,02$ с ($p=0,1$) соответственно.

Ассоциации между удлинением интервала QT_c и использованием высоких доз фторхинолонов были изучены в двойном слепом рандомизированном исследовании G. Noel и соавт. [69] при анализе ЭКГ за 24 ч до и после приема плацебо, 1000 мг левофлоксацина, 800 мг моксифлоксацина и 1500 мг ципрофлоксацина. Было выявлено, что наибольшее удлинение QT и QT_c по сравнению с плацебо ассоциировано с приемом моксифлоксацина, в отличие от левофлоксацина и ципрофлоксацина. Так, увеличение показателя QT_c через 24 ч после терапии моксифлоксацином колебалось в пределах от $0,016$ до $0,018$ с ($p<0,001$ по сравнению с плацебо), в то время как для левофлоксацина аналогичный показатель был в пределах от $0,004$ до $0,005$ с, а для ципрофлоксацина – от $0,002$ до $0,005$ с (в обоих случаях $p<0,05$ по сравнению с плацебо). Согласно отчетным данным, в период с марта 1997 г. по март 2000 г. в США было выдано почти 15 млн рецептов левофлоксацина, при этом количество зарегистрированных случаев удлинения QT или TdP равнялось 1 и менее на 1 млн выданных рецептов [68, 70]. Аналогичная картина наблюдалась и в отношении ципрофлоксацина: при 250 млн выданных рецептов количество случаев удлинения QT или TdP регистрировалось не чаще, чем 1 случай на миллион [68, 71]. Следовательно, имеющиеся в литературе данные свидетель-

ствуют о том, что левофлоксацин и ципрофлоксацин у большинства пациентов не оказывают значительного пролонгирующего действия на продолжительность интервала QT, в то время как прием моксифлоксацина может быть ассоциирован с удлинением интервала QT.

Противогрибковые ЛС

Противогрибковые препараты из группы производных имидазола – флуконазол, кетоконазол и итраконазол – также способны удлинять интервал QT_c посредством прямого и непрямого ингибирования I_{Kr} калиевых каналов, что было продемонстрировано при описании нескольких клинических случаев [10, 72, 73]. Так, С. Pham и соавт. [72] описали случай удлинения интервала QT_c и развития TdP у 55-летней женщины с системной красной волчанкой и кандидозной пневмонией, получавшей внутривенную инфузию флуконазола в суточной дозе 200 мг с титрованием дозы в зависимости от функции почек. На исходной ЭКГ продолжительность интервала QT_c составляла 0,427 с. Через 2 нед терапии продолжительность QT_c увеличилась до 0,675 с, развились эпизоды TdP. Исследование нарушения электролитного обмена не выявило патологических изменений. Анализ осуществляемой терапии, подозрительной в отношении удлинения QT_c, выявил возможное влияние домперидона и флуконазола. Домперидон, вызвавший наибольшее подозрение, был отменен. Однако на фоне продолжающегося лечения флуконазолом удлинение QT_c сохранялось, рецидивировали TdP и прекратились только с отменой препарата. Прекращение лечения флуконазолом привело к нормализации продолжительности QT_c, а возобновление терапии вновь привело к удлинению показателя QT_c до 0,528 с, который снизился до 0,455 с на 3-и сутки после повторной отмены флуконазола. TdP после отмены препарата также не рецидивировали. Одним из ФР, возможно, повлиявших на удлинение интервала QT_c, исследователи называют нарушение функции почек с кумуляцией и формированием высокой концентрации препарата в крови, что для флуконазола, имеющего длительный период полувыведения, имеет важное значение. Так, S. Wassmann и соавт. [73] наблюдали развитие удлинения QT_c и TdP у пациента, получавшего в течение 5 нед внутривенную инфузию флуконазола в суточной дозе 400–800 мг, а затем в течение 2 дней – интраперитонеально. На фоне терапии концентрация препарата в крови достигала значений в 216 мг/л (при том что максимальные концентрации для дозировок в 400 и 800 мг составляют 18 и 28 мг/л). Уменьшение продолжительности QT_c и прекращение рецидивирования TdP произошли только спустя 3 сут после отмены препарата на фоне падения концентрации флуконазола в крови.

Влияние ФР, похоже, имеет решающее значение для реализации QT-удлиняющего действия противогрибковых препаратов. Так, в сравнении с плацебо у добровольцев, принимавших кетоконазол в течение 4 дней в суточной дозе 400 мг, обнаружено увеличение продолжительности QT_c лишь на 0,005 с ($p < 0,02$) [74].

Известно также, что флуконазол, кетоконазол и итраконазол обладают способностью ингибирующего воздействия на систему цитохрома P450 (CYP 3A4) [75]. Таким образом, проблема лекарственных взаимодействий становится одной из ведущих, особенно для итраконазола и кетоконазола. Так, для итраконазола и кетоконазола клинически значимые удлинения интервала QT с развитием TdP наблюдались на фоне взаимодействия с цизапридом, хинидином, терфенадином и астемизолом [76–79].

S. Pohjola-Sintonen и соавт. [76] наблюдали за 26-летней женщиной, госпитализированной по поводу рецидивирующих синкопальных состояний. Из анамнеза пациентки было известно, что до поступления в клинику она в течение 11 дней получала терфенадин в суточной дозе

60 мг, в течение 3 дней до поступления принимала также итраконазол в суточной дозе 200 мг. Также было известно о неоднократном использовании терфенадина пациенткой ранее, не сопровождавшемся какими-либо неблагоприятными клиническими последствиями. На ЭКГ при поступлении выявлен увеличенный QT-интервал, равный 0,58 с при частоте сердечных сокращений 67 уд/мин. Также в течение 5 ч наблюдения были выявлены и задокументированы рецидивирующие эпизоды TdP, 2 из которых были ассоциированы с синкопальными состояниями. Через 20 ч после отмены терфенадина и итраконазола эпизоды TdP не рецидивировали, а продолжительность интервала QT_c вернулась к нормальным значениям в течение 3 дней после отмены препарата и оставалась в пределах нормы в течение следующей недели наблюдения. Полученные данные позволили исследователям сделать вывод о том, что итраконазол в терапевтических дозах, ингибируя метаболизм терфенадина, способствовал проявлению повышенной токсичности препарата, а также акцентировать внимание на необходимости избегать одновременного использования терфенадина и итраконазола.

Немногом ранее похожие изменения были зафиксированы в отношении использования кетоконазола в комбинации с терфенадином. Так, M. Zimmerman и соавт. [77] наблюдали удлинение QT_c до 0,52 с и эпизод TdP у 22-летней женщины, принимавшей в течение 5 дней терфенадин в суточной дозе 120 мг и кетоконазол в суточной дозе 200 мг. После отмены препаратов продолжительность QT_c в течение 5 дней достигла 0,42 с и в течение последующих 10 мес наблюдения оставалась близка к этому значению. В свою очередь, W. Tsai и соавт. [78] наблюдали удлинение интервала QT_c и рецидивирующие эпизоды TdP у 63-летней женщины, принимавшей астемизол и кетоконазол, с нормализацией показателей после отмены препаратов. С. Hoover и соавт. [79] представили случай остановки сердечной деятельности на фоне удлинения интервала QT_c у 31-летней женщины, принимавшей цизаприд и кетоконазол. После отмены препаратов показатель QT_c вернулся к норме, а электрофизиологическое тестирование не выявило серьезных нарушений ритма (желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков). В результате наблюдения исследователи сделали вывод о необходимости добавления данной комбинации препаратов к группе потенциально опасных в плане развития тяжелых жизнеугрожающих аритмий и риска ВСС.

Противоопухолевые препараты

Противоопухолевая терапия часто ассоциирована с различными нежелательными побочными эффектами ЛС, при этом неблагоприятные побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы являются одними из наиболее распространенных и опасных, оказывающих серьезное влияние на выживаемость пациентов и результаты лечения. Так, данные Национального обследования здоровья и питания США (U.S. National Health and Nutrition Examination survey, NHANES) свидетельствуют о том, что из 1807 больных раком, выживших после противоопухолевой терапии, в течение следующих 7 лет 51% умер от онкологического заболевания, а 33% – от сердечно-сосудистой патологии [80]. Конечно, этот факт не может не вызывать беспокойство как у онкологов, так и у кардиологов, обеспечивая пристальное внимание к изучению проблемы сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевых препаратов, что может иметь решающее значение для профилактики и успешного ведения онкологических больных с сердечно-сосудистыми осложнениями.

Потенциальная сердечно-сосудистая токсичность противоопухолевых ЛС выражается в развитии ишемии миокарда, инсульта, повышении артериального давления, развитии брадиаритмий, тромбоэмболий, дисфункции левого

желудочка, сердечной недостаточности, а также в удлинении интервала QT [81]. Интерес к пролонгации интервала QT, индуцированного противоопухолевыми препаратами, по сравнению с другими сердечно-сосудистыми осложнениями возник относительно недавно, однако в настоящее время настороженность настолько велика, что продолжительность интервала QT оценивают до начала терапии противоопухолевыми препаратами, во время лечения, а в некоторых случаях и после окончания терапии [81].

Известно, что онкологические больные особенно склонны к пролонгации QT. Так, в ретроспективном исследовании у 160 пациентов с почечно-клеточным раком почки и стромальной опухолью желудочно-кишечного тракта были проанализированы исходные данные ЭКГ и выявлено, что у 10,6% пациентов показатели QTc превышали верхний предел нормы (менее 0,43 с) [82]. Кроме того, онкологические больные имеют высокую распространенность сопутствующих заболеваний, включая структурные заболевания сердца, почечную и печеночную дисфункцию, а также используют сопутствующие QT-удлиняющие препараты (противорвотные средства, противогрибковые средства, антибактериальные препараты, кардиотропные и психотропные средства). Так, известно, что от 16 до 36% онкологических пациентов исходно имеют такие изменения на ЭКГ, как синусовая тахикардия, блокады ветвей пучка Гиса, аберрации сегмента ST и зубца T, фибрилляцию предсердий и постинфарктные рубцовые изменения миокарда. Также у этих больных часто возникают тошнота, рвота, диарея и нарушения питания, что может привести к нарушениям обмена электролитов, что является ФР развития удлинения интервала QT [83, 84].

Механизм, лежащий в основе пролонгации QT, потенцируемой противоопухолевыми ЛС, связан как IKr, так и с блокадой IKs соответствующих каналов. Кроме того, наличие у пациентов одного или более ФР удлинения QT может привести к значительному, клинически значимому увеличению его продолжительности [85]. К ФР удлинения интервала QT при противоопухолевой терапии относят женский пол, структурную патологию сердца, гипокалиемию, наличие врожденного синдрома удлинения QT. К ФР также относят назначение QT-пролонгирующего препарата в чрезмерных дозах или лекарственную токсичность (т.е. введение стандартных доз ЛС пациентам с нарушением метаболизма ЛС из-за почечной или печеночной недостаточности) или использование комбинации QT-удлиняющих препаратов, а также комбинации QT-удлиняющего препарата с ЛС, ухудшающим его метаболизм.

Удлинение интервала QT, как и сопряженные с ним нарушения сердечного ритма, в том числе TdP, могут быть вызваны назначением различных противоопухолевых ЛС. Из них наиболее часто удлинение интервала QT было ассоциировано с триоксидом мышьяка, кроме того, QT-удлиняющим действием обладают ЛС из групп ингибиторов гистондеацетилазы (депсипептид, вориностаб) и ингибиторов тирозинкиназы – ИТК (акситиниб, бозутиниб, кабозантиниб, кризотиниб, дазатиниб, лопатиниб, нилотиниб, пазопаниб, понатиниб, сорафениб, сунитиниб, вандетаниб, вемурафениб).

Триоксид мышьяка, используемый для лечения острого promyelocytic лейкоза и миеломы, оказывает наиболее выраженное действие на продолжительность интервала QT – по разным данным, в 26–93% случаев [86]. Так, J. Barbey и соавт. [87] ретроспективно проанализировали ЭКГ 99 пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями, получивших суммарно 170 курсов терапии триоксидом мышьяка. Было выявлено, что удлинение интервала QT развилось у 38 пациентов, из них у 26 пациентов обнаружено абсолютное удлинение QTc ≥ 0,5 с. Относительное удлинение QT в 36,6% случаев составило 0,03–0,06 с, а в 35,4% превысило 0,06 с. Степень пролонгации была бо-

лее выражена у пациентов с гипокалиемией. Кроме того, у одного из пациентов с гипокалиемией, получавших триоксид мышьяка, развился бессимптомный эпизод пируэтной тахикардии, который спонтанно разрешился и не рецидивировал после нормализации уровня калия. Случаев ВСС зарегистрировано не было. В исследовании K. Ohnishi и соавт. [88] удлинение интервала QT на фоне приема триоксида мышьяка отмечено у всех пациентов, включенных в исследование, при этом у 4 из них интервал QTc исходно был равен 0,44 с. J. Barbey и соавт. [87] выявили, что у пациентов, получающих несколько курсов терапии триоксидом мышьяка, интервалы QTc возвращались к исходным уровням после окончания 1-го курса перед началом 2-го. A. S. Soignet и соавт. [89] наблюдали увеличение продолжительности интервала QTc у 63% пациентов через 1–5 нед после начала инфузии триоксида мышьяка с возвращением его значения к исходному уровню к концу 8-й недели (т.е. до 2-го курса химиотерапии). При этом у одного из пациентов на фоне терапии величина интервала QTc превысила 0,5 с и развился бессимптомный эпизод TdP.

К другим лекарственным препаратам, часто вызывающим удлинение интервала QT, относятся препараты класса ИТК, особенно вандетаниб и сунитиниб. Так, в метаанализ P. Ghatalia и соавт. [90] было включено 18 рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 6548 пациентов с онкологическими заболеваниями (рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак щитовидной железы, колоректальный рак, рак предстательной железы, немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, рак желчных путей, почечно-клеточный рак, саркома мягких тканей, гепатоцеллюлярная карцинома), из них 3737 составили основную группу терапии ИТК и 2811 – контрольную группу. Цель исследования была определена как оценка риска удлинения интервала QTc, ассоциированного с использованием ИТК (сунитиниб, акситиниб, вандетаниб, кабозантиниб, сорафениб, пазопаниб, понатиниб и регорафениб). Средний возраст больных варьировал в пределах от 50,7 до 72,3 года. В исследование не включались лица с исходным уровнем QTc > 0,500 с. Авторы обнаружили увеличение продолжительности QTc у 165 (4,41%) из 3737 пациентов, получавших ИТК, в то время как в контрольной группе удлинение QTc было обнаружено лишь у 7 (0,25%) из 2811 пациентов. Также отмечено, что представители группы ИТК имели статистически значимо более высокий риск удлинения QTc, чем представители контрольной группы (относительный риск – OR 8,66; 95% ДИ 4,92–15,2; p < 0,001).

Анализ риска развития удлинения QT в подгруппах ЛС выявил значительно более высокий риск у пациентов, получавших вандетаниб (n=2432) и сунитиниб (n=455), OR 9,63 (95% ДИ 5,14–18,0; p < 0,001) и OR 9,01 (95% ДИ 1,15–70,7; p = 0,04) соответственно. При этом статистически значимых ассоциаций между удлинением QTc и приемом пазопаниба (n=536) и акситиниба (n=314) выявлено не было (OR 1,51; 95% ДИ 0,16–4,41; p = 0,72 и OR 3,02; 95% ДИ 0,12–73,8; p = 0,50 соответственно). Также было обнаружено, что у пациентов, получавших 300 мг вандетаниба (n=1291), риск удлинения QTc был выше (OR 10,6; 95% ДИ 5,31–21,2; p < 0,001), чем у пациентов, получавших 100 мг вандетаниба (n=1141; OR 4,83; 95% ДИ 1,94–12, p = 0,001). Исследователи не выявили взаимосвязи между удлинением QTc и продолжительностью терапии [90].

В исследованиях, в которых изучалось влияние нилотиниба и дазатиниба на продолжительность интервала QT, обнаружено, что оба препарата были ассоциированы с удлинением интервала QT. Так, в исследовании, включившем 467 онкологических больных, принимавших дазатиниб, отмечено, что среднее удлинение QTc составило от 0,003 до 0,006 с, при этом у 3 пациентов на фоне терапии абсолютное значение QTc превысило 0,5 с, а у 14 пациентов

было замечено относительное увеличение QT_c , превысившее 0,06 с от исходного уровня [84].

