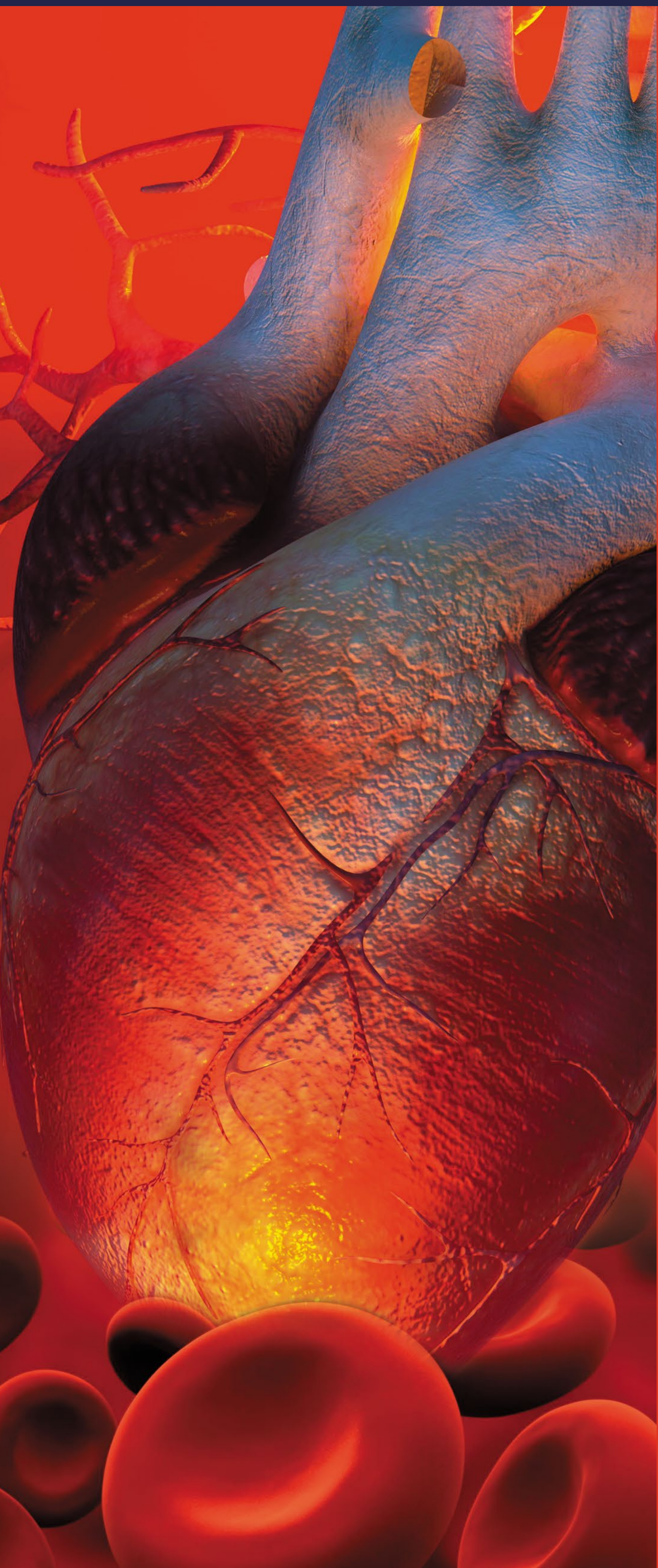
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

CONSILIUM MEDICUM

Том 24, №1, 2022
VOL. 24, No. 1, 2022

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



КАРДИОЛОГИЯ
CARDIOLOGY

CONSILIUM MEDICUM | OmniDoctor

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

ТОМ 24, №1, 2022

consilium.orscience.ru

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.
Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНИТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.
Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»
Издание распространяется бесплатно и по подписке.
Общий тираж: 32,5 тыс. экз.
Каталог «Пресса России» 29571.