Депсипептид и вориностат – ингибиторы гистондеацетилазы, активно используемые для лечения кожной Т-клеточной лимфомы, также обладают способностью к пролонгации интервала QT . Известны несколько доклинических и клинических исследований, демонстрирующих связь приема депсипептида с удлинением интервала QT и ВСС [91–96]. Одним из наиболее показательных является исследование R. Piekarz и соавт. [91], в котором приняли участие 42 пациента с кожной или периферической Т-клеточной лимфомой, с оценкой 2051 ЭКГ до, во время и после лечения депсипептидом (282 циклов и итого 736 доз препарата). Анализ результатов исследования выявил, что после начала терапии значения QT_c , превышающие 0,45 с, были выявлены на 163 (8,0%) ЭКГ у 28 пациентов, значения $QT_c > 0,48$ с – на 20 (1%) ЭКГ у 10 пациентов, а значения $QT_c > 0,5$ с – на 5 (0,2%) ЭКГ у 4 пациентов. В целом 514 (89%) из 670 ЭКГ со значениями $QT_c > 0,45$ с были сняты либо в 1-е сутки терапии, либо на следующий день после ее начала, при этом в среднем показатель QT_c превысил исходный уровень на 0,13 с. В 1-е сутки после начала терапии среднее увеличение продолжительности QT_c составило 0,165 с ($p < 0,0001$) от исходного уровня, а среднее удлинение QT_c на ЭКГ, полученных на 2-е сутки после введения 1-й дозы препарата, было на 0,144 с больше среднего значения QT_c до начала терапии. Кроме того, обнаружено, что 25% и 2,6% доз были связаны с пролонгированием QT_c в 0,03–0,06 с и более 0,06 с соответственно.

В исследовании E. Olsen и соавт. [97] у 15 из 74 включенных пациентов на фоне приема вориностата были отмечены изменения на ЭКГ в виде удлинения интервала QT_c . При этом у одного из 15 пациентов развилось абсолютное удлинение QT_c в пределах от 0,47 до 0,5 с и относительное более 0,06 с, а у 2 из них – в пределах от 0,45 до 0,47 с. Исследователи отметили, что изменения на ЭКГ, развившиеся на фоне терапии вориностатом, не потребовали ни изменения дозы препарата, ни прекращения лечения.

Диуретики

Известно, что гипокалиемия предрасполагает к развитию желудочковой аритмии. Внеклеточная концентрация калия является основным фактором, определяющим величину потенциала покоя кардиомиоцитов, уменьшение концентрации внеклеточного калия способствует увеличению продолжительности потенциала действия, т.е. пролонгированию интервала QT .

В литературе описаны случаи возникновения TdP при хронической гипокалиемии. Однако J. Chvilicek и соавт. [98] описали случай удлинения QT_c и развития TdP при диуретикиндуцированной острой гипокалиемии у 4-летнего мальчика, госпитализированного для трансплантации печени и тонкой кишки. Предоперационный уровень калия был в пределах нормы, на исходной ЭКГ интервал QT_c 0,37 с, семейный анамнез по удлинению QT отягощен не был. В раннем послеоперационном периоде развилась анурия, что послужило причиной назначения фуросемида в общей дозе 180 мг, разделенной на 3 введения в течение 3 ч. При этом были отмечены снижение содержания калия в сыворотке крови с 3,9 до 2,9 ммоль/л и увеличение продолжительности интервала QT_c до 0,6 с с быстрым развитием TdP, продолжительностью 5,6 с.

Описание данного случая убедительно демонстрирует необходимость учета проаритмогенного действия острого снижения внеклеточной концентрации калия, что может быть обусловлено диуретической терапией препаратами, снижающими уровень калия в плазме крови.

Другие ЛС, способствующие удлинению QT_c

К другим ЛС, обладающим выраженным влиянием на продолжительность интервала QT , относят некоторые ан-

тигистаминные средства, прокинетики и гиполлипидемические препараты. В данном обзоре мы решили объединить для рассмотрения QT -удлиняющих представителей этих групп по нескольким причинам. Во-первых, препараты, представленные ниже, сняты с производства и в настоящее время в клинической практике не используются, во-вторых, влияние на интервал QT других представителей указанных групп остается дискуссионным и продолжает активно изучаться.

Антигистаминные препараты давно и широко используются в клинической практике. Основным различием между препаратами I поколения (традиционными) и препаратами II поколения является отсутствие у последних побочных эффектов, обусловленных влиянием традиционных антигистаминных ЛС на дофаминергические, серотонинергические и холинергические рецепторы (седация, снижение психомоторной функции, антихолинергические побочные эффекты). Однако с 1990-х годов накопились данные, свидетельствующие о том, что высокие дозы препаратов II поколения, терфенадина и астемизола, обуславливают удлинение интервала QT , способствуя развитию TdP и, потенциально, ВВС. Так, база данных FDA располагает сведениями о 396 случаях смертельных исходов, 39 случаях развития TdP, 145 случаях удлинения интервала QT_c и 207 случаях остановки сердечной деятельности, ассоциированных с приемом терфенадина.

QT -удлиняющее действие терфенадина и астемизола реализуется посредством ингибирующего воздействия ЛС на IK_r калиевых каналов миокарда [99], а мощное ингибирующее воздействие, достигающее 50% при концентрации менее 1 мкМ [100], определяет зависимость степени блокады от концентрации активной фракции препаратов в плазме крови и способности их к кумуляции в тканях сердца [101]. То есть риск кардиотоксических эффектов будет увеличиваться при передозировке данных ЛС, нарушении функции органов, принимающих участие в их метаболизме и/или выведении, а также вследствие лекарственных взаимодействий.

Еще в 1986 г. T. Craft [102] описал случай развития рецидивирующих эпизодов TdP на фоне удлинения интервала QT_c у 16-летней девушки после приема 20 таблеток астемизола (общая доза 200 мг), назначенного ей ранее в суточной дозе 10 мг по поводу аллергического ринита. Исходное ЭКГ показало удлинение QT_c до 0,65 с при частоте сердечных сокращений 80 уд/мин, а отмена препарата привела к сокращению продолжительности интервала QT_c до 0,41 с. Похожий случай описали A. Davies и соавт. [103], когда двукратное превышение рекомендованной суточной дозы терфенадина (120 мг) в течение 7 дней было ассоциировано с удлинением интервала QT_c до 0,57 с и уменьшением его продолжительности до 0,4 с на 5-й день после отмены препарата. При этом концентрация метаболитов терфенадина в плазме менялась от 43 мг/л (концентрация метаболита – 1,504 мг/л) исходно до 26,5 мг/л (концентрация метаболита до 389 мг/л) через 9 ч. Вскоре были опубликованы и результаты других наблюдений, свидетельствующие о кардиотоксических эффектах передозировки астемизола или терфенадина [103].

В 1990 г. B. Monahan и соавт. [104] описали случай лекарственного взаимодействия с развитием TdP у 39-летней женщины, принимавшей рекомендованную дозу терфенадина (60 мг) и 400 мг кетокконазола (который начала принимать самостоятельно, заменив им назначенный лечащим врачом цефаклор в суточной дозе 750 мг). При этом исходная продолжительность интервала QT составляла 0,665 с, а через 7 дней после отмены препаратов уменьшилась до 0,429 с. Исходные концентрации метаболитов терфенадина и метаболитов кетокконазола в плазме составляли 57 и 385 нг/мл соответственно при ожидаемых для суточной дозы терфенадина в 60 мг – 10 нг/мл

и 215–250 нг/мл. Этот случай побудил FDA определить несколько ФР, предрасполагающих к развитию удлинения интервала QT_c с возникновением TdP, в число которых были включены и факторы, ассоциированные со снижением метаболизма терфенадина, т.е. заболевания печени и/или лекарственные взаимодействия [105]. И здесь особую роль играет совместное использование терфенадина и астемизола с препаратами, ингибирующими ферменты цитохрома P450, угнетающими метаболизм и, следовательно, обуславливающими увеличение концентрации в сыворотке крови неизмененных терфенадина и астемизола. К таким препаратам относят макролиды (эритромицин и треолактомицин) и имидазольные антигрибковые препараты (кетоконазол и интраконазол) [105]. Эти вопросы были освещены выше.

Однако, несмотря на эти предупреждения, в литературе имеются описания случаев об использовании нереконмендованных комбинаций указанных ЛС. Так, A. Zechin и соавт. [106] ретроспективно проанализировали назначения, сделанные в течение 22 мес (с 1991 по 1992 г.), определив частоту одновременного назначения терфенадина или астемизола с макролидными антибиотиками или кетоконазолом. Так, было зарегистрировано 122 эпизода одновременного применения терфенадина или астемизола с макролидными антибиотиками или кетоконазолом, причем в большинстве случаев в назначениях фигурировал терфенадин (94%). Кроме того, было выявлено, что с 1991 по 1992 г. частота одновременного использования нереконмендованных комбинаций ЛС увеличилась более чем в 3 раза. В результате астемизол был изъят с фармацевтического рынка Европы и США в 1997 г., в то время как терфенадин, замененный метаболитом – фексофенадином, был изъят в 1999 г., а в некоторых странах был переведен в ранг рецептурных средств.

Большое внимание в настоящее время уделяется безопасности других антигистаминных препаратов. В отношении некоторых представителей антигистаминных средств I поколения (Димедрол, гидроксизин) также известны кардиотоксические эффекты, обусловленные воздействием ЛС на калиевые каналы и реализуемые при передозировке указанных ЛС [107–110]. Что же касается ряда антигистаминных ЛС II поколения (эбастин, лоратадин, цетиризин, акривастин, рупатадин, мизоластин, биластин), то вопрос относительно QT -удлиняющего действия этих препаратов остается дискуссионным [111–119]. У некоторых из них *in vitro* обнаружена способность блокировать IK_r калиевых каналов [120] при отсутствии сведений о QT -удлиняющем действии при использовании в клинической практике. Однако все исследователи сходятся во мнении, что этот вопрос требует дальнейшего изучения [121, 122].

Несмотря на имеющиеся доказательства о связи цизаприда с нарушениями сердечного ритма, в 1993 г. препарат был одобрен для использования, а уже в 2000 г. был отозван с фармацевтического рынка США, Канады, Великобритании [123]. Цизаприд – прокинети́ческое средство, обладающее мощным антагонистическим действием на IK_r калиевых каналов, обуславливающее QT -удлиняющее действие ЛС, риск развития фатальных желудочковых аритмий и ВСС. Так, с 1993 по 1996 г. в FDA поступили сообщения о 23 пациентах с удлинением интервала QT_c и 34 – с развившейся TdP, использовавших цизаприд, из них 7 – дети, 1 – подросток. Было зафиксировано 4 летальных исхода. Из 57 пациентов 32 получали комбинированную терапию – вместе с цизапридом принимали имидазольные противогрибковые препараты (кетоконазол, флуконазол, итраконазол и метронидазол) или макролидные антибиотики (эритромицин, кларитромицин). Была выявлена четкая зависимость между развитием удлинения QT и TdP и началом терапии цизапридом, а также увеличением дозы препарата, добавлением к цизаприду противогрибкового ЛС или макролида, препаратов, ингибирующих ферментную

систему цитохрома P450 (CYP 3A4), влияющего на метаболизм цизаприда. У пациентов на фоне подобной комбинированной терапии были обнаружены повышенные концентрации препарата в плазме крови. У большинства пациентов удлинение QT_c и рецидивы TdP прекращались после отмены цизаприда, или имидазольного ЛС, или макролидного антибиотика, или обоих. Также было отмечено, что у 22 (39%) пациентов имелась патология сердца (ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий), у 14 – почечная или печеночная недостаточность (25%), у 11 (19%) – электролитный дисбаланс и 7 (12%) человек принимали антиаритмики (амиодарон и фенотиазины) [123].

Систематический обзор J. Tack и соавт. [124], включивший 75 публикаций (фармакокинетических, фармакодинамических, по клинической эффективности, по безопасности), также выявил, что наиболее часто удлинение QT_c и развитие TdP, ассоциированное с цизапридом, отмечались при назначении комбинированной терапии, при использовании препарата совместно с другими QT -удлиняющими ЛС и/или препаратами, ингибирующими ферментную систему цитохрома P450: антиаритмическими (хинидин, прокаинамид, соталол, амиодарон, дизопирамид), макролидными антибиотиками (эритромицин), астемизолом, терфенадином, фенотиазинами, противогрибковыми ЛС и ТЦА. Вероятность кардиотоксического действия цизаприда увеличивалась при наличии у пациентов заболеваний сердца, сердечной недостаточности, дыхательной недостаточности, почечной недостаточности, гипокалиемии или гипомagneмии, а также у лиц с врожденным удлинением QT .

В целом за почти 7 лет использования ЛС FDA обнаруживала 302 случая внезапной смерти на фоне лечения цизапридом [125], к моменту отзыва цизаприда FDA получила сообщение еще о 24 случаях внезапной смерти детей в возрасте до 6 лет [125]. К тому времени объемы продаж цизаприда в США составляли 2,5 млрд дол. США [125].

Известно, что пробукол обладает способностью продлевать интервал QT благодаря непрямо́му блокирующему действию на сердечный калиевый канал $hERG/IK_r$ и блокирующему действию на IK_s калиевых каналов [126, 127]. В литературе описаны несколько случаев, демонстрирующих влияние пробукола на продолжительность интервала QT и развитие TdP. Так, M. Tamura и соавт. [128] описали случай развития обратимого удлинения интервала QT и двух эпизодов потери сознания у 64-летней женщины, случившихся через 8 и 11 нед после начала лечения пробуколом (1000 мг/сут). На ЭКГ, снятой до начала лечения пробуколом, отмечалось незначительное удлинение QT_c до 0,46 с, а к 12-й неделе терапии показатель QT_c увеличился до 0,62 с. Через 6 нед после отмены препарата продолжительность интервала QT_c снизилась до 0,48 с. S. Dujovne и соавт. [129] оценили ЭКГ 42 пациентов, получавших пробукол в течение 18–24 мес. У 48% пациентов было выявлено удлинение интервала QT_c на 0,011–0,07 с. Случай, описанный H. Matsuhashi и соавт. [130], показал, что использование пробукола в течение 4 нед было ассоциировано с увеличением интервала QT_c до 0,62 с и развитием TdP у 36-летней женщины с врожденным удлинением интервала QT . Прекращение приема пробукола сочеталось со снижением продолжительности интервала QT_c до 0,5 с.

Конечно, общее количество случаев развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT в целом не очень велико, и далеко не у всех больных на фоне увеличения продолжительности интервала QT развиваются TdP. Так, пируэтная тахикардия по разным данным развивается в 6–10% всех случаев лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT [131, 132]. Однако реальная угроза для жизни (на долю TdP приходится в общей сложности 5% в общей структуре причин ВСС) диктует необходимость обращать самое пристальное внимание на эту проблему. Наиболее важным направлением являются разработка и применение

ние в клинической практике профилактических мероприятий, призванных предотвратить проявление кардиотоксических неблагоприятных побочных реакций ЛС. В свою очередь, развитие TdP на фоне удлинения QT_c наиболее часто ассоциировано с такими ФР, как женский пол, структурная патология сердца, гипокалиемия, лекарственные взаимодействия, причем вероятность развития TdP увеличивается при одновременном присутствии нескольких ФР [133].

Выделяют ряд ФР развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT [134]: женский пол, пожилой и старческий возраст (65 лет и старше), наличие структурной патологии сердца, брадикардии, наследственно-обусловленное удлинение интервала QT, нарушения электролитного обмена, использование 2 и более QT-удлиняющих ЛС, их передозировка, лекарственные взаимодействия. К модифицируемым ФР относят нарушения электролитного обмена (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия), брадикардию, одновременное назначение двух и более QT-удлиняющих средств, комбинаций QT-удлиняющего препарата с ингибиторами ферментов цитохрома P450, влияющих на метаболизм QT-продолгующих ЛС, а также с ЛС, нарушающими баланс электролитов, вызывающими нарушение функции печени и/или почек. К немодифицируемым ФР лекарственно-индуцированного удлинения QT относят женский пол, возраст 65 лет и старше, заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность), врожденное удлинение интервала QT.

Учитывая изложенное, становится очевидной необходимость оценивать не только потенциальную QT-удлиняющую способность препарата перед его назначением пациенту, но и наличие всех других факторов, определяющих и повышающих риск лекарственно-обусловленного удлинения интервала QT, в том числе других ЛС. Все модифицируемые ФР (например, нарушения электролитного обмена), а также другие назначения, таящие угрозу лекарственного взаимодействия, должны быть скорректированы. Необходимо помнить, что следует избегать одновременного назначения двух и более QT-удлиняющих средств, комбинаций QT-удлиняющего препарата с ингибиторами ферментов цитохрома P450, влияющих на метаболизм QT-продолгующих ЛС, а также с ЛС, нарушающими баланс электролитов, вызывающими нарушение функции печени и/или почек.

При увеличении длительности QT_c более 0,5 с или более 0,06 с от исходного значения следует отменить все подозреваемые в отношении QT-удлиняющего эффекта препараты, проверить и устранить возможные ФР (электролитные расстройства, брадикардия). Лечение может быть возобновлено после консультации кардиолога, в уменьшенной дозе ЛС и только после нормализации величины QT_c. Осуществление мониторинга ЭКГ и всех модифицируемых ФР является обязательным.

Заключение

Удлинение интервала QT_c ассоциируется с повышенным риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в том числе TdP и/или ВСС. Наиболее частой причиной приобретенного удлинения QT_c является влияние тех или иных ЛС – представителей разных фармакологических групп как кардиологического, так и некардиологического профиля. Проблема лекарственно-индуцированного удлинения QT_c является настолько острой и актуальной, что QT-удлиняющее действие одних ЛС стало причиной ограничения их использования или полного изъятия с фармакологического рынка (терфенадин, астемизол, цизаприд, спарфлоксацин, грепафлоксацин, пробукол и др.), а для других ЛС, как уже существующих, так и появляющихся вновь, одним из обязательных критериев безопасности и допуска на фармакологический рынок стало отсутствие продолгующего влияния на интервал QT.