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

ИЗДАТЕЛЬ:
ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidoctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidoctor.ru

Наталья Лазарева
+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidoctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidoctor.ru

Главный редактор издательства:
Борис Филимонов

Научный редактор:
Юлия Астраханцева

Литературный редактор-корректор:
Мария Манзюк

Дизайн и верстка:
Сергей Сиротин

Типография: ООО «РПК «ЗЕТАПРИНТ»
115088, Москва, 2-й Южнопортовый пр., д. 26А, стр. 31

CONSILIUM MEDICUM

OmniDoctor.ru

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 24, NO. 1, 2022

consilium.orscience.ru

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.
The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.
The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.
Registration number: ПИ №ФС77-63969.
Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA
The Journal content is free. Subscribe form is on the website.
Circulation: 32 500 copies.
Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

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

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106, Moscow, Russia

Website: omnidoctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidoctor.ru

Natalia Lazareva
+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)

Subscribtion:
subscribe@omnidoctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidoctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science Editor:
Yulia Astrakhantseva

Literary editor-proofreader:
Mariia Manziuk

Design and layout:
Sergey Sirotin

Printing House: RPK ZETAPRINT
26A-31 Yuzhnoportovy 2nd proezd, Moscow, Russia

CONSILIUM MEDICUM

OmniDoctor.ru

Содержание

Contents

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201410

ОБЗОР

Острая декомпенсация сердечной недостаточности. Что изменилось в клинических рекомендациях в 2021 году?

И.В. Жиров[✉1,2], С.Н. Насонова[1], У.А. Халилова[3], Ю.Ф. Осмоловская[1], И.А. Жирова[3], Р.Р. Гимадиев[3], О.Я. Чайковская[1], О.М. Рейтблат[4], Ю.Ш. Принтс[4], А.Г. Кочетов[5], С.Н. Терещенко[1,2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;
[4]ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия;
[5]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация
В сентябре 2021 г. Европейским обществом кардиологов выпущены новые рекомендации по ведению пациентов с сердечной недостаточностью (СН). В современной версии эксперты сосредоточились на 4 наиболее часто встречающихся вариантах: острой декомпенсации СН, остром отеке легких, кардиогенном шоке, изолированной правожелудочковой недостаточности. Произошло изменение подходов к первоначальному ведению пациентов с острой декомпенсацией СН в сторону уменьшения доказательности применения периферических вазодилататоров и «возврат» к петлевым диуретикам как основе лечения. В связи с этим возникает вопрос о контроле эффективности диуретической терапии. В работе представлен алгоритм, предложенный Европейским обществом кардиологов.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, петлевые диуретики, клинические рекомендации
Для цитирования: Жиров И.В., Насонова С.Н., Халилова У.А., Осмоловская Ю.Ф., Жирова И.А., Гимадиев Р.Р., Чайковская О.Я., Рейтблат О.М., Принтс Ю.Ш., Кочетов А.Г., Терещенко С.Н. Острая декомпенсация сердечной недостаточности. Что изменилось в клинических рекомендациях в 2021 году? Consilium Medicum. 2022;24(1):7–12. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201410

REVIEW

Acute decompensated heart failure. What has changed in the clinical guidelines in 2021?

Igor V. Zhirov[✉1,2], Svetlana N. Nasonova[1], Ulia A. Khalilova[3], Yulia F. Osmolovskaya[1], Irina A. Zhirova[3], Rinat R. Gimadiev[3], Olga Ia. Chaikovskaia[1], Oleg M. Reitblat[4], Iuliia Sh. Prints[4], Anatoly G. Kochetov[5], Sergey N. Tereshchenko[1,2]

[1]Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;
[3]People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;
[4]Regional Clinical Hospital №1, Tyumen, Russia;
[5]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract
In September 2021, the European Society of Cardiology issued new guidelines on the management of patients with heart failure (HF). In the current version, experts have focused on the 4 most common variants: acute HF decompensation, acute pulmonary edema, cardiogenic shock, and isolated right ventricular failure. There has been a change in approaches to the initial management of patients with acute HF decompensation towards a decrease in the evidence-based use of peripheral vasodilators and a "return" to loop diuretics as the basis of treatment. This raises the question of monitoring the efficacy of diuretic therapy. The paper presents an algorithm proposed by the European Society of Cardiology.