Огромную роль в решении данной проблемы играют продолжающиеся доклинические и клинические исследования, изучающие влияние различных ЛС на сердечную проводимость, а также постмаркетинговые наблюдения – необходимое условие для мониторинга неблагоприятных кардиологических побочных эффектов ЛС, объединяемых в общедоступные базы данных. Формирование соответствующей настороженности и обучение как медицинского персонала, так и самих пациентов правилам диагностики и предотвращения аритмогенных проявлений, индуцированных ЛС, позволяет надеяться на то, что проблема лекарственно-обусловленного удлинения интервала QT и ассоциированных с ней рисков будет решена.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Burton F, Cobbe SM. Dispersion of ventricular repolarization and refractoriness. *Cardiovas Res* 2001; 50: 10–23. DOI: 10.1016/S0008-6363(01)00197-3
- Dekker JM, Schouten EG, Kloorwijk P et al. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Circulation* 1994; 90: 779–85. DOI: 10.1161/01.CIR.90.2.779
- Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151–9. DOI: 10.1016/0002-8703(89)90670-4
- Leclercq JF, Coumel P, Maison-Blanche P et al. Mechanisms determining sudden death. A cooperative study of 69 cases recorded using the Holter method. *Arch Mal Coeur Vais* 1986; 79 (7): 1024–33.
- Якушин С.С., Бойцов С.А., Фурменко Г.И. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболевваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Рос. кардиол. журн.* 2011; 2: 59–64. [Iakushin S.S., Boitsov S.A., Furmenko G.I. et al. Vnezapnaia serdechnaia smert' u bol'nykh ishemicheskoi bolezniu serdtsa po rezul'tatam Rossiiskogo mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniia Zabolevaemosti, smertnosti, kachestva diagnostiki i lecheniia ostrykh form IBS (REZONANS). *Ros. kardiolog. zhurn.* 2011; 2: 59–64 (in Russian).]
- Солохин Ю.А., Макаров Л.М., Комолятова В.Н. Внезапная внегоспитальная сердечная смерть в молодом возрасте (анализ за 5 лет по данным 2-го танатологического отделения бюро Судебно-медицинской экспертизы Департамента Здравоохранения г. Москвы). *Медицинская экспертиза и право.* 2013; 4: 16–23. [Solokhin Yu.A., Makarov L.M., Komoliatova V.N. Vnezapnaia vnegospital'naia serdechnaia smert' v molodom vozraste (analiz za 5 let po dannym 2-go tanatologicheskogo otdeleniia biuro Sudebno-meditsinskoi ekspertizy Departamenta Zdravookhraneniia g. Moskvy). *Meditsinskaiia ekspertiza i pravo.* 2013; 4: 16–23 (in Russian).]
- Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского кардиологического общества. М.: Медпрактика-М, 2003. [Sudden cardiac death. Recommendations of the European Society of Cardiology. Moscow: Medpraktika-M, 2003 (in Russian).]
- Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time dependence of risk. *Circulation* 1992; 85: 12–20.
- Остроумова О.Д. Удлинение интервала QT. *PMZh.* 2001; 18: 750–4. [Ostroumova O.D. Udlinienie intervala QT. *PMZh.* 2001; 18: 750–4 (in Russian).]
- Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89 (11): 1363–72. DOI: 10.1136/heart.89.11.1363
- Leestma JE, Koenig KL. Sudden death and phenothiazines. *Arch Gen Psychiatry* 1968; 18: 137–48.
- Kelly HG, Fay JE, Lavery SG et al. Thioridazine hydrochloride (Mellaril): its effect on the electrocardiogram and a report on two fatalities with electrocardiographic abnormalities. *Can Med Assoc J* 1963; 89: 546–54.
- Hollister LE, Koes JC. Sudden death during treatment with phenothiazine derivatives. *JAMA* 1965; 192: 1035–8.
- Huston JR, Bell GE. The effect of thioridazine hydrochloride and chlorpromazine on the electrocardiogram. *JAMA* 1966; 198: 134–8.
- Simpson GM, Davis J, Jefferson JW et al. Sudden deaths in psychiatric patients: The role of neuroleptic drugs. Washington DC: American Psychiatric Association Task Force, 1987.
- Royal College of Psychiatrists. The association between antipsychotic drugs and sudden death. Report of the Working Group of the Royal College of Psychiatrists' Psychopharmacology Sub-Group. London: Royal College of Psychiatrists, 1997.
- Ray WA, Meredith S, Thapa PB. et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1161–7. DOI: 10.1001/archpsyc.58.12.1161

18. Committee on Safety of Medicines-Medicines Control Agency. Suspension of availability of sertindole (serdolect). *Curr Probl Pharmacovigilance* 1999; 25: 1.
19. Committee on Safety of Medicines-Medicines Control Agency. QT interval prolongation with antipsychotics. *Curr Probl Pharmacovigilance* 2001; 27: 4.
20. Ravin DS, Levenson JW. Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 867–70.
21. Modai I, Hirschmann S, Rava A et al. Sudden death in patients receiving clozapine treatment: a preliminary investigation. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 325–7.
22. Cancro R, Wilder R. A mechanism of sudden death in chlorpromazine therapy. *Am J Psychiatry* 1970; 127: 368–71.
23. Weiner WJ, Goetz CG, Nausieda PA et al. Respiratory dyskinesias: extrapyramidal dysfunction and dyspnea. *Ann Intern Med* 1978; 88: 327–31.
24. Modestin J, Krapf R, Boker W. A fatality during haloperidol treatment: mechanism of sudden death. *Am J Psychiatry* 1981; 138 (12): 1661–7. DOI: 10.1176/ajp.138.12.1616
25. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C et al. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354: 1841–5.
26. Hoehns JD, Fouts MM, Kelly MW et al. Sudden cardiac death with clozapine and sertraline combination. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 862–6. DOI: 10.1592/phco.21.9.871.34565
27. Цибулькин Н.А. Синдром удлиненного интервала QT – основные клинико-патофизиологические аспекты. *Практическая медицина*. 2012; 5 (60): 98–103.
[Tsubul'kin N.A. Sindrom udlinennogo intervala QT – osnovnye kliniko-patofiziologicheskie aspekty. *Prakticheskaja meditsina*. 2012; 5 (60): 98–103 (in Russian).]
28. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-Related QTc Prolongation, Torsade de Pointes and Sudden Death. *Drugs* 2002; 62 (11): 1649–71. DOI: 10.2165/00003495-200262110-00006
29. Warner JP, Barnes TR, Henry JA. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 311–3.
30. Reilly JG, Ayes SA, Ferrier IN et al. QTc interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 335: 1048–52. DOI: 10.1016/S0140-6736 (00)02035-3
31. Giardina EG, Bigger JT, Glassman AH et al. The electrocardiographic and antiarrhythmic effects of imipramine hydrochloride at therapeutic plasma concentrations. *Circulation* 1979; 60 (5): 1045–52. DOI: 10.1161/01.cir.60.5.1045
32. Vieth RC, Friedel RO, Bloom V, Bielski R. Electrocardiogram changes and plasma desimpramine levels during treatment of depression. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 796–802.
33. Vohra J, Burrows GD, Sloman, G. Assessment of cardiovascular side-effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressant drugs. *Australia New Zealand J Med* 1975; 5: 7–11. DOI: 10.1111/j.1445-5994.1975.tb03247.x
34. Swanson JR, Jones GR, Krasselt W et al. Death of two subjects due to imipramine and desipramine metabolite accumulation during chronic therapy: a review of the literature and possible mechanisms. *J Forensic Sci* 1997; 42: 335–9.
35. Baker B, Dorian P, Sandor P et al. Electrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 15–21.
36. Levy RL. Clinical studies of quinidine. IV. The clinical toxicology of quinidine. *J Am Med Assoc* 1922; 79: 1108–13.
37. Copley SE, Antman EM, Berlin JA et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990; 82: 1106–16.
38. Selezer A, Wray HW. Quinidine Syncope: Paroxysmal Ventricular Fibrillation Occurring during Treatment of Chronic Atrial Arrhythmias. *Circulation* 1964; 30 (1): 17–26. DOI: 10.1161/01.cir.30.1.17
39. Bauman JL, Bauernfeind RA, Hoff JV et al. Torsade de pointes due to quinidine: observations in 31 patients. *Am Heart J* 1984; 107: 425–30.
40. Roden DM, Woosley RL, Primm RK. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: Implications for patient care. *Am Heart J* 1986; 111 (6): 1088–93. DOI: 10.1016/0002-8703(86)90010-4
41. Lindquist M, Edwards IR. Risks of non-sedating antihistamines. *Lancet* 1997; 349: 1322. DOI: 10.1016/S0140-6736 (97)26018-6
42. Синкопальников А.И. Макролиды в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей. *Рус. мед. журн.* 2006; 14 (22): 1588–96.
[Sinkopal'nikov A.I. Makrolidy v lechenii vnebol'nichnykh infektsii nizhnikh dykhatel'nykh putei. *Rus. med. zhurn.* 2006; 14 (22): 1588–96 (in Russian).]
43. Guo D, Cai Y, Chai D et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie* 2010; 65: 631–40. DOI: 10.1691/ph.2010.0644
44. Mishra A, Friedman HS, Sinha AK. The effects of erythromycin on the electrocardiogram. *Chest* 1999; 115: 983–6.
45. Kneen R, Pham NG, Solomon T et al. Penicillin vs. erythromycin in the treatment of diphtheria. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 845–50.
46. Kdesh A, McPherson CA, Yaylali Y et al. Effect of erythromycin on myocardial repolarization in patients with community-acquired pneumonia. *South Med J* 1999; 92: 1178–82.
47. Oberg K, Fau-Bauman JL, Bauman JL. QT interval prolongation and torsades de pointes due to erythromycin lactobionate. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 687–92.
48. Haefeli WE, Schoenenberger RA, Weiss P, Ritz R. Possible risk for cardiac arrhythmia related to intravenous erythromycin. *Intensive Care Med* 1992; 18: 469–73.
49. Camilleri JF, Deharo JC, Panagides D et al. Jet intravenous injection of erythromycin lactobionate. A possible cause of the occurrence of crisis in torsade de pointes. *Ann Cardiol Angeiol* 1989; 38: 657–59.
50. Germanakis I, Galanakis E, Parthenakis F et al. Clarithromycin treatment and QT prolongation in childhood. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1694–6. DOI: 10.1080/08035250600764800
51. Hensley C, Keane D. Clarithromycin induced torsade de pointes. *Ir J Med Sci* 2008; 177: 67–8. DOI: 10.1007/s11845-007-0057-3
52. Kamochi H, Nii T, Eguchi K et al. Clarithromycin associated with torsades de pointes. *Jpn Circ J* 1999; 63: 421–2.
53. Federal Drug Commission. FDA/PhRMA task force to assess QT risk by pre-clinical markers. *Pink Sheet* 1999; 61: 15–6.
54. Strle F, Maraspin V. Is azithromycin treatment associated with prolongation of the Q-Tc interval? *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 396–9.
55. Kezerashvili A, Khattak H, Barsky A et al. Azithromycin as a cause of QT-interval prolongation and torsade de pointes in the absence of other known precipitating factors. *J Interv Card Electrophysiol* 2007; 18: 243–6.
56. Huang BH, Wu CH, Hsia CP, Yin Chen C. Azithromycin-induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1579–82.
57. Malcolm A. Commentary-QT prolongation due to roxithromycin. *Postgrad Med J* 2000; 76: 653–4.
58. Stramba-Badiale M, Nador F, Porta N et al. QT interval prolongation and risk of life-threatening arrhythmias during toxoplasmosis prophylaxis with spiramycin in neonates. *Am Heart J* 1997; 133: 108–11.
59. Justo D, Mardi T, Zeltser D. Roxithromycin-induced torsades de pointes. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 326–7.
60. Promphan W, Khongphatthanayothin A, Horchaprasit K, Benjacholamas V. Roxithromycin induced torsade de pointes in a patient with complex congenital heart disease and complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 1424–6.
61. Bril F, Gonzalez C, Di Girolamo G. Antimicrobial agents-associated with QT interval prolongation. *Curr Drug Safety* 2010; 5: 85–92.
62. Ball P, Mandell L, Niki Y, Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Saf* 1999; 21: 407–21.
63. Iannini P. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. *BMJ* 2001; 322: 46–7. DOI: 10.1136/bmj.322.7277.46
64. Liu HH. Safety Profile of the Fluoroquinolones Focus on Levofloxacin. *Drug Saf* 2010; 33 (5): 353–69. DOI: 0114-5916/10/0005-0353/\$49.95/0
65. Lannini PB, Circumaru I. Gatifloxacin-induced QTc prolongation and ventricular tachycardia. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (3): 361–2.
66. Tsikouris JP, Peeters MJ, Cox CD et al. Effects of three fluoroquinolones on QT analysis after standard treatment courses. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006; 11 (1): 52–6. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2006.00082.x
67. Demolis JL, Kubitz D, Tenneze L et al. Effect of a single oral dose of moxifloxacin (400 mg and 800 mg) on ventricular repolarization in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68 (6): 658–66.
68. Makaryus AN, Byrns K, Makaryus MN et al. Effect of ciprofloxacin and levofloxacin on the QT interval: is this a significant "clinical" event? *South Med J* 2006; 99 (1): 52–6. DOI: 10.1097/01.smj.0000197124.31174.7 e
69. Noel GJ, Natarajan J, Chien S et al. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73 (4): 292–303.
70. Kahn JB. Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (5): 847–8.
71. Ball P. Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 (5): 557–9.
72. Pham CP, de Feiter PW, van der Kuy PHM, van Mook WN. Long QTc Interval and Torsade de Pointes Caused by Fluconazole. *Ann Pharmacother* 2006; 40 (7–8): 1456–61. DOI: 10.1345/aph.1g741
73. Wassmann S, Nickenig G, Bohm M. Long QT syndrome and torsade de pointes in a patient receiving fluconazole [letter]. *Ann Intern Med* 1999; 131: 797. DOI: 10.7326/0003-4819-131-10-199911160-00034
74. Anon. Seldane® withdrawal requested by FDA because "unique molecule" status has ended, agency says; Hoechst declares intent to fight withdrawal via hearing process. *F-D-C Reports* 1997; 59 (3): 11–2.
75. Albengres E, Le Louët H, Tillement JP. Drug-Safety 1998; 18: 83. DOI: 10.2165/00002018-199818020-00001
76. Pohjola-Sintonen S, Viitasalo M, Toivonen L, Neuvonen P. Torsades de pointes ventricular tachycardia caused by itraconazole-terfenadine interaction. *BMJ* 1993; 306: 186.
77. Zimmerman M, Duruz H, Broccard O et al. Torsades de pointes after treatment with terfenadine and ketoconazole. *Eur Heart J* 1992; 13: 1002–3.
78. Tsai W-C, Tsai L-M, Chen J-H. Combined use of astemizole and ketoconazole resulting in torsade de pointes. *J Formos Med Assoc* 1997; 96: 144–6.
79. Hoover CA, Carmichael JK, Nolan PE Jr et al. Cardiac arrest associated with combination cisapride and itraconazole therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1996; 1: 255–8.
80. Vejpongpa S, Peh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 938–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1167
81. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G et al. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: Target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. *Cancer Treat Rev* 2018; 63: 135–43. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.11.009