Key words: acute decompensation of heart failure, loop diuretics, clinical guidelines
For citation: Zhirov IV, Nasonova SN, Khalilova UA, Osmolovskaya YuF, Zhirova IA, Gimadiev RR, Chaikovskaia OIa, Reitblat OM, Prints IuSh, Kochetov AG, Tereshchenko SN. Acute decompensated heart failure. What has changed in the clinical guidelines in 2021? Consilium Medicum. 2022;24(1):7–12. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201410

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: dr.nasonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0920-7417

Халилова Улькяр Алимирзаевна – аспирант каф. госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-0724-6508

✉**Igor V. Zhirov** – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Svetlana N. Nasonova – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: dr.nasonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0920-7417

Ulia A. Khalilova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0003-0724-6508

 https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201410

В сентябре 2021 г. Европейским обществом кардиологов выпущены новые рекомендации по ведению пациентов с сердечной недостаточностью (СН) [1]. Наибольшее внимание в этом документе уделяется хронической СН (ХСН), однако существенные изменения внесены и в другие разделы. С учетом того, что с этого года в нашей стране вступили в действие рекомендации Российского кардиологического общества, разработанные в 2020 г. [2], мы посчитали необходимым остановиться на тех разделах, посвященных ведению пациентов с конечными стадиями ХСН и острой СН (ОСН), в которых есть несомненный консенсус между отечественными экспертами.

Одним из ключевых моментов обсуждения любой проблемы является четкое и структурированное описание терминологии. Как известно, под СН понимают клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отечность голеней и стоп) и признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки), вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке [1–3]. ОСН – это состояние, при котором симптомы появляются или развиваются очень быстро, связаны с потенциально фатальными изменениями органов-мишеней и требуют экстренной госпитализации [1–3].

Следует отметить, что это две четко отделенные друг от друга группы, и в реальной практике встречаются «промежуточные» варианты, т.е. пациенты, у которых выраженность обычной для них симптоматики является предельно значимой. Для этих больных предложен термин «далеко зашедшая» СН (advanced heart failure). Критерии данной клинической группы представлены в табл. 1.

Для пациентов данной группы основополагающей наряду с оптимальной медикаментозной и немедикаментозной терапией является своевременная консультация специалиста по паллиативной медицине, с одной стороны, и определение возможности имплантации систем вспомогательного кровообращения и/или пересадки сердца – с другой. Краеугольным камнем долгосрочного ведения больных является их наблюдение в специализированных кабинетах для больных с ХСН.

Таблица 1. Критерии далеко зашедшей СН (необходимо наличие составляющих из всех пунктов; адаптировано [1])

1. Наличие значимых клинических симптомов СН не ниже III функционального класса, несмотря на проводимую оптимальную терапию
2. Тяжелые структурные или функциональные изменения в сердце (минимум один критерий из перечисленных ниже): • ФВ ЛЖ≤30%; • изолированная правожелудочковая недостаточность; • неоперабельная патология клапанного аппарата сердца; • неоперабельный врожденный порок сердца; • стабильно высокие уровни BNP/NT-proBNP и тяжелая диастолическая дисфункция ЛЖ или другие структурно-функциональные изменения, ассоциированные с СНсФВ
3. Эпизоды ОДСН, потребовавшие назначения внутривенно высоких доз диуретических средств, или инотропных средств, или вазопрессоров, или тяжелые нарушения сердечного ритма как минимум с однократной госпитализацией в течение последних 12 мес
4. Значимое снижение переносимости физической нагрузки, определяемое как невозможность проведения теста с 6-минутной ходьбой, или его дистанция <300 м, или pVO_2<12 мл/кг в минуту, или <50% от предсказанных значений, связанные с кардиальными причинами

Примечание. СНсФВ – СН с сохраненной фракцией выброса, pVO_2 – парциальное давление кислорода в смешанной венозной крови.

В более ранних версиях клинических рекомендаций ОСН в зависимости от наиболее выраженной клинической симптоматики делилась на 6 подтипов [4]. В современной версии эксперты сосредоточились на 4 наиболее часто встречающихся вариантах: острой декомпенсации СН (ОДСН), остром отеке легких, кардиогенном шоке, изолированной правожелудочковой недостаточности [1]. При этом критерии их разделения остались прежними и подробно описаны ранее [5].

Львиную долю всех пациентов с ОСН составляют больные с ОДСН, под которой понимают быстрое нарастание тяжести клинических проявлений (одышки, выраженности артериальной гипоксемии, возникновение артериальной гипотонии), ставшее причиной срочного обращения

Осмоловская Юлия Фаильевна – канд. мед. наук, зав. 8-м кардиологическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-7827-2618

Жирова Ирина Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-6621-2052

Гимадиев Ринат Рашитович – ассистент каф. госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-9567-3317

Чайковская Ольга Ярославна – клин. ординатор отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-2251-1675

Рейтблат Олег Маркович – канд. мед. наук, рук. регионального сосудистого центра ГБУЗ ТО ОКБ №1. ORCID: 0000-0002-9407-5497

Принтс Юлия Шамильевна – зав. кардиологическим отд-нием №1 ГБУЗ ТО ОКБ №1. ORCID: 0000-0001-8331-6307

Кочетов Анатолий Глебович – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-3632-291X

Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., первый зам. ген. дир., зам. ген. дир. по научной работе, рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: tereschenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9234-6129

Yulia F. Osmolovskaya – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-7827-2618

Irina A. Zhirova – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0002-6621-2052

Rinat R. Gimadiev – Assistant of Professor, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0002-9567-3317

Olga Ia. Chaikovskaia – Clinical Resident, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-2251-1675

Oleg M. Reitblat – Cand. Sci. (Med.), Regional Clinical Hospital №1. ORCID: 0000-0002-9407-5497

Iuliia Sh. Prints – Head of Cardiology Department, Regional Clinical Hospital №1. ORCID: 0000-0001-8331-6307

Anatoly G. Kochetov – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-3632-291X

Sergey N. Tereshchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: tereschenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9234-6129

Таблица 2. Клинико-патофизиологические особенности ОДСН (адаптировано [1, 2])

Основные механизмы развития	Дисфункция ЛЖ Задержка натрия и воды в почках
Основные причины развития симптомов	Накопление жидкости, повышенное внутрижелудочковое давление
Начало	Постепенное (дни)
Основные гемодинамические изменения	Увеличение конечно-диастолического давления в ЛЖ и давления в легочных капиллярах Сердечный выброс – низкий или нормальный Систолическое АД низкое или нормальное
Основные клинические проявления	Влажный и теплый ИЛИ влажный и холодный
Основные методы лечения	Диуретики Инотропные препараты/вазопрессоры (при периферической гипоперфузии/гипотензии) При необходимости имплантация систем вспомогательного кровообращения

за медицинской помощью и экстренной госпитализации у пациента, уже страдающего ХСН [2, 3].

Учитывая значимость данной проблемы для отечественного здравоохранения, ниже мы остановимся на особенностях диагностики и лечения именно этой формы – ОДСН. Клинико-патофизиологические особенности ОДСН представлены в табл. 2.

Считаем целесообразным обратить внимание на тот факт, что при ОДСН у абсолютно всех пациентов определяются признаки застоя, которые могут быть ассоциированы с нарушением перфузии внутренних органов или же не сочетаться с нарушениями перфузии.

Принципиально новым является необходимость исключения причин ОДСН, требующих дальнейшего специфического лечебного алгоритма с привлечением специалистов других специальностей (табл. 3).