82. Sarapa N, Huang M, Varterasian M et al. Risk management and eligibility criteria for QT assessment in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3047. DOI: 10.1200/jco.2005.23.16_suppl.3047
83. Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ETH. The Diagnosis and Management of Cardiovascular Disease in Cancer Patients. *Curr Probl Cardiol* 2008; 33 (4): 163–96. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2008.01.002
84. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3362.
85. Vorchheimer DA. What is QT interval prolongation? *J Fam Pract* 2005; 6: 4–7.
86. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2013; 18: 900–8.
87. Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3609–15.
88. Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K, Nakamura S. Prolongation of the QT Interval and Ventricular Tachycardia in Patients Treated with Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *Ann Intern Med* 2000; 133 (11): 881. DOI: 10.7326/0003-4819-133-11-200012050-00012
89. Soignet SL, Frankel SR, Douer D et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3852–60.
90. Ghatlalia P, Je Y, Kaymakcalan MD et al. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer* 2015; 112: 296–305.
91. Piekarsz RL, Frye AR, Wright JJ et al. Cardiac studies in patients treated with decapeptide, FK228, in a phase II trial for T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3762–73.
92. Ueda H, Manda T, Matsumoto S et al. FR901228, a novel antitumor bicyclic decapeptide produced by no. 968. III. Antitumor activities in experimental mice. *J Antibiot (Tokyo)* 1994; 47: 315–23.
93. Bates SE, Rosing DR, Fojo T et al. Challenges of evaluating the cardiac effects of anticancer agents. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3871–74.
94. Page JG, Rodman LE, Heath JE et al. Effect of infusion rate on the toxicity of decapeptide (NSC630176). *Proc Amer Assoc Cancer Res* 1995; 36: 368.
95. Page JG, Rodman LE, Heath JE et al. Comparison of the toxicity of Depsipeptide (NSC631076) in dogs and rats. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 1996; 37: 374.
96. Sandor V, Bakke S, Robey RW et al. Phase I trial of the histone deacetylase inhibitor, decapeptide (FR901228, NSC 630176) in patients with refractory neoplasms. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 718–28.
97. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3109–15.
98. Chvilicek JP, Hurlbert BJ, Hill GE. Diuretic-induced hypokalaemia inducing torsades de pointes. *Can J Anaesthesia* 1995; 42 (12): 1137–9. DOI: 10.1007/bf03015102
99. Taglialatela M, Pannaccione A, Castaldo P et al. Inhibition of HERG1 K(+) channels by the novel second-generation antihistamine mizolastine. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1081–8.
100. Moss AJ. The QT interval and torsade de pointes. *Drug Saf* 1999; 21 (1): 5–10, 81–7. DOI: 10.2165/00002018-199921001-00002
101. Ушкалова Е.А. Лекарственные средства и интервал QT. Фарматека для практикующих врачей. 2001; 7 (49): 45–53.
[Ushkalova E.A. Lekarstvennye sredstva i interval QT. Farmateka dlia praktikuiushchikh vrachei. 2001; 7 (49): 45–53 (in Russian).]
102. Craft TM. Torsade de pointes after astemizole overdose. *BMJ* 1986; 292 (6521): 660. DOI: 10.1136/bmj.292.6521.660
103. Davies AJ, Harindra V, McEwan A, Ghose RR. Cardiotoxic effects with convulsions in terfenadine overdose. *BMJ* 1989; 298: 325.
104. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES et al. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1990; 264: 2788–90.
105. Olasiriska-Wisniewska A, Olasiriski J, Grajek S. Cardiovascular safety of antihistamines. *Adv Dermatol Allergol* 2014; 3: 182–6. DOI: 10.5114/pdia.2014.43191
106. Zechin AD, Hedges JR, Eiselt-Proteau D, Haxby D. Possible interactions with terfenadine or astemizole. *West J Med* 1994; 160: 321–5.
107. Szwedczyk J, Kruszewski J. The influence of antihistamines on the cardiovascular system. *Alergia Astma Immunologia* 2001; 6: 135–41.
108. Husain Z, Hussain K, Nair R, Steinman R. Diphenhydramine induced QT prolongation and torsade de pointes: an uncommon effect of a common drug. *Cardiol J* 2010; 17: 509–11.
109. Lee BH, Lee SH, Chu D et al. Effects of the histamine H(1) receptor antagonist hydroxyzine on hERG K(+) channels and cardiac action potential duration. *Acta Pharmacol Sin* 2011; 32: 1128–37.
110. Hollister LE. Hydroxyzine hydrochloride: possible adverse cardiac interactions. *Psychopharmacol Commun* 1975; 1: 61–5.
111. Hey JA, del Prado M, Kreutner W, Egan RW. Cardiotoxic and drug interaction profile of the second generation antihistamines ebastine and terfenadine in an experimental animal model of torsade de pointes. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 159–63.
112. Gillen MS, Miller B, Chaikin P, Morganroth J. Effects of supratherapeutic doses of ebastine and terfenadine on the QT interval. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 201–4.
113. Dávila I, del Cuvillo A, Mullol J et al. Use of second generation H1 antihistamines in special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23 (1): 1–16.
114. Hekkalä AM, Swan H, Väänänen H et al. The effect of antihistamine cetirizine on ventricular repolarization in congenital long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 691–5.
115. Taglialatela M, Pannaccione A, Castaldo P et al. Inhibition of HERG1 K(+) channels by the novel second-generation antihistamine mizolastine. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1081–8.
116. Caballero R, Valenzuela C, Longobardo M et al. Effects of rupatadine, a new dual antagonist of histamine and platelet-activating factor receptors, on human cardiac kv1.5 channels. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 1071–81.
117. Izquierdo I, Merlos M, García-Rafanell J. Rupatadine: a new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist. A review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39: 451–68.
118. Tyl B, Kabbaj M, Azzam S et al. Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and supratherapeutic doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough QT study (TQTs) with QT-concentration analysis. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 893–903.
119. Erdogan O, Altun A, Gazi S, Ozbay G. Loratadine improves ischemic parameters of exercise stress test in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: e24.
120. Delpon E, Valenzuela C, Tamargo J. Blockade of cardiac potassium and other channels by antihistamines. *Drug Saf* 1999; 21 (1): 11–8. DOI: 10.2165/00002018-199921001-00003
121. DuBuske LM. Second-generation antihistamines: the risk of ventricular arrhythmias. *Clin Ther* 1999; 21: 281–95. DOI: 10.1016/S0149-2918 (00)88286-7
122. Flockhart DA. Drug interactions, cardiac toxicity, and terfenadine: from bench to clinic? *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 101–3.
123. Wysowski DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 290–1. DOI: 10.1056/NEJM199607253350416
124. Tack J, Camilleri M, Chang L et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT4 agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35 (7): 745–67. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05011.x
125. Willman D. How a New Policy Led to Seven Deadly Drugs. *Los Angeles Times*, 2000.
126. Shi YQ, Yan CC, Zhang X et al. Mechanisms underlying probucol-induced hERG-channel deficiency. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 3695–704. DOI: 10.2147/DDDT.S86724
127. Hihara T, Taniguchi T, Ueda M et al. Probucol and the cholesterol synthesis inhibitors simvastatin and triparanol regulate I_{Ks} channel function differently. *Hum Exp Toxicol* 2013; 32 (10): 1028–37. DOI: 10.1177/0960327112474848
128. Tamura M, Ueki Y, Ohtsuka E et al. Probucol-induced prolongation and syncope. *Jpn Circ J* 1994; 58 (5): 374–7.
129. Dujovne CA, Atkins F, Wong B et al. Electrocardiographic effects of probucol. A controlled prospective clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 735–9. DOI: 10.1007/BF00541934
130. Matsushashi H, Onodera S, Kawamura Y et al. Probucol-induced prolongation and torsades de pointes. *Jpn J Med* 1989; 28 (5): 612–5. DOI: 10.2169/internalmedicine1962.28.612
131. Camm AJ, Malik M, Yap YG. Acquired long QT syndrome. Oxford: Blackwell, 2004.
132. FDA. Tikosyn (dofetilide), NDA 20-931. Risk evaluation and mitigation strategy document, 2013; NDA 20-931/S-007.
133. Zeltser D, Justo D, Halkin A et al. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 282–90. DOI: 10.1097/01.md.0000085057.63483.9b
134. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes. *Can Pharmacists J* 2016; 149 (3): 139–52. DOI: 10.1177/1715163516641136

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Голобородова Ирина Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: giv55555@ramler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-6330>

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Pirogov Russian National Research Medical University – separate structural subdivision “Russian Gerontological Scientific and Clinical Center”. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Irina V. Goloborodova – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: giv55555@ramler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-6330>

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019

Кардиотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов

М.В. Леонова✉

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов России»
✉ anti23@mail.ru

Аннотация

Цель – представить научный обзор о неблагоприятном влиянии препаратов класса нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на сердечно-сосудистые исходы (повышение артериального давления – АД, развитие инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий), что объединено понятием «кардиотоксичность».

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и проч.) с 1993 г. Обзор основан на анализе крупных клинических и наблюдательных исследований и метаанализов, что имеет большое значение в доказательности данных.

Результаты. НПВП относятся к широко применяемым лекарственным препаратам в клинической практике. Наряду с хорошо известными желудочно-кишечными побочными эффектами НПВП большую группу неблагоприятных эффектов составляют осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые в 2000-е годы были объединены в «кардиотоксичность». Показано, что кардиотоксичность НПВП может определяться степенью селективности к действию на фермент циклооксигеназы (ЦОГ)-2 и имеет для многих препаратов дозозависимое и курсовое влияние. По результатам ряда метаанализов и крупных клинических и наблюдательных исследований (регистров) применение НПВП может приводить к повышению уровня АД (более 5 мм рт. ст.) и развитию артериальной гипертензии (от 10 до 29%), а также противодействовать гипотензивному эффекту антигипертензивных препаратов (β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция). По данным крупных метаанализов НПВП повышают риск развития инфаркта миокарда, инсульта, декомпенсации сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, смертности. Эти риски показаны как для селективных ингибиторов ЦОГ-2 – коксибов (рофекоксиб, эторикоксиб), так и традиционных неселективных НПВП (диклофенака, ибупрофена, индометацина). Вместе с тем целекоксиб имеет преимущество в снижении риска кардиоваскулярных исходов перед другими НПВП. Неблагоприятное влияние НПВП на сердечно-сосудистые исходы увеличивается с дозами или кратностью приема и отмечается даже при краткосрочном применении (менее 7 дней), а также увеличивается при высоком сердечно-сосудистом риске.

Заключение. Результаты данного обзора указывают на то, что не существует очевидного безопасного терапевтического окна для НПВП в клинической практике, что обосновывает необходимость ограниченного использования НПВП, особенно у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, целекоксиб, кардиотоксичность, инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Леонова М.В. Кардиотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 107–116. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190191

Review

Cardiotoxicity of non-steroid anti-inflammatory drugs

Marina V. Leonova

Interregional Public Organization “Russian Association of Clinical Pharmacologists”
✉ anti23@mail.ru

Abstract

Aim. To provide a scientific review on an unfavorable effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on cardiovascular outcomes (high blood pressure (BP), myocardial infarction, stroke, heart failure, atrial fibrillation), which can be united by the term of “cardiotoxicity”.

Outcomes and methods. To write this review we searched for publications in Russian and international search engines (PubMed, eLibrary, etc.) since 1993. The review is based on an analysis of large clinical and observational studies and meta-analyses, which is of great importance in the evidence of the data.

Results. NSAIDs are widely used drugs in clinical practice. Along with the well-known gastrointestinal side effects of NSAIDs, a large group of adverse effects are cardiovascular events, which were referred to as “cardiotoxicity” in the 2000s. It was shown that cardiotoxicity of NSAIDs can be determined by the degree of selectivity to the action of cyclooxygenase (COX) -2 and has a dose-dependent and course effect for many drugs. According to a number of meta-analyses and large clinical and observational studies (registers), the use of NSAIDs can lead to an increase in blood pressure (more than 5 mm Hg) and arterial hypertension (from 10 to 29%), and also counteracts the hypotensive effect of antihypertensive drugs (β-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists). According to large meta-analyses, NSAIDs increase the risk of myocardial infarction, stroke, decompensated heart failure, atrial fibrillation, and mortality. These risks are shown both for selective COX-2 inhibitors - coxibs (rofecoxib, etoricoxib) and traditional non-selective NSAIDs (diclofenac, ibuprofen, indomethacin). However, celecoxib has an advantage of reducing the risk of cardiovascular outcomes over other NSAIDs. The unfavorable effect of NSAIDs on cardiovascular outcomes increases with doses or frequency of administration and is seen even with short-term use (less than 7 days), and also increases with high cardiovascular risk.

Conclusions. The results of this review shows that in clinical practice there is no obvious safe therapeutic window for NSAIDs, that justifies the need for limited use of NSAIDs, especially in patients with established cardiovascular disease.

Key words: non-steroid anti-inflammatory drugs, celecoxib, cardiotoxicity, myocardial infarction, stroke, cardiac insufficiency.

For citation: Leonova M.V. Cardiotoxicity of non-steroid anti-inflammatory drugs. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 107–116. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190191

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к широко применяемым лекарственным препаратам в клинической практике. Спектр возможных показаний охватывает большое разнообразие заболеваний и синдромов, включая заболевания опорно-двигательного аппарата, органов репродуктивной системы, ЛОР-органов, хирургические вмешательства и травмы, сопровождающиеся болью и воспалением. Так, ежедневно

около 30 млн человек во всем мире применяют НПВП [1]. Причем потребление препаратов класса НПВП постоянно увеличивается, и это не связано с повышенным потреблением ацетилсалициловой кислоты (АСК) для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным крупного когортного исследования в США NHANES III (1999–2004, n=13 744) в сравнении с NHANES (1988–1994, n=16 533), общее потребление НПВП за 10 лет возросло с 16,6 до 26,1% ($p<0,001$), в том числе НПВП за исключением

АСК – с 7,6 до 11,6% [2]. Показательными являются данные Роттердамской когорты из 819 пациентов (Нидерланды, 2012): потребление НПВП в общей популяции составило 30%, причем применение коротким курсом 1–7 дней – 77% и в максимальных дозах – около 90% случаев [3]. Согласно данным IMS Health, общий объем продаж НПВП в России в 2009 г. составил 128,8 млн упаковок [4]; лидерами продаж в группе НПВП были диклофенак, ибупрофен и напроксен, по данным маркетинговых исследований «Фармэксперт» 2011 г. [5].

Наряду с хорошо известными желудочно-кишечными побочными эффектами НПВП большую группу неблагоприятных эффектов составляют осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые в 2000-е годы были объединены в собирательное понятие «кардиотоксичность». Кардиотоксичность НПВП включает повышение уровня артериального давления (АД) и развитие артериальной гипертензии (АГ), а также повышение общей частоты кардиальных осложнений, включая инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, фибрилляцию предсердий (ФП) и сердечную недостаточность, их зависимость от дозы и длительности приема препаратов.

За последние годы накоплена большая доказательная база по неблагоприятному влиянию НПВП на сердечно-сосудистую систему, развитие заболеваний или осложнений ССЗ, а также смертности. Большое внимание в систематических метаанализах уделено роли дозировок препаратов и длительности их применения.

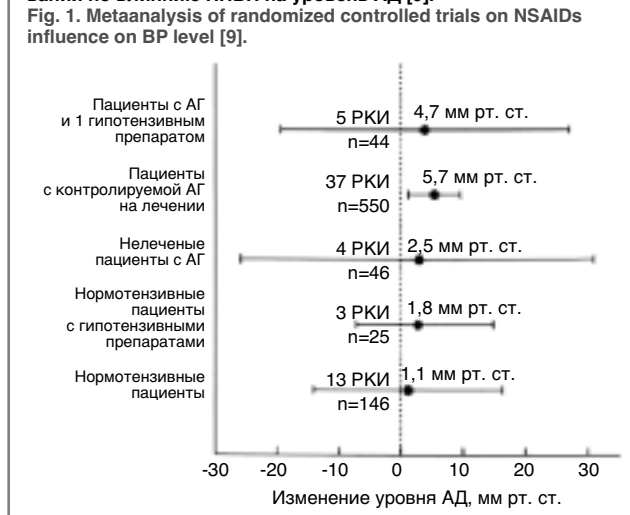
Циклооксигеназа и сердечно-сосудистая система

НПВП – гетерогенный класс лекарственных средств, включает АСК и другие неселективные (традиционные НПВП) и селективные (коксибы) ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). АСК является наиболее старым и хорошо изученным НПВП, однако он рассматривается отдельно от других препаратов из-за его преимущественного использования в качестве антитромбоцитарного препарата в малых дозах для лечения ССЗ.

НПВП ингибируют биосинтез простагландинов (ПГ), воздействуя на фермент ЦОГ, участвующий в метаболизме арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота функционирует как субстрат для двух путей метаболизма: ЦОГ и липоксигеназы. Циклооксигеназный путь преобразует через ЦОГ ПГН₂ в несколько простаноидов, включая известные ПГ – ПГ₂, ПГD₂, ПГE₂, ПГF_{2α} и тромбоксан А₂. Липоксигеназный путь приводит к образованию лейкотриенов и других биологически активных продуктов [6].

В 1991 г. было продемонстрировано существование двух изоформ ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [6]. Изоформа ЦОГ-1 экспрессируется постоянно в большинстве тканей, тогда как ЦОГ-2 индуцируется при воспалении такими факторами, как цитокины, эндотоксины, факторы роста и др. ЦОГ-1 необходима для поддержания нормального физиологического состояния многих органов и тканей, включая защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, контроль почечного кровотока и фильтрации, гомеостаза, сердечно-сосудистые и репродуктивные функции [6]. ЦОГ-2 способствует образованию ПГ, которые вносят вклад в развитие лихорадки, боли, отеков, рубцов. ЦОГ-2 также экспрессиру-

Рис. 1. Метаанализ рандомизированных клинических исследований по влиянию НПВП на уровень АД [9].
Fig. 1. Metaanalysis of randomized controlled trials on NSAIDs influence on BP level [9].



ется в нормальных эндотелиальных сосудах, которые выделяют простагландин; блокирование ЦОГ-2 приводит к ингибированию синтеза простагландина [7].

Ферменты ЦОГ играют важную роль в сердечно-сосудистом гомеостазе. Тромбоксан А₂, синтезирующийся в тромбоцитах с помощью ЦОГ-1, вызывает агрегацию тромбоцитов, вазоконстрикцию и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры. С другой стороны, синтез простагландина, опосредованный активностью ЦОГ-2 в эндотелиальных клетках сосудов, показывает противоположные эффекты: расслабление гладкой мускулатуры сосудов, мощную вазодилатацию, антитромбоцитарное действие. Селективное ингибирование ЦОГ-2 может вызывать относительное снижение продукции простагландина эндотелием, тогда как образование тромбоксана А₂ в тромбоцитах не изменяется. Этот дисбаланс гомеостаза простаноидов может увеличить риск тромботических осложнений и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Также на экспериментальных моделях было продемонстрировано, что ЦОГ-2 опосредует кардиопротекторные эффекты в отношении кондиционированного миокарда и зависит от активности ПГЕ₂ и ПГ₂ [8].

Таким образом, НПВП нарушают баланс в системе простаноидов, предрасполагая к развитию нежелательных сердечно-сосудистых эффектов.

Риск развития АГ

В одном из первых систематических обзоров 50 клинических исследований был проведен анализ влияния НПВП на уровень АД у разных категорий пациентов (n=771) [9]. Так, применение НПВП приводило к повышению уровня АД как у нормотензивных пациентов, так и у пациентов с невысокой степенью АГ. Причем наиболее значимое повышение АД отмечалось у пациентов на фоне неоптимальной гипотензивной терапии (рис. 1).

В ряде крупных эпидемиологических исследований, построенных по дизайну «случай–контроль», изучалось влияние

Таблица 1. Влияние НПВП на риск развития АГ в когортах женщин и мужчин без анамнеза АГ
Table 1. NSAIDs influence on the risk of AH development in men and women cohorts without history of AH

Препараты	ОР развития АГ против отсутствия НПВП		
	женщины, 34–53 года (n=1903)	женщины, 51–77 лет (n=3220)	мужчины, 57–71 год (n=16 031)
НПВП	1,78* (>400 мг/сут)	1,60* (>400 мг/сут)	1,38*
Парацетамол	1,93* (>500 мг/сут)	1,99* (>500 мг/сут)	1,34*
АСК	1,12 (>400 мг/сут)	1,35** (>400 мг/сут)	1,26*

*Здесь и далее в табл. 4–7 – наличие статистической значимости; **p=0,06.

*Here and elsewhere in tables 4–7 – statistical significance; **p=0.06

Таблица 2. Влияние разных препаратов класса НПВП на уровень АД у пациентов с АГ
Table 2. Influence of different NSAIDs medications on BP levels in patients with AH

Метаанализы	Изменение уровня АД
54 РКИ (J. Pore, 1993)	+6,10 мм рт. ст. – для напроксена
	+4,77 мм рт. ст. – для индометацина
	+2,86 мм рт. ст. – для пироксикама
	+2,20 мм рт. ст. – для сулиндака
	+0,61 мм рт. ст. – для АСК
50 РКИ (A. Johnson, 1994)	-0,30 мм рт. ст. – для ибупрофена
	+>5 мм рт. ст. для пироксикама, индометацина, ибупрофена

НПВП на риск развития АГ в когорте пациентов, не имеющих в анамнезе АГ. В исследовании J. Gurwitz и соавт. у 19 тыс. пожилых пациентов развитие АГ (АД > 140/90 мм рт. ст.) и назначение гипотензивной терапии, ассоциированной с приемом НПВП, составило 10% (относительный риск – ОР 1,7) [10]; в исследовании A. Johnson и соавт. у 2805 пожилых пациентов в 29% случаев развитие АГ ассоциировалось с приемом НПВП (ОР 1,4) [11].

В последующих двух крупных проспективных эпидемиологических исследованиях в США изучалась роль разных типов и доз НПВП (включая АСК и парацетамол) в развитии АГ в когорте женщин и мужчин без анамнеза АГ. В когортах женщин в исследованиях Nurses' Health Study I (1976–1999 гг.) и Nurses' Health Study II (1989–1998 гг.) анализ показал, что применение высоких дозировок НПВП и парацетамола достоверно повышало частоту случаев и риск развития АГ, тогда как для АСК такая ассоциация не получила статистической значимости (табл. 1) [12]. В когорте мужчин (2000–2004 гг.) применение НПВП, парацетамола и АСК 6–7 дней в неделю также достоверно повышало риск развития АГ [13].

Аналогичные результаты были получены в другом когортном эпидемиологическом исследовании в Испании (1999–2005 гг.): у 9986 пациентов среднего возраста риск развития АГ на фоне применения НПВП составил 10% (ОР 2,31), в том числе для АСК – ОР 1,45 и других препаратов – ОР 1,69 [14].

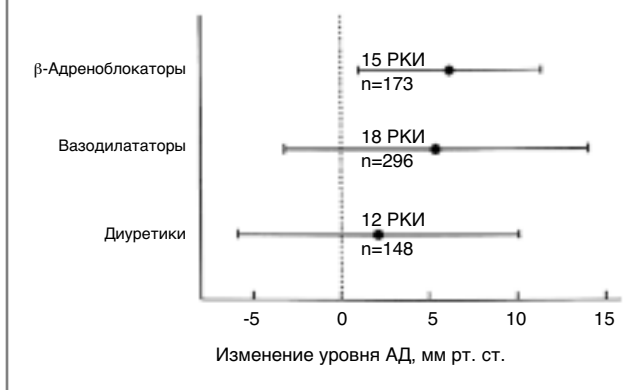
В ряде метаанализов проводилось сравнение разных препаратов класса НПВП по влиянию на уровень АД у пациентов с АГ и взаимодействию с гипотензивной терапией.

В двух ранних метаанализах проводился сравнительный анализ влияния на уровень АД разных неселективных НПВП (табл. 2) [9, 15]. Было показано, что наибольшее повышение АД вызывают индометацин, напроксен, пироксикам, ибупрофен, тогда как АСК имеет наименьшее действие.

В систематическом обзоре A. Johnson и соавт. был проведен анализ взаимодействия НПВП с гипотензивной терапией, который показал, что применение НПВП наиболее значительно повышает уровень АД при сочетании с β-адреноблокаторами и вазодилаторами в сравнении с диуретиками (рис. 2). Но наиболее значимое повышение АД отмечено при сочетанном применении НПВП и β-адреноблокаторов (на 6,2 мм рт. ст.) [9].

В крупном когортном исследовании в США, включавшем 1340 пациентов, получавших разные НПВП, и 1340 пациентов, получавших парацетамол (контроль), ибупрофен показал наибольшее влияние на уровень систолического АД – повышение составило 3 мм рт. ст. против напроксена и 5 мм рт. ст. против целекоксиба [16]. При оценке взаимодействия НПВП с гипотензивной терапией наибольшее повышение уровня АД отмечалось с β-адреноблокаторами (+6 мм рт. ст.) и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами кальция (+3 мм рт. ст.); с ти-

Рис. 2. Метаанализ рандомизированных клинических исследований по влиянию НПВП на уровень АД на фоне разных классов гипотензивных препаратов [9].
Fig. 2. Metaanalysis of randomized controlled trials on NSAIDs influence on BP level in patients using different classes of antihypertensive medications [9].



азидами и комбинациями препаратов повышение уровня АД не имело статистической значимости.

Проводилась оценка влияния на уровень АД селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) у пациентов без анамнеза АГ.

В крупном метаанализе 19 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 45 451 пациента с ревматическими заболеваниями было показано, что коксибы повышают уровень АД на 3,85/1,06 мм рт. ст. против плацебо и на 2,83/1,34 мм рт. ст. против неселективных НПВП и приводят к увеличению риска развития АГ – ОР 1,61 и 1,25 соответственно, хотя без статистической достоверности [17]. Детальный анализ влияния разных коксибов на риск развития АГ показал следующие результаты: целекоксиб – ОР 0,81 и эторикоксиб – ОР 1,23 ($p > 0,05$), рофекоксиб имел достоверное увеличение риска – ОР 1,50 ($p = 0,05$).

Более убедительные результаты были получены в другом крупном метаанализе 51 РКИ с участием 130 405 пациентов с ревматическими заболеваниями и коморбидностью по сравнению влияния на уровень АД коксибов и неселективных НПВП [18]. Коксибы значительно повышали уровень АД на 3,18/1,34 мм рт. ст. против плацебо и на 0,91/0,4 мм рт. ст. против неселективных НПВП; коксибы достоверно увеличивали риск развития АГ – ОР 1,49 ($p = 0,04$) против плацебо, но недостоверно – против НПВП (ОР 1,12). Сравнение разных коксибов также выявило наиболее неблагоприятный эффект для рофекоксиба, а наименьший риск развития АГ показал целекоксиб в большой популяции пациентов (табл. 3).

Возможные объяснения механизма повышения уровня АД и развития АГ на фоне применения НПВП могут быть связаны с ингибированием ЦОГ, преимущественно ЦОГ-2. Во-первых, снижение образования простаглицлина (PGI_2) приводит к увеличению периферического сосудистого сопротивления из-за неконтролируемой вазоконстрикции под влиянием ангиотензина II и катехоламинов, а также к повышению сопротивления почечных сосудов с уменьшением натрийуреза и задержкой натрия и воды. Во-вторых, снижение образования PGE_2 также может уменьшать натрийурез на 30–50%, особенно у пациентов с хроническим заболеванием почек, что часто наблюдается у людей, принимающих ингибиторы ЦОГ длительно. Причем, несмотря на некоторые различия в точках приложения к ЦОГ, эффект влияния на уровень АД и развитие АГ отмечен не только для препаратов класса НПВП, но и парацетамола.

Риск инфаркта миокарда

Накоплена большая доказательная база по оценке влияния НПВП на риск развития ИМ; она включает крупные

Таблица 3. Сравнение эффектов коксибов по влиянию на риск развития АГ [18]
Table 3. Comparison of coxibs' effects on the risk of AH development [18]

Препараты	ОР	
	против плацебо	против неселективных НПВП
Рофекоксиб (n=16 512)	1,87 (p=0,08)	1,53 (p=0,04)
Целекоксиб (n=20 987)	1,24 (p=0,07)	0,89*
Эторикоксиб (n=15 728)	1,1*	1,52 (p=0,01)
Вальдекоксиб (n=2553)	4,13*	0,60*
Лумиракоксиб (n=11 930)	1,12*	–

*Нет статистической значимости.
 *No statistical significance.

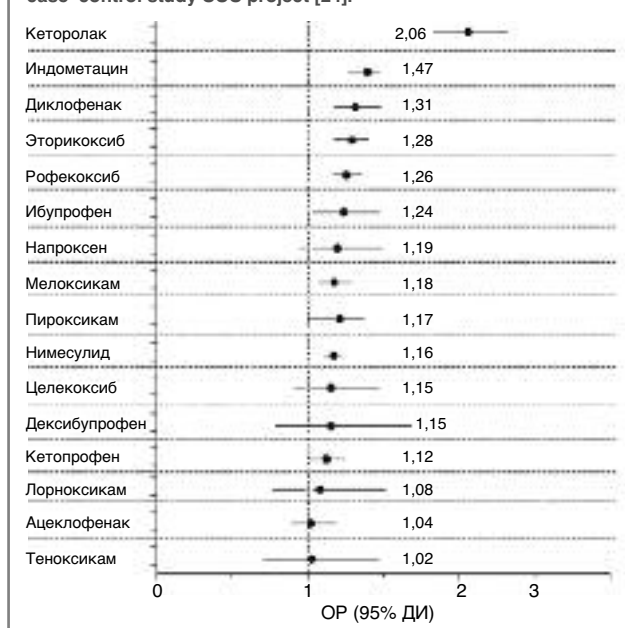
Таблица 4. Сравнение влияния неселективных НПВП на риск развития ИМ
Table 4. Comparison of nonselective NSAIDs influence on the risk of MY development

Метаанализы	ОР					
	все НПВП	диклофенак	ибупрофен	напроксен	индометацин	пироксикам
14 наблюдательных исследований (G. Singh, 2006)	1,19*	1,38*	1,11*	0,99	–	–
23 наблюдательных исследования (P. McGettigan, 2006)	1,10*	1,36*	1,06	0,97	1,30*	1,06
25 наблюдательных исследований (C. Varas-Lorenzo, 2013)	–	1,38*	1,14	1,06	1,40*	–
138 РКИ (P. Kearney, 2006)	1,16*	1,63*	1,51*			

Таблица 5. Сравнение влияния коксибов на риск развития ИМ
Table 5. Comparison of coxibs' influence on the risk of MY development

Метаанализы	ОР		
	целекоксиб	рофекоксиб	эторикоксиб
23 наблюдательных исследования (P. McGettigan, 2006)	1,06	1,35*	–
25 наблюдательных исследований (C. Varas-Lorenzo, 2013)	1,12*	1,34*	1,97*

Рис. 3. Сравнение эффектов разных препаратов класса НПВП по влиянию на риск развития ИМ в многоцентровом наблюдательном исследовании «случай–контроль» SOS project [24].
Fig. 3. Comparison of different NSAIDs effects according to the influence on the risk of MY development in multicenter observational case–control study SOS project [24].



наблюдательные исследования и многочисленные РКИ. Результаты наблюдательных исследований объединены в крупные метаанализы (табл. 4, 5) [19–21]; все они свиде-

тельствуют о значимом повышении риска развития ИМ на фоне применения как неселективных НПВП, так и коксибов. Сравнительный анализ различных препаратов класса НПВП выявил достоверно более высокий риск ИМ для диклофенака, ибупрофена и индометацина, тогда как напроксен оказался наиболее безопасным (ОР около 1,0). Среди селективных ингибиторов ЦОГ-2 наиболее высокий риск отмечен для рофекоксиба и эторикоксиба, тогда как для целекоксиба риск развития ИМ не всегда достигал статистической значимости. В этих метаанализах была также прослежена дозозависимость НПВП по влиянию на риск ИМ. Так, в метаанализе C. Varas-Lorenzo соавт. было выявлено значимое увеличение риска ИМ для диклофенака и рофекоксиба как в низких, так и высоких дозах препаратов, тогда как ибупрофен и целекоксиб показали достоверно повышенный риск только для высоких доз (ОР 1,20 и 1,24 соответственно); напроксен не увеличивал риск ИМ вне зависимости от дозировок [21]. Такая же зависимость от доз была получена в подгруппе пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском – ССР (наличие в анамнезе ишемической болезни сердца): высокий риск ИМ для диклофенака и рофекоксиба в любых дозах, для ибупрофена и целекоксиба – только для высоких доз [21].

Особое внимание было уделено риску развития ИМ на фоне диклофенака – популярного неселективного НПВП. В ретроспективном когортном исследовании THIN (2000–2005 гг., n=716 395) была прослежена взаимосвязь риска ИМ на фоне применения разных лекарственных форм (немедленного или замедленного высвобождения) и дозировок [22]. Так, ОР ИМ возрастал в диапазоне доз: для дозы 50 мг/сут – 1,12, 75 мг/сут – 1,31, 100 мг/сут – 1,65, 150 мг/сут – 1,80; суммарный риск для дозировок менее 100 мг/сут – 1,41,

для дозировок более 150 мг/сут – 1,71; для форм замедленного высвобождения в дозах менее 100 мг/сут – 1,66, для дозировки 150 мг/сут – 2,09.

В крупном метаанализе Р. Kearney и соавт., объединившем 138 РКИ ($n=145\,373$), были подтверждены основные результаты наблюдательных исследований по влиянию НПВП и коксибов на риск развития ИМ; риск для коксибов составил 1,89 ($p=0,0003$) [23]. Сравнительный анализ разных препаратов также подтвердил высокий риск развития ИМ для диклофенака (ОР 1,63) и ибупрофена (ОР 1,51); для напроксена не было выявлено увеличения риска ИМ (ОР 0,97).

В одном из последних крупных международных наблюдательных исследований в Евросоюзе (Германия, Италия, Нидерланды, Великобритания) в рамках SOS project, которое включало базы данных 8,5 млн пациентов старше 18 лет, также был подтвержден достоверно увеличенный риск развития ИМ на фоне применения НПВП (ОР 1,08) [24]. Кроме того, в исследовании был проведен анализ риска для наибольшего числа препаратов класса НПВП, которые применялись в клинической практике, – 21 препарат (диапазон ОР 0,93–2,06), – и 10 препаратов имели достоверно увеличенный риск развития ИМ (рис. 3). Ключевые результаты исследования:

- 1) наибольший риск показан для неселективного НПВП кеторолака (ОР 2,06);
- 2) диклофенак показал риск, сопоставимый с рофекоксибом;
- 3) напроксен показал достоверно увеличенный риск (ОР 1,22), что не согласуется с ранее проведенными метаанализами, но объясняется применением высоких доз препарата в рутинной клинической практике;
- 4) риск для целекоксиба оказался сопоставим с большинством других неселективных НПВП;
- 5) эторикоксиб показал более высокий риск, чем другие коксибы;
- 6) прослежены дозозависимое увеличение риска ИМ для целекоксиба, эторикоксиба, напроксена и отсутствие влияния доз – для диклофенака и ибупрофена.

Вероятный механизм, посредством которого НПВП и селективные ингибиторы ЦОГ-2 увеличивают риск развития ИМ, связан с нарушением баланса вазоактивных простагландинов – простаглицлина и тромбоксана, имеющих значение в патогенезе тромбоза в коронарных артериях и ИМ. Степень ЦОГ-2-зависимого ингибирования простаглицлина может представлять независимый ключевой фактор повышенного тромботического риска при применении НПВП в присутствии недостаточной активности ЦОГ-1 (<95%) для ингибирования функции тромбоцитов. Кроме того, ингибирование ЦОГ-2 сопровождается повышением уровня АД, что создает состояние нестабильности атеросклеротических бляшек и предрасполагает к тромбозу. Дополнительный анализ показал наличие тесной корреляции между степенью селективности НПВП к ЦОГ-2 и риском развития ИМ ($r^2=0,7458$, $p=0,0027$); препараты класса НПВП со степенью ингибирования ЦОГ-2 менее 90% в терапевтических концентрациях показали повышение риска ИМ на 18%, тогда как препараты со степенью ингибирования ЦОГ-2 выше 90% – повышение риска 60% ($p<0,01$) [22].