Поскольку краеугольным камнем дальнейшего ведения пациентов с ОДСН является контроль волемии, крайне важно выявление и при возможности – количественное определение степени застоя. Оценка объема жидкости является ключевым фактором при ведении пациентов с СН как в стационарных, так и амбулаторных условиях. Современные неинвазивные методы оценки застоя жидкости при СН включают физикальное обследование, рентгенографию грудной клетки и измерение уровня мозгового натрийуретического пептида В-типа (BNP). Физикальное обследование и рентгенография грудной клетки относительно ненадежны, поскольку должны проводиться опытным врачом, субъективны при интерпретации и сопряжены с рядом ограничений. Измерение уровней BNP и N-терминального предшественника BNP (NT-proBNP) можно использовать для подтверждения диагноза СН или его исключения у пациентов с одышкой, а также для стратификации риска. Однако эти маркеры не позволяют точно оценить степень перегрузки жидкостью. Точная оценка объема жидкости при физикальном обследовании представляет собой сложную задачу. И, к сожалению, эти изменения появляются поздно и являются относительно нечувствительными показателями клинического статуса у пациентов с СН [6].

Использование методов визуализации, в частности ультразвукового исследования (УЗИ) легких, во многом позволяет избежать этих проблем.

УЗИ легких является частью протокола, используемого для диагностики пациентов в критических состояниях [7, 8]. Данная методика имеет определенные особенности и принципы. Базовые принципы методики представлены в табл. 4.

В разное время существовало большое число различных протоколов УЗИ легких: от длинных протоколов с использованием 28 точек сканирования [10] и стандартных протоколов с использованием 8 точек согласно действующим рекомендациям [11] до максимально простых протоколов с использованием 6 областей сканирования – так называемый протокол BLUE (Bedside Lung Ultrasound in Emergency) [12]. Использование последнего позволяет с точностью до 90,5% поставить верный диагноз. Протокол BLUE – это быстрый протокол, занимающий менее 3 мин и позволяющий диагностировать причину острой дыхательной недостаточности. Он также включает в себя исследование вен нижних конечностей, необходимое в некоторых случаях. Отек легких, тромбоэмболия легочной артерии, пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, астма и пневмоторакс имеют свои специфические профили при исследовании. По современным представлениям, проведение УЗИ легких при поступлении и в динамике проводится всем пациентам с ОДСН, при этом выбор протокола зависит от особенностей конкретного медицинского учреждения [13].

Возможно также использование новой неинвазивной технологии, основанной на использовании электромагнитной энергии для прямого измерения уровня жидкости в легких, что может быть эффективной стратегией для снижения количества госпитализаций с диагнозом СН [14, 15]. Дистанционное диэлектрическое исследование используется для измерения диэлектрических свойств ткани легкого, которые в основном определяются содержанием жидкости. Различные ткани характеризуются разными диэлектрическими коэффициентами. Поскольку вода имеет очень высокий диэлектрический коэффициент (примерно 80), диэлектрические коэффициенты тканей в основном определяются содержанием в них жидкости. Например, здоровая жировая ткань с низким содержанием жидкости характеризуется относительно низким диэлектрическим коэффициентом, тогда как здоровая мышечная ткань, относительно богатая жидкостью, характеризуется более высоким диэлектрическим коэффициентом. Высокая чувствительность этого параметра к концентрации жидкости является физической основой предполагаемой высокой точности устройства при обнаружении отека легких и его прогрессировании с течением времени [14, 15].