Риск развития инсульта

Роль НПВП в развитии инсультов не является столь однозначной. Изучение риска развития инсульта на фоне применения НПВП проводилось в двух метаанализах РКИ. В метаанализе S. Trelle и соавт. в 26 РКИ оценивали частоту инсультов для 7 препаратов (3 неселективных НПВП и 4 коксибов) [25]. Все препараты показали увеличенный риск инсульта более чем 30%, кроме целекоксиба (ОР 1,12) и рофекоксиба (ОР 1,07). Сходные результаты отсутствия увеличения риска инсульта на фоне приме-

нения коксибов отмечены в метаанализе 40 РКИ L. Chen и D. Ashcroft, включавшем более 88 тыс. пациентов: не было выявлено достоверного увеличения риска развития инсульта – ОР 1,03 против плацебо и ОР 0,86 против неселективных НПВП [26].

Вместе с тем в крупных наблюдательных исследованиях были выявлены более высокие риски развития инсульта при применении НПВП. Так, в ретроспективном исследовании «случай–контроль» ($n=40\,000$) для всех типов инсультов риск был увеличен для пользователей НПВП (ОР 1,2) [27]. В проспективном Роттердамском исследовании в когорте 7636 пациентов без анамнеза инсульта за 10-летний период наблюдения (70 063 пациенто-лет) риск развития инсульта для неселективных НПВП составил 1,72 и еще более значимый для коксибов – 2,75 [28]. В ретроспективном наблюдательном исследовании в когорте 384 322 пациентов также увеличенный риск развития инсульта был выявлен для коксибов – ОР 1,6 [29].

Сравнительная оценка риска развития инсульта для наиболее часто применяемых в клинической практике НПВП (напроксен, ибупрофен, диклофенак, целекоксиб, рофекоксиб) была проведена в метаанализе C. Varas-Lorenzo и соавт., основанном на публикациях 6 наблюдательных и когортных исследований [30]. Результаты метаанализа выявили достоверное повышение риска для рофекоксиба (ОР 1,64) и диклофенака (ОР 1,24), а для других препаратов – лишь небольшое увеличение риска в диапазоне 9–19%.

В метаанализе 10 наблюдательных исследований Р. Ungprasert и соавт. при оценке риска геморрагического инсульта увеличение составило 9% для всей группы НПВП, но статистически значимое увеличение риска показано для диклофенака (ОР 1,27) и мелоксикама (ОР 1,27) [31].

Механизмами развития инсультов, ассоциированных с применением НПВП, так же как и для случаев ИМ, считаются предрасполагающий к атеротромбозу дисбаланс в системах ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а также тенденция к повышению уровня АД и развитию АГ.

Риск сердечной недостаточности

Первое сообщение о связи между применением НПВП, кроме АСК, и развитием сердечной недостаточности опубликовано в когортном наблюдательном исследовании (1986–1992 гг.) у 10 519 пациентов старше 55 лет, принимающих диуретики, и был выявлен увеличенный риск случаев госпитализации в связи с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в 2,2 раза [32]. В последующем наблюдательном исследовании «случай–контроль» в Австралии у 1023 пожилых пациентов эти данные нашли подтверждение: увеличенный риск госпитализаций в связи с ХСН составил 2,1, в том числе 1,6 для пациентов без анамнеза ССЗ и 10,5 при наличии сердечно-сосудистой патологии [33]. Результаты еще одного крупного когортного исследования в Дании (1995–2004 гг., $n=107\,092$) продемонстрировали увеличенный риск госпитализаций в связи с ХСН для разных НПВП: 1,40 для рофекоксиба, 1,24 – целекоксиба, 1,35 – диклофенака, 1,16 – ибупрофена и 1,18 – напроксена ($p<0,05$ – $0,01$) [34]. Дополнительный анализ риска в первый месяц применения препаратов выявил еще более высокий риск развития ХСН: 2,39 для рофекоксиба, 1,86 – целекоксиба, 1,97 – диклофенака, 1,41 – ибупрофена, но не для напроксена (ОР 1,02).

К настоящему времени Р. Ungprasert и соавт. проведено 2 метаанализа наблюдательных исследований по оценке риска развития ХСН на фоне применения НПВП.

В первом метаанализе оценка проводилась для случаев первичной госпитализации в связи с развитием ХСН: включено 7 исследований с участием 7 543 805 пациентов, не имеющих ХСН; ОР развития ХСН составил 1,17 ($p=0,04$), в том числе для традиционных НПВП ОР 1,35

Таблица 6. Влияние НПВП на риск развития ФП
Table 6. NSAIDs influence on the risk of AF development

Особенности применения НПВП	ОР	
	хроническая форма	пароксизмальная форма
Текущий прием	1,44*	1,18
<30 дней	1,04	0,85
>30 дней	1,57*	1,30
>365 дней	1,80*	1,74*
Низкие дозы	1,45*	1,39
Высокие дозы	1,41	0,90

($p=0,0002$), но не для коксибов (ОР 1,03), что связано с малым числом пациентов, получавших коксибы [35].

Второй метаанализ был направлен на оценку риска развития обострения ХСН на фоне применения НПВП: включено 6 исследований с участием 161 472 пациентов с компенсированной ХСН [36]. Риск развития обострения ХСН составил 1,39 для традиционных НПВП ($p<0,0001$), 1,34 – для целекоксиба ($p=0,07$) и 2,04 – для рофекоксиба ($p<0,00001$). Таким образом, в данном метаанализе был выявлен высокий риск развития ХСН для коксибов, особенно для рофекоксиба.

Существует несколько возможных патофизиологических объяснений этого повышенного риска. Наиболее распространенный из них связан с повышением уровня АД и задержкой жидкости на фоне ингибирования фермента ЦОГ. ПГ, образующиеся в эндотелии сосудов, такие как PGI_2 , оказывают сосудорасширяющее действие на периферическую сосудистую сеть, а ингибирование фермента ЦОГ напрямую способствует вазоконстрикции и повышению АД. Кроме того, почечные ПГ, в частности PGE_2 и PGI_2 , которые образуются в корковом слое почек и юкстагломерулярных клетках, играют важную роль в поддержании почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, особенно на фоне диуретиков. Они также оказывают ингибирующее действие на реабсорбцию натрия в канальцах. Установлено, что выброс ренина из почек также зависит от ЦОГ-2. Таким образом, ингибирование фермента ЦОГ-2 неселективными НПВП и коксибами может привести к увеличению объема циркулирующей крови и в результате к клинически выраженной сердечной недостаточности, особенно у тех, у кого имеется желудочковая дисфункция.

Риск фибрилляции предсердий

Продолжающееся изучение разных клинических проявлений кардиотоксичности НПВП была направлено и на аритмий. Так, в метаанализе 114 РКИ с применением коксибов (J. Zhang и соавт.) был выявлен достоверно высокий риск развития АГ, нефротоксичности, периферических отеков и впервые был установлен увеличенный риск развития аритмии (фибрилляции желудочков, внезапная аритмическая смерть) на фоне применения рофекоксиба [37].

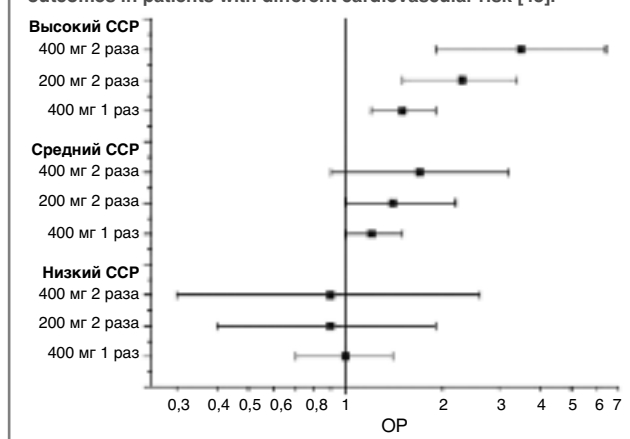
В последующих нескольких наблюдательных исследованиях проводилось целенаправленное изучение роли НПВП в развитии аритмий, в частности риска развития ФП для разных типов НПВП, кроме АСК.

В ретроспективном исследовании «случай–контроль» в Великобритании ($n=6500$) у пациентов, имевших в анамнезе один эпизод ФП, применение неселективных НПВП (диклофенак, ибупрофен, напроксен, пироксикам и др.) показало увеличение риска развития ФП хронического течения (табл. 6) [38]. Причем риск проявлялся после 30 дней применения препаратов и в невысоких дозах. Не было выявлено связи применения НПВП с развитием пароксизмов ФП.

В наблюдательном когортном исследовании в Дании (1999–2008 гг., $n=325\,918$) были проанализированы случаи

Рис. 4. Дозозависимое влияние целекоксиба на кардиоваскулярные исходы у пациентов с разным ССР [43].

Fig. 4. Dose-dependent influence of celecoxib on cardiovascular outcomes in patients with different cardiovascular risk [43].



развития первого эпизода фибрилляции или трепетания предсердий на фоне применения НПВП и выявлен достоверно увеличенный риск для неселективных НПВП (ОР=1,33) и коксибов (ОР=1,50); еще более высокий риск был отмечен для начала лечения в первые 60 дней – ОР=1,59 и ОР=1,93, соответственно [39]. Сравнительный анализ по отдельным препаратам НПВП показал достоверно увеличенный риск: 1,56 для диклофенака, 1,46 для напроксена, 1,30 для ибупрофена, 1,37 для этодолака, 1,51 для рофекоксиба, 1,55 для целекоксиба.

В Роттердамском длительном когортном исследовании (1993–2005 гг., $n=8423$) риск развития ФП составил 1,76 для препаратов НПВП, в том числе в течение первых 30 дней от начала приема – 1,84 [40].

Подтверждение увеличенного риска развития ФП, ассоциированного с применением НПВП, было получено в метаанализе G. Liu и соавт., основанном на 5 наблюдательных исследованиях, – ОР составил 1,12 ($p<0,001$) и 1,24 для коксибов, в том числе для вновь начавших прием НПВП – 1,53 [41].

Вероятным объяснением увеличения риска ФП на фоне применения НПВП может быть наличие основного воспалительного состояния, сопровождающегося продуцированием тромбосана A_2 и $\text{PGF}_{2\alpha}$ и развитием фиброза предсердий, с одной стороны, и побочного действия НПВП – с другой. ПГ могут выступать в качестве важных медиаторов воспаления и модулировать различные физиологические процессы, включая поддержание целостности слизистой оболочки желудка, гемодинамику почек, синтез и высвобождение ренина и реабсорбцию натрия и воды. Под действием НПВП проявляются неблагоприятные почечные эффекты, а также нарушения электролитного баланса (гипонатриемия, гиперкалиемия), развитие периферических отеков и, как было показано в первом метаанализе J. Zhang и соавт., имеется связь между нефротоксическими и аритмическими побочными эффектами коксибов. Таким образом, поддерживается гипотеза о роли электролитных нарушений в развитии ФП на фоне применения НПВП.

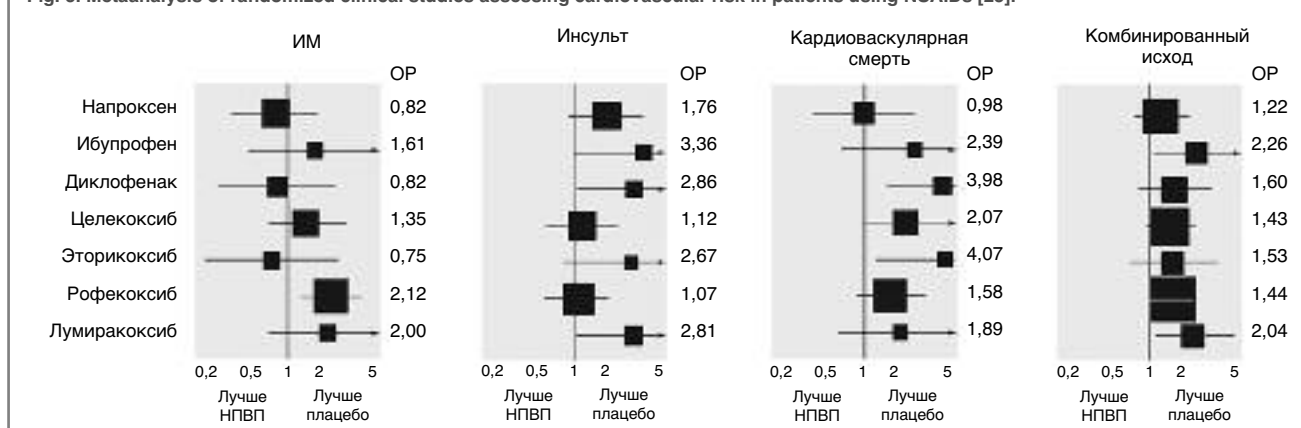
Целекоксиб и кардиотоксичность

Результаты оценки влияния целекоксиба на риск развития кардиоваскулярных исходов в представленных метаанализах были неоднозначны. В этой связи для целекоксиба проведены два специально спланированных метаанализа.

В метаанализе B. Caldwell и соавт. было включено 4 РКИ ($n=4422$), и результаты не показали статистически достоверного повышения риска развития кардиоваскулярных исходов – комбинированная точка в РКИ (ОР 1,38), кардиоваскулярной смертности (ОР 1,01) и инсульта (ОР 1,0), кроме значимого увеличения риска развития ИМ – ОР

Рис. 5. Метаанализ РКИ по оценке кардиоваскулярного риска на фоне применения НПВП [25].

Fig. 5. Metaanalysis of randomized clinical studies assessing cardiovascular risk in patients using NSAIDs [25].



2,26 в сравнении с плацебо и ОР 1,88 в сравнении с контролем [42].

Во втором более крупном метаанализе 6 РКИ (n=7950, более 16 тыс. пациенто-лет), выполненном группой специалистов по оценке безопасности, был установлен увеличенный риск развития кардиоваскулярных исходов на фоне применения целекоксиба – ОР 1,60, однако риск характеризовался линейной дозозависимостью ($p<0,0005$): низкий риск для дозы 400 мг 1 раз в день (ОР 1,1), средний риск для дозы 200 мг 2 раза в день (ОР 1,8), высокий риск для дозы 400 мг 2 раза в день (ОР 3,1) [41]. Более детальный анализ был проведен с учетом стратификации пациентов по ССР ($p=0,034$); рис. 4.

Кроме того, был выполнен еще один метаанализ 41 РКИ с применением целекоксиба для оценки его кардиотоксичности и был подтвержден увеличенный риск кардиоваскулярных исходов (ОР 1,59, $p=0,029$) и ИМ (ОР 3,07, $p=0,006$) в сравнении с плацебо; в то же время в сравнении с нейтральным напроксеном различий в ОР ИМ и инсульта не было получено [44].

В последнем крупном метаанализе В. Gunter и соавт., в который были включены 12 РКИ с применением целекоксиба (n=65 341), сравнение проведено против плацебо и других НПВП и коксибов и, несмотря на увеличенный риск кардиоваскулярных исходов в сравнении с плацебо (статистически недостоверный), было выявлено преимущество целекоксиба – достоверное снижение риска кардиоваскулярных исходов (ОР 0,80, $p=0,036$), ИМ (ОР 0,76, $p=0,065$) и инсульта (ОР 0,60, $p=0,01$) против других НПВП [45].

Таким образом, проведенные метаанализы РКИ с применением целекоксиба помогают понять следующее:

- 1) увеличение частоты кардиоваскулярных исходов на фоне лечения целекоксибом в абсолютном выражении невелико;
- 2) связанный с целекоксибом ССР зависит от режимов дозирования и что прием 2 раза в день может быть связан с большим риском, чем дозирование 1 раз в день;
- 3) пациенты, которые имеют более высокий риск развития атеросклеротических исходов, оказываются наиболее уязвимыми к риску, связанному с целекоксибом.

Целекоксиб по-прежнему является препаратом, преимуществ которого перевешивают потенциальные неблагоприятные воздействия на сердечно-сосудистую систему. Эти данные должны помочь в рациональном принятии решений для пациентов, которые получают данный препарат. Кроме того, в апреле 2018 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) одобрило новую фиксированную комбинацию целекоксиб + амлодипин (Consensi, Kitov Pharmaceuticals, США) для пациентов с ревматическими заболеваниями (остеоартритом) с целью снижения АД и риска

Таблица 7. Частота развития кардиоваскулярных исходов в зависимости от длительности применения НПВП
Table 7. Frequency of cardiovascular outcome depending on the duration of NSAIDs use

Длительность применения НПВП, дни	ОР	
	смертность	смерть/повторный ИМ
0–7	1,34*	1,45*
7–14	1,82*	1,68*
14–30	1,58*	1,45*
30–90	1,86*	1,65*
>90	1,56*	1,55*

фатальных и нефатальных случаев ССЗ, прежде всего ИМ и инсультов.

НПВП и кардиоваскулярный риск

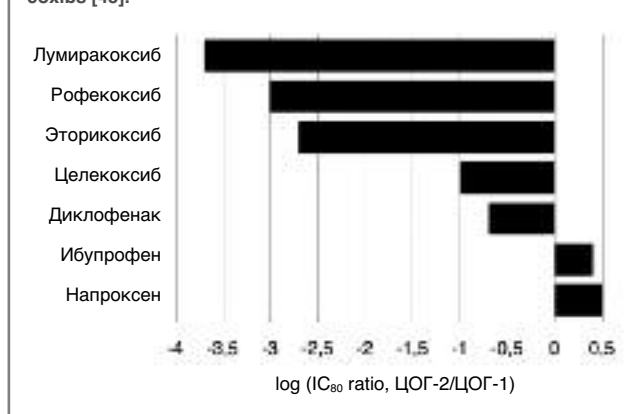
В последнем крупнейшем метаанализе S. Trelle и соавт., включавшем 31 крупное РКИ (n=116 429, более 100 тыс. пациенто-лет), проводилась оценка кардиоваскулярного риска по комбинированным исходам Trialist (кардиоваскулярная смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) и кардиоваскулярная смертность для 7 препаратов – 3 неселективных НПВП (диклофенак, ибупрофен, напроксен) и 4 коксибов (целекоксиб, эторикоксиб, рофекоксиб, лумиракоксиб) [25]. Для оценки клинической значимости ОР был принят пороговый уровень повышения на 30%, который использовался в клиническом исследовании MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term). По результатам оценки кардиоваскулярной смертности и комбинированного исхода все препараты, кроме напроксена, показали повышение ОР более 30% в сравнении с плацебо, наиболее значения риска смерти с увеличением в 2–4 раза имели целекоксиб, ибупрофен, диклофенак, эторикоксиб, а по комбинированному исходу наиболее высокий показатель риска – более 2 раз – имел ибупрофен (рис. 5).

Длительность применения НПВП и риск кардиотоксичности

В немногих исследованиях изучалась частота неблагоприятных кардиоваскулярных исходов в зависимости от длительности применения НПВП.

В первом крупном фармакоэпидемиологическом исследовании, инициированном FDA в США (1997–2004 гг.), у большой популяции пациентов (n=283 136) 40–84 лет изучали связь частоты развития первого ИМ и приема НПВП [46]. За весь период наблюдения были выявлены 1185 случаев ИМ, и ОР для неселективных НПВП и для коксибов составил 1,33 и 2,11 против ОР у не применявших НПВП, а средний период времени до развития ИМ составил 22,0 и 22,5 дня соответственно. Дополнительный

Рис. 6. Сравнение селективности к ЦОГ-2 разных НПВП и коксибов [45].
Fig. 6. Comparison of COG-2 selectivity of different NSAIDs and coxibs [45].



анализ риска показал, что наибольший ОР для коксибов отмечался в первый месяц приема по сравнению с последующим периодом (ОР 3,43 против 1,88).

Еще более значимые результаты данной взаимосвязи были проанализированы в рамках крупного когортного исследования в Дании (1997–2006 гг.) у особо уязвимой популяции пациентов с анамнезом перенесенного ИМ ($n=83\,677$) [47]. В течение периода наблюдения 42% пациентов (средний возраст 68 лет) получали НПВП (ибупрофен, диклофенак, напроксен, целекоксиб, рофекоксиб и др.), зафиксировано 35 257 случаев смерти/повторного ИМ и 29 234 – смертей, и был рассчитан ОР исходов при разной длительности применения НПВП (табл. 7). Результаты оказались весьма настораживающими: показано, что риск смерти и смерти/повторного ИМ не зависел от продолжительности лечения НПВП и был увеличен в течение первой недели применения и последующих 90 дней приема, причем для некоторых НПВП повышенный риск стал очевидным с первой недели (диклофенак) или в первые 2–4 нед (рофекоксиб, целекоксиб, ибупрофен) от начала приема препаратов. Только для напроксена хотя и были получены данные увеличенного риска исходов, но они не достигли статистической значимости.

Сходные результаты подтверждает систематический анализ нескольких популяционных баз Канады и Европы ($n=446\,763$), показавший наибольший риск развития ИМ именно в первые 7 дней приема НПВП (диклофенака, ибупрофена, напроксена) [48].

Эти результаты опровергают мнение о том, что НПВП не являются вредными во время краткосрочного (1 нед) лечения, и указывают на необходимость пересмотра текущих рекомендаций относительно лечения НПВП у пациентов с установленным ССЗ.

Закключение

Считается, что селективность НПВП в отношении фермента ЦОГ-2 определяет профиль кардиотоксичности, возможно, из-за нарушения баланса в активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Было установлено наличие четкой корреляции между риском кардиотоксичности и избирательностью к ЦОГ-2 (рис. 6): нейтральность по кардиотоксичности у напроксена, имеющего минимальную селективность к ЦОГ-2, и, наоборот, высокая кардиотоксичность у рофекоксиба, имеющего высокую селективность к ЦОГ-2 [45]. Вместе с тем отдельные результаты исследований и метаанализов показали, что риск кардиотоксичности также существует для неселективных НПВП.

Еще одним возможным объяснением кардиотоксичности некоторых НПВП, вне связи с их селективностью к ЦОГ-2, могут быть физико-химические различия, опосредующие, например, повышенную чувствительность мем-

бран миокардиоцитов в отношении продуктов оксидативного стресса или токсических продуктов метаболизма арахидоновой кислоты.

По результатам первых крупных метаанализов РКИ и наблюдательных исследований в 2006 г. международными регуляторными органами (FDA, Европейское агентство по лекарственным средствам) были признаны эффекты кардиотоксичности для НПВП и коксибов, а рофекоксиб был запрещен для клинического использования. В последующих крупных наблюдательных и когортных исследованиях также нашли подтверждение предположения о повышении риска развития АГ, ИМ, инсульта, ХСН и ФП для других неселективных НПВП и коксибов.

К настоящему времени продемонстрировало, что даже кратковременное (до 7 дней) лечение большинством НПВП связано с повышенным ССР. Примечательно, что обычно используемые НПВП, такие как диклофенак, который доступен без рецепта, т.е. без каких-либо экспертных рекомендаций по возможным побочным эффектам, связаны с повышенным риском уже в начале лечения, и риски сохраняются в течение курса лечения. Особую тревогу вызывает тот факт, что диклофенак был связан с высоким ССР, почти как селективный ингибитор ЦОГ-2 рофекоксиб, который был изъят с рынка в 2004 г. из-за его неблагоприятного профиля ССР.

В 2014 г. FDA приняли рекомендации относительно использования НПВП:

- включать в инструкции по НПВП предупреждения о потенциальном риске кардиотоксичности;
- обозначать пациентов с ССЗ и пожилых больных в группе риска развития сердечно-сосудистых исходов при использовании НПВП;
- не использовать НПВП у пациентов после реваскуляризации;
- использовать НПВП в наименьших дозах и с короткой продолжительностью;
- не доказано, что АСК ухудшает кардиоваскулярный риск; некоторые НПВП могут снижать его эффективность [49].

Настоящие результаты указывают на то, что не существует очевидного безопасного терапевтического окна для НПВП у пациентов с предшествующим ИМ, и оспаривают текущие рекомендации относительно низких доз и кратковременного применения НПВП как безопасных. Учитывая дополнительные данные РКИ и наблюдательных исследований селективных ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВП, накапливаются данные о том, что мы должны ограничивать использование НПВП до абсолютного минимума, особенно у пациентов с установленным ССЗ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1491–502.
2. Davis JS, Lee HY, Kim J et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: changes over time and by demographic. *Open Heart* 2017; 4: e000550.
3. Koffeman AR, Valkhoff VE, Çelik S et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *Br J Gen Pract* 2014; 4: e191–e198.
4. Уварова Ю. Рынок нестероидных противовоспалительных препаратов. *Ремедиум* 2010; 9: 17–20. [Uvarova Iu. Ryнок nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. *Remedium* 2010; 9: 17–20 (in Russian).]
5. Барскова В.Г. Что нам дает изучение статистики продаж нестероидных противовоспалительных препаратов в Российской Федерации? *Современная ревматология*. 2011; 3: 68–72. [Barskova V.G. Chto nam daet izuchenie statistiki prodazh nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v Rossiiskoi Federatsii? *Sovremennaya revmatologiya*. 2011; 3: 68–72. (in Russian).]

6. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104 (Suppl. 3A): 2S–8S.
7. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MAJ. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10417–22.
8. Bolli R, Shinmura K, Tang XL et al. Discovery of a new function of cyclooxygenase (COX-2): COX-2 is a cardioprotective protein that alleviates ischemia/reperfusion injury and mediates the late phase of preconditioning. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 506–19.
9. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121 (4): 289–300.
10. Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL et al. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA* 1994; 272: 781–6.
11. Johnson AG, Simons LA, Simons J et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 455–9.
12. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005; 46: 500–7.
13. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med* 2007; 167: 394–9.
14. Beunza JJ, Martínez-González M-Á, Bes-Rastrollo M et al. Aspirin, non-aspirin analgesics and the risk of hypertension in the SUN Cohort. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63 (3): 286–93.
15. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477–84.
16. Aljadhey H, Tu W, Hansen RA et al. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovascular Disorders* 2012; 12: 93.
17. Aw T-J, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 490–6.
18. Chan CC, Reid CM, Aw T-J et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27: 2332–41.
19. Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Res Therapy* 2006; 8: R153.
20. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633–44.
21. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22 (6): 559–70.
22. García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1628–36.
23. Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302–8.
24. Masclee GMC, Straatman H, Arfè A et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS ONE* 2018; 13 (11): e0204746.
25. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086.
26. Chen LC, Ashcroft DM. Do selective COX-2 inhibitors increase the risk of cerebrovascular events? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31 (6): 565–76.
27. Bak S, Andersen M, Tsiropoulos I et al. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Stroke* 2003; 34 (2): 379–86.
28. Haag MD, Bos MJ, Hofman A et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med* 2008; 168 (11): 1219–24.
29. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C et al. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 (8): 913–24.
30. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20 (12): 1225–36.
31. Ungprasert P, Matteson EL, Thongprayoon C. Nonaspirin Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Stroke* 2016; 47: 356–64.
32. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998; 158 (10): 1108–12.
33. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000; 160 (6): 777–84.
34. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009; 169 (2): 141–9.
35. Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Cardiol* 2016; 39 (2): 111–8.
36. Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure exacerbation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2015; 26 (9): 685–90.
37. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2006; 296 (13): 1619–32.
38. De Caterina R, Ruigomez A, Rodriguez LAG. Long-term Use of Anti-inflammatory Drugs and Risk of Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170 (16): 1450–5.
39. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ* 2011; 343: d3450.
40. Krijthe BP, Heeringa J, Hofman A et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of atrial fibrillation: a population-based follow-up study. *BMJ Open* 2014; 4: e004059.
41. Liu G, Yan YP, Zheng XX et al. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 114 (10): 1523–9.
42. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med* 2006; 99: 132–40.
43. Solomon SD, Wittes J, Finn PV et al.; Cross Trial Safety Assessment Group. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation* 2008; 117 (16): 2104–13.
44. De Vecchis R, Baldi C, Di Biase G et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangiol* 2014; 62 (6): 437–48.
45. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42 (1): 27–38.
46. Hammad TA, Graham DJ, Staffa JA et al. Onset of acute myocardial infarction after use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 315–21.
47. Olsen AMS, Fosbol EL, Lindhardsen J et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction. A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2011; 123: 2226–35.
48. Bally M, Dendukuri N, Rich B et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017; 357: j1909.
49. US Food and Drug Administration. FDA briefing document on nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular thrombotic risk. Joint Meeting of the Arthritis Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management, Advisory Committee, February 10–11, 2014.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., член Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов России». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

Marina V. Leonova – Corr. Memb. of RANS, D. Sci. (Med.), Prof., Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists in Russia". E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019

Современные возможности самоконтроля гликемии в лечении сахарного диабета

Е.В. Бирюкова✉

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
✉lena@obsudim.ru

Аннотация

Сахарный диабет (СД) – актуальнейшая проблема современной медицины. Это заболевание связано с развитием сосудистых осложнений, определяющих прогноз жизни пациентов (нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей). В предотвращении этих осложнений ключевую роль играет достижение гликемического контроля. Обсуждаются современные клинические рекомендации по лечению пациентов, которые предлагают подход для индивидуализированного выбора целей терапии по гликированному гемоглобину (HbA_{1c}), основанный на возрасте пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и риска тяжелой гипогликемии. Для определения индивидуального уровня HbA_{1c} у пациентов пожилого возраста эти принципы предполагают простое деление на функционально независимых и функционально зависимых лиц. Подчеркивается роль самоконтроля гликемии как основы эффективности проводимой сахароснижающей терапии и профилактики гипогликемии, обсуждается частота самоконтроля. Важными критериями для выбора глюкометра являются соответствие стандартам точности, простота и удобство использования, легкость получения результата, что позволяет легко осуществлять процедуру измерения глюкозы в крови пациентам любого возраста. С развитием технологий появились новые «умные» глюкометры, которые благодаря интеграции с бесплатным мобильным приложением (доступно в Интернете) дают возможность дистанционного контроля и значительно расширяют возможности управления СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, осложнения, клинические рекомендации, самоконтроль гликемии, гликированный гемоглобин, глюкометры.

Для цитирования: Бирюкова Е.В. Современные возможности самоконтроля гликемии в лечении сахарного диабета. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 117–121. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190496

Lecture

Current possibilities of glycemic self-control in the treatment of diabetes mellitus

Elena V. Biryukova✉

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;
Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center, Moscow, Russia
✉lena@obsudim.ru

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is an urgent problem of modern medicine. This disease is associated with vascular events that determine the prognosis of patients' lives (nephropathy, retinopathy, damage to great vessels of the heart, brain, arteries of the lower extremities). Achieving glycemic control plays a key role in preventing these complications. Current clinical guidelines on patient treatment which offer an approach of an individualized choice of therapy goals by glycated hemoglobin (HbA_{1c}) based on the patient's age, life expectancy, presence of atherosclerotic cardiovascular disease and the risk of severe hypoglycemia are discussed. To determine the individual level of HbA_{1c} in elderly patients, these principles imply a simple division into functionally independent and functionally dependent individuals. The role of self-control of glycaemia is emphasized as the basis for the effectiveness of ongoing hypoglycemic therapy and the prevention of hypoglycemia, the frequency of self-control is discussed. The key role of glycemic self-control for the efficacy of glucose-lowering therapy and prevention of hypoglycemia is emphasized and the frequency of self-control is discussed. Important criteria for choosing a glucometer are compliance with accuracy standards, simplicity and ease of use, ease of obtaining results, which allows patients of any age to take measurements of blood glucose levels. With the development of technology, new "smart" glucometers have appeared, which, thanks to integration with a free mobile application (available on the Internet), enable remote monitoring and significantly expand the capabilities of managing diabetes.

Key words: diabetes mellitus, complications, clinical guidelines, glycemic self-control, glycated hemoglobin, glucometers.

For citation: Biryukova E.V. Current possibilities of glycemic self-control in the treatment of diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 117–121. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190496

Стремительное увеличение распространенности сахарного диабета (СД) – одна из глобальных проблем мирового здравоохранения. В России (на окончание 2018 г.) число только зарегистрированных больных уже приближается к 4,6 млн человек (3,1% населения) [1]. По темпам роста распространенности СД значительно опережает все остальные неинфекционные заболевания и занимает 4-е место среди лидирующих причин смертности [2]. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии, которые приводят к ранней инвалидизации и преждевременной смертности, являются системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей [3]. Велики экономические последствия, обусловленные осложнениями СД [4]. Так, присоединение диабетических осложнений в среднем удорожает лечение заболевания в 3–10 раз (табл. 1) [5].

Важно, что больные СД в 2–3 раза чаще имеют поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга по сравнению с общей популяцией людей, а 65–70% смертельных исходов обусловлены заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Значимым повреждающим фактором для сердечно-сосудистой системы является гипергликемия – пусковой механизм каскада патологических сдвигов (рис. 1) [6]. Сегодня не вызывает сомнений, что достижение эффективного гликемического контроля предотвращает или значительно снижает риск развития и прогрессирования хронических осложнений у пациентов с СД [7]. Не менее важным является и предупреждение гипогликемий, которые также способствуют высокому риску патологии сердца и сосудов.

В 2019 г., на основании новых данных доказательной медицины, обновлены Российские клинические рекомендации по стандартизации и оптимизации оказания медицин-

Таблица 1. Стоимость амбулаторного обследования и лечения одного больного СД в течение одного года
 Table 1. The cost of outpatient examination and treatment of one patient with DM for one year

Характеристика осложнений СД	Стоимость, руб./год
СД без осложнений (на инсулинотерапии)	37 900
СД + нефропатия (стадия протеинурии)	136 600
СД + нефропатия (додиализная стадия хронической почечной недостаточности)	462 500
СД + ретинопатия (пролиферативная стадия)	92 200
СД + диабетическая стопа (трофические язвы)	115 200
СД+ ишемическая болезнь сердца	157 800

Примечание. Расчет произведен по стандартам оказания амбулаторной медицинской помощи больным СД (утверждены Минздравсоцразвития России в 2007 г.) [5].
 Note. The calculation was made according to the standards of outpatient care for patients with DM (approved by the Ministry of Health and Social Development of Russia in 2007) [5].