Таблица 3. Мнемоническое правило CHAMP IT для исключения специфической причины ОДСН (адаптировано [1])

C	Острый коронарный синдром (coronary)
H	Артериальная гипертония (hypertension)
A	Аритмии (arrhythmia)
M	Острая механическая причина (mechanical)
P	Легочная эмболия (pulmonary)
I	Инфекция (infection)
T	Тампонада (tamponade)

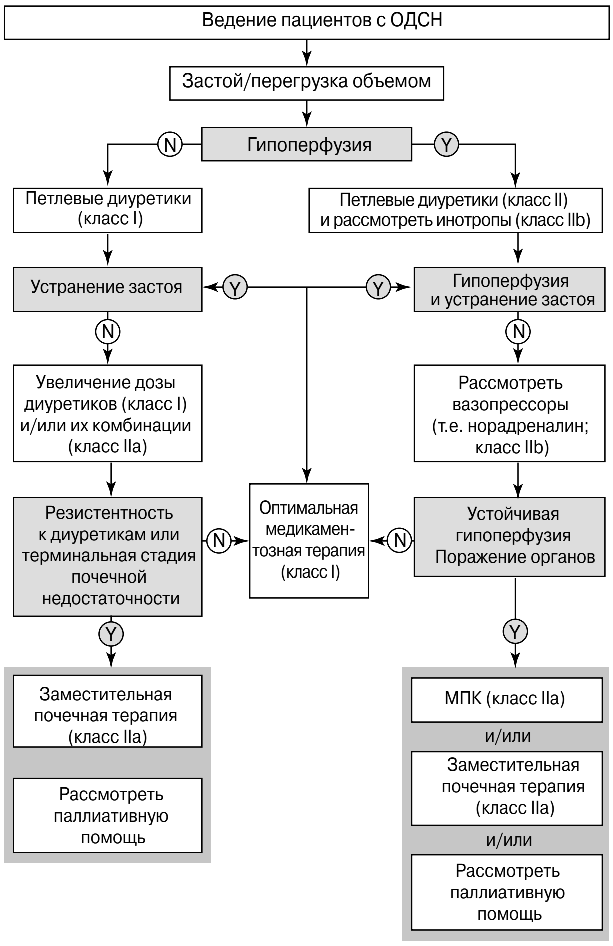
Таблица 4. Базовые принципы УЗИ легких (адаптировано [9])

1	УЗИ легких проводится на максимально простом и часто используемом оборудовании
2	В грудной клетке в норме газ и жидкости расположены в различных областях и «смешиваются» лишь при патологии, формируя артефакты при УЗИ
3	Легкие – достаточно объемный орган, для исследования которого могут быть использованы стандартизованные области сканирования
4	Все ультразвуковые признаки (профили) берут свое начало от линии плевры
5	Статичные ультразвуковые признаки в большинстве своем являются артефактами
6	Легкие – подвижный орган, и ультразвуковые признаки, берущие свое начало от линии плевры, в большинстве своем динамичны
7	Линия плевры так или иначе вовлечена практически во все жизнеугрожающие состояния, что объясняет высокий потенциал использования УЗИ легких за счет возможности ее визуализации

Таблица 5. Этапы лечения ОДСН (адаптировано [2])

Цели лечения	Вмешательства
Первоначальное лечение	
• Определить этиологию • Уменьшить выраженность симптомов • Уменьшить выраженность застоя и улучшить перфузию органов • Восстановить оксигенацию • Ограничить повреждение органов • Предупредить тромбоэмболические осложнения	• Мониторирование жизненно важных функций, выраженности симптомов и признаков ОДСН • Госпитализация в отделение неотложной терапии • Начало поддержки кровообращения и дыхания (в зависимости от показаний – вазодилататоры, кардиотонические препараты, вазопрессорные средства, диуретики, оксигенотерапия)
Дальнейшее лечение в стационаре	
• Определить этиологию • Уменьшить выраженность симптомов и признаков • Ограничить повреждение органов • Предупредить тромбоэмболические осложнения	• Начать лечение, направленное на причину ОДСН и существенные сопутствующие заболевания • Титровать лечение для контроля симптомов и уменьшения выраженности застоя, устранить гипоперфузию и оптимизировать АД • Начать и титровать медикаментозное лечение, направленное на улучшение течения и прогноза заболевания • Рассмотреть целесообразность имплантации устройств у соответствующих пациентов
Лечение в стационаре перед выпиской и длительное амбулаторное лечение	
• Уменьшить выраженность симптомов и улучшить качество жизни • Добиться устранения застоя • Предотвратить повторную госпитализацию • Улучшить выживаемость	• Начать и титровать медикаментозное лечение, направленное на улучшение течения и прогноза заболевания • При необходимости использовать устройства, позволяющие улучшить течение и прогноз заболевания • Разработать план лечения пациента, определив, кто и когда будет осуществлять наблюдение за пациентом, план титрования и мониторирования медикаментозной терапии, план контроля функционирования имплантированных устройств • Включить пациента в программу по лечению ХСН