ской помощи больным СД [1]. Новые Клинические рекомендации во всех регионах России предлагают подход индивидуализированного выбора целей терапии по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), основанный на возрасте пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и риска тяжелой гипогликемии (табл. 2).

Важным нововведением стало то, что для определения индивидуального уровня HbA_{1c} у пациентов пожилого возраста эти принципы предполагают простое деление на функционально независимых и функционально зависимых лиц. Для функционально независимых пациентов без АССЗ/или риска тяжелой гипогликемии рекомендован уровень $HbA_{1c} < 7,5\%$. При наличии АССЗ/или риска тяжелой гипогликемии следует стремиться к достижению уровня $HbA_{1c} < 8,0\%$. Для функционально зависимых пожилых пациентов без старческой астении и/или деменции рекомендован целевой уровень $HbA_{1c} < 8,0\%$, а для тех, у кого есть перечисленные состояния, – $HbA_{1c} < 8,5\%$. У пожилых пациентов, завершающих этап жизни, цель лечения должна заключаться не в достижении конкретной цели HbA_{1c} , а в минимизации симптомов гипергликемии, необходимо избегать гипогликемий.

Медикаментозное снижение гипергликемии достигается назначением сахароснижающих препаратов, влияющих на основные патогенетические механизмы этого нарушения: бигуаниды (метформин), глиниды, препараты сульфонилмочевины (ПСМ), тиазолидиндионы (ТЗД), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), ингибиторы α -глюкозидаз, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и инсулины.

Для клиницистов важно учитывать, что в определенных клинических ситуациях (наличие АССЗ и их факторов риска, хронической сердечной недостаточности, хрониче-

Рис. 1. Влияние гипергликемии на сердечно-сосудистую систему [6].
 Fig. 1. The impact of hyperglycemia on the cardiovascular system [6].



ской болезни почек – ХБП, ожирения, риск гипогликемий) определенные классы сахароснижающих препаратов имеют доказанные преимущества (табл. 3).

В настоящее время достижение целевого уровня HbA_{1c} невозможно представить без регулярного самоконтроля

Таблица 2. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c} [1]*
 Table 2. Algorithm for individualized choice of treatment goals for HbA_{1c} [1] *

Клиническая характеристика/риск	Категория пациентов/возраст					
	молодой	средний	функционально независимые	пожилой		
				функционально зависимые		
				без старческой астении и/или деменции	старческая астения и/или деменция	завершающие этап жизни
Нет АССЗ**/или риска тяжелой гипогликемии***	<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий, симптомов гипергликемии
Есть АССЗ/или риск тяжелой гипогликемии****	<7,0%	<7,5%	<8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими.

*Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам; **нормальный уровень в соответствии со стандартами ДССТ – до 6%; ***ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой);

****тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП III–V стадии, деменция.

Таблица 3. Персонализация выбора сахароснижающих препаратов
Table 3. Personalization of the choice of glucose-lowering drugs

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Наличие сердечно-сосудистых факторов риска	Возможно, эффективны в качестве первичной профилактики: иНГЛТ-2, арГПП-1	Метформин, ПСМ, иДПП-4, ТЗД, акарбоза, инсулины	
АССЗ* (кроме сердечной недостаточности)	иНГЛТ-2, арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид**)	Метформин, ПСМ, иДПП-4, ТЗД, акарбоза, инсулины	ПСМ (глибенкламид)
Сердечная недостаточность	иНГЛТ-2	Метформин, ПСМ (с осторожностью при выраженной декомпенсации), иДПП-4, ТЗД, акарбоза, инсулины (с осторожностью на старте)	ПСМ (глибенкламид), ТЗД, иДПП-4 (саксаглиптин)
ХБП I–IIIa стадии (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м²)	иНГЛТ-2, арГПП-1 (лираглутид, семаглутид**), ПСМ (гликлазид с модифицированным высвобождением)***	Метформин, ПСМ, иДПП-4, ТЗД, акарбоза, инсулины	ПСМ (глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²)
ХБП IIIb–V стадии (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²)		Метформин (до ХБП IIIb стадии), ПСМ (до ХБП IV стадии), иДПП-4, арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид до ХБП IV стадии), инсулины	Метформин (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), ПСМ (глибенкламид), иНГЛТ-2, арГПП-1 (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), иДПП-4 (гозоглиптин), ТЗД, акарбоза
Ожирение	Метформин, арГПП-1, иНГЛТ-2	иДПП-4, акарбоза	Вызывают прибавку массы тела (но при необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта): ПСМ, ТЗД, инсулины
Гипогликемия	Препараты с низким риском: метформин, иДПП-4, арГПП-1, иНГЛТ-2, ТЗД, акарбоза		Препараты с высоким риском: ПСМ/глиниды, инсулины

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; *АССЗ: ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой); **регистрация препарата в РФ ожидается в 2019 г.; ***возможно, определенный вклад вносит улучшение гликемического контроля.

гликемии (СКГ) со стороны пациента. С позиции доказательной медицины уровень HbA_{1c} начинает значимо улучшаться, как только пациент увеличивает частоту СКГ независимо от типа СД или вида сахароснижающей терапии [8–10]. СКГ имеет большое значение в повышении приверженности пациента с СД к рекомендованному лечению [11].

Для практического врача особенно важным является вопрос, как часто необходимо осуществлять пациентам СКГ.

Современное понимание СКГ подразумевает определенную кратность систематических измерений уровней глюкозы крови и является важным ориентиром, используемым как врачом, так и пациентом для оценки результата лечения и его коррекции при необходимости [11–13].

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями больным СД 1-го типа необходимо ежедневно не менее 4 раз определять гликемию (до еды, через 2 ч после еды,

на ночь, периодически ночью) [1]. Дополнительно перед физическими нагрузками и после них, при подозрении на гипогликемию и после ее лечения, при сопутствующих заболеваниях, если предстоят какие-то действия, потенциально опасные для пациента и окружающих (например, вождение транспортного средства или управление сложными механизмами). Важно, что при наличии признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально.

СКГ при СД 2-го типа (СД 2) без осложнений в дебюте заболевания и при недостижении целевых уровней гликемического контроля следует осуществлять ежедневно не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью) [1]. В дальнейшем его частота определяется видом проводимой сахароснижающей терапии. На диетотерапии СКГ рекомендован не менее 1 раза в не-

Таблица 4. Параметры работы и возможности глюкометра Контур Плюс Уан
Table 4. Functions of Contour Plus One meter

Функции, обеспечивающие высокую точность измерений	Функции, обеспечивающие удобство использования
Мультиимпульсная технология	Смарт-подсветка, которая цветом – красным, желтым или зеленым – интерпретирует результат
Работа в широких климатических условиях: диапазон температур 5–45°C; влажность – 10–93% относительной влажности; высота над уровнем моря – до 6300 м	Технология нанесения образца крови «Второй шанс» и «Без кодирования»
Автоматическая коррекция результатов измерений при гематокрите от 0 до 70%	Возможность выставлять метки «до еды» и «после еды»
Элетрохимический принцип измерения	Память рассчитана на хранение 800 измерений (с указанием времени и даты), возможность использования напоминаний
Тест-полоска с ферментом флавинадениндинуклеотид-зависимой глюкозодегидрогеназой (FAD-GDH), устойчивым к воздействию interfering веществ	Маленький размер капли крови (0,6 мкл), функция детекции «недозаполнения»
	Срок годности тест-полосок (указан на упаковке) не зависит от момента открытия флакона с тест-полосками
	Быстрое время измерения (5 с)
	Широкий диапазон измерений (0,6–33,3 ммоль/л)



делю. В случае применения пероральной сахароснижающей терапии и/или арГПП-1 и/или базального инсулина СКГ осуществляется не менее 1 раза в сутки в разное время и дополнительно один гликемический профиль (измерения не менее 4 раз в сутки) в неделю. На фоне терапии готовыми смесями инсулина – не менее 2 раз в сутки в разное время и дополнительно один гликемический профиль (измерения не менее 4 раз в сутки) в неделю, на интенсифицированной инсулинотерапии – ежедневно не менее 4 раз (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью). При наличии признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально.

Вместе с тем именно структурированный СКГ является основой эффективности проводимой сахароснижающей терапии и профилактики гипогликемии. В этом плане необходимо обсудить с пациентом индивидуальные целевые значения основных показателей гликемического контроля и частоту проведения СКГ. Крайне важно мотивировать его вносить показатели СКГ в дневник пациента, а также уточнять, в связи с чем произошли те или иные события, анализировать влияние того или иного фактора на уровень глюкозы крови (например, изменения сахароснижающей физической активности, питания и др.) и, соответственно, имея такое наглядное подтверждение, у пациента появляется возможность многое изменить в своем образе жизни и получить хорошие результаты лечения.

Важным условием, обеспечившим внедрение самоконтроля гликемии в практику, явилось создание глюкометров для самостоятельного измерения уровня глюкозы крови. С развитием технологий появились новые «умные» глюкометры. «Умная» система Contour™ Plus One (Контур Плюс Уан), состоящая из глюкометра Контур Плюс Уан и тест-полоски Контур Плюс, благодаря интеграции с бесплатным мобильным приложением Contour Diabetes (Контур Диабитис) значительно расширяет возможности управления СД. Мобильное приложение Контур Диабитис, с которым глюкометр Контур Плюс Уан может синхронизироваться автоматически, является по сути многофункциональным электронным вариантом дневника самоконтроля. Это дает возможность дистанционного контроля, поскольку данные приложения доступны не только пациенту, но с разрешения пациента его врачу, родственникам. Приложение Контур Диабитис доступно бесплатно в сети Интернет.

Как и все предыдущие модели глюкометров Contour, новая разработка отличается высокой точностью измерений, превосходящей требования международного стандарта ISO 15197:2013, что было продемонстрировано как в лабораторных условиях, так и в клиническом исследовании [4, 14]. Напомним, что достижение и поддержание целевого

уровня гликемии во многом зависит от точности показаний глюкометра, поскольку полученные результаты измерения служат основой для изменения сахароснижающей терапии при необходимости. Аналитическая точность глюкометра – это близость результатов измерений концентрации глюкозы в крови в широком диапазоне, выполненных с помощью глюкометра, к результатам референтных измерений, получаемых с помощью эталонного лабораторного анализатора [15, 16].

Точность глюкометра несколько ниже, нежели лабораторного оборудования. Согласно новой версии стандарта ISO 15197:2013, система мониторинга уровня глюкозы крови признается точной, если 95% результатов тестирования при помощи глюкометров укладывается в следующие диапазоны отклонений от соответствующих значений, полученных контрольным методом [8, 15]:

- $\pm 0,83$ ммоль/л при концентрациях глюкозы крови менее 5,55 ммоль/л;
- $\pm 15\%$ – при концентрациях глюкозы крови более или равно 5,55 ммоль/л.

Клинический опыт показывает, что выбор качественного прибора для СКГ определяется комплексом характеристик: точностью измерения, удобством работы глюкометра, простотой использования, которые позволяют легко осуществлять процедуру измерения глюкозы в крови пациентам любого возраста. Глюкометр Контур Плюс Уан отличает мультиимпульсная технология, что повышает точность измерения за счет многократной оценки одного образца крови и делает точность прибора сопоставимой с лабораторной точностью и минимизирует влияние различных экзо- и эндогенных факторов. Возможности и параметры работы глюкометра Контур Плюс Уан приведены в табл. 4.

При создании глюкометра Контур Плюс Уан, как и других глюкометров линейки Контур, закладывалась идея максимальной простоты использования, поэтому, например, не требуется кодирование. Технология «Второй шанс» дает возможность пациенту в течение 60 с повторно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недостаточного заполнения.

Глюкометр Контур Плюс Уан имеет много других полезных для пациентов новшеств. Среди них стоит отметить «Смарт-подсветку» порта для установки полосок: индикатор прибора подсвечивается тремя цветами (принцип «светофора»). Одновременно в мобильном приложении отображается результат с аналогичным цветом и подсказки к действию. Таким образом, пациенту видно, что показание уровня глюкозы в крови находится в пределах диапазона целевого значения, выше или ниже его границ.

Глюкометр Контур Плюс Уан и мобильное приложение Контур Диабитис позволяют пациентам более активно использовать СКГ, детализировать данные уровня гликемии в повседневной жизни (ставить метки «до еды» и «после еды», оставлять примечания, подробные записи о дозе инсулина, съеденной пище, хлебных единицах, прикреплять фото, строить графики с динамикой изменения сахара в крови, рассчитывать среднее значение за разный временной интервал). В приложении можно сформировать отчет и затем распечатать его или отправить по электронной почте врачу.

Клинический опыт свидетельствует, что для улучшения результатов по самостоятельному управлению СД необходимо наличие трех составляющих: информации, мотивации и поведенческих навыков. Глюкометр Контур Плюс Уан с приложением Контур Диабитис, выполняя информативные функции, может способствовать усилению мотивации и изменению образа жизни у разных категорий пациентов [16]:

- быстрое распознавание результатов за пределами диапазона мотивирует пациентов и помогает им понять, почему изменения терапии необходимы;
- немедленные уведомления повышают мотивацию к действию и реагирование на ситуацию;

- передовая информационная передача: пациент получает информацию до консультации у врача;
- повышение самоэффективности: пациент может оптимизировать управление СД самостоятельно с гидом/помощником в своем кармане.

Современный, удобный, информативный глюкометр помогает повысить вовлеченность пациента любого возраста, при необходимости – родственников, в процесс лечения. Работающий тандем врача и заинтересованного пациента позволит улучшить контроль СД.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. Вып. 9-й. М., 2019. [Standards of specialized diabetes care. Ed. by I.I.Dedov, M.V.Shestakova, A.Y.Mayorov. 9th edition. Moscow, 2019 (in Russian).]
2. Nickerson HD, Dutta S. Diabetic Complications: Current Challenges and Opportunities. *J Cardiovasc Transl Res* 2012; 5 (4): 375–9.
3. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE et al. A Unified pathophysiological construct of diabetes and its complications. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28 (9): 645–55. DOI: 10.1016/j.tem.2017.05.005
4. Dunne N, Viggiani MT, Pardo S et al. Accuracy Evaluation of ContourRPlus Compared With Four Blood Glucose Monitoring Systems. *Diabetes Ther* 2015; 6 (3): 377–88.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Проблемы контроля качества диабетологической службы в России по данным на январь 2007 г. *Сахарный диабет*. 2007; 3: 55–7. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Problemy kontrolya kachestva diabetologicheskoi sluzhby v Rossii po dannym na yanvar' 2007 g. *Sakharnyi diabet*. 2007; 3: 55–7 (in Russian).]
6. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Влияние гипергликемии на ангиогенные свойства эндотелиальных и прогениторных клеток сосудов. *Вестн. РАМН*. 2012; 38–44. <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/viewFile/354/292>
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
8. Clar C, Barnard K, Cummins E et al. Aberdeen Health Technology Assessment Group. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1–140.
9. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes. Results from the structured testing program study. *Diabetes Care* 2011; 34: 262–7.
10. McGeoch G, Derry S, Moore RA. Self-monitoring of blood glucose in type-2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 423–40.
11. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Филиппов Ю.И. Вопросы самоконтроля гликемии в практике лечения сахарного диабета. *Справочник поликлинического врача*. 2012; 12: 32–6. [Maurov A.Yu., Melnikova O.G., Filippov Yu.I. Voprosy samokontrolya glikemii v praktike lecheniya sakharnogo diabeta. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2012; 12: 32–6 (in Russian).]
12. ADA Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41: S1–S156.
13. Контур Плюс. Руководство пользователя. Байер, 2013. [Contour Plus. User manual. Bayer, 2013 (in Russian).]
14. Тимофеев А.В., Древал П.О. Глюкометры: цена точности. *Эндокринология/кардиология*. 2012; 12 (Спец. вып. 1): 1–7. <https://docplayer.ru/35458495-Glyukometry-cena-tochnosti.html> [Timofeev A.V., Dreval P.O. Glyukometry: tsena tochnosti. *Endokrinologiya/kardiologiya*. 2012; 12 (Spets. vyp. 1): 1–7. <https://docplayer.ru/35458495-Glyukometry-cena-tochnosti.html> (in Russian).]
15. International Standard EN ISO 15197:2013. In Vitro diagnostic test systems: Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Second Edition 2013-05-15. International Organization for Standardization, 2013
16. Совет экспертов по системе Контур Плюс Уан. *Consilium Medicum (Экстравыпуск)*, 2018. [Sovet ekspertov po sisteme Contour Plus One. *Consilium Medicum (Ekstravypusk)*, 2018. (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Бирюкова Елена Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», ГБУЗ «МНЦ им. А.С.Логанова». E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>

Elena V. Biryukova – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center. E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019