Рис. 1. Ведение пациента с ОДСН в стационаре (адаптировано [1]).



Примечание. МПК – механическая поддержка кровообращения.

Представляется крайне важным во время госпитализации повторно измерять волемический статус, особенно в случаях, когда требуется изменение режима диуретической терапии [1].

Лечебная стратегия при ОДСН разбивается на несколько этапов в зависимости от клинической тяжести пациента и места оказания медицинской помощи (отделение реанимации и интенсивной терапии, кардиологическое или общетерапевтическое отделение стационара). Схематически цели лечения ОДСН представлены в табл. 5.

Как уже упоминалось ранее, ведущими в клинической картине ОДСН являются признаки застоя и/или периферической гипоперфузии. В зависимости от этого разрабатывается индивидуальная схема лечения (рис. 1).

Пациентам с ОДСН и признаками накопления жидкости (перегрузки жидкостью), не имеющим выраженной артериальной гипотонии и признаков гипоперфузии, для улучшения клинического состояния рекомендуется скорейшее внутривенное введение петлевых диуретиков. Лишь тогда, когда накопление жидкости (перегрузка жидкостью) не предполагается и единственным механизмом декомпенсации представляется остро возникшее перераспределение крови (например, гипертонический криз у пациентов, до этого эпизода не имевших проявлений СН, нарушенной сократительной способности левого желудочка – ЛЖ и патологии клапанов сердца), внутривенное введение фуросемида не рекомендуется [1–3].

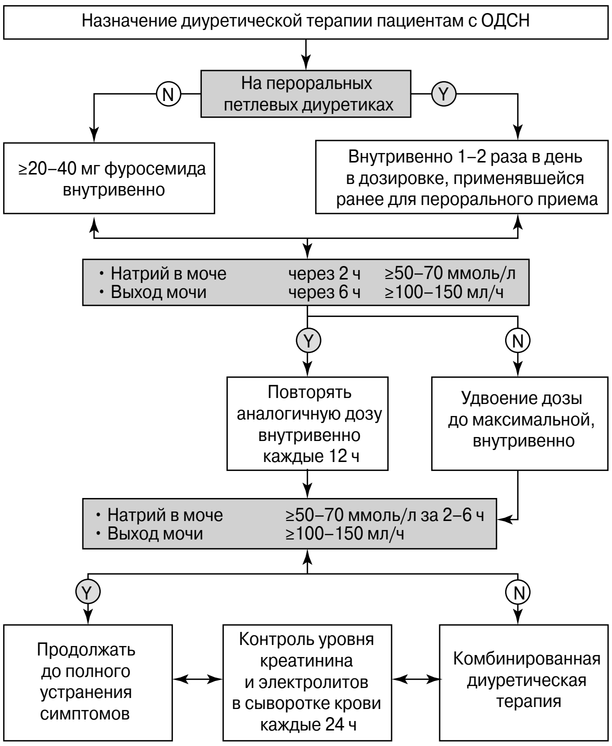
Пациентам с ОДСН и систолическим артериальным давлением (АД)>110 мм рт. ст., не имеющим признаков гипоперфузии, для облегчения симптомов (прежде всего одышки) и уменьшения застоя в легких рекомендовано внутривенное введение периферических вазодилататоров [1–3].

Следовательно, мы видим изменение подходов к первоначальному ведению пациентов с ОДСН в сторону уменьшения доказательности применения периферических вазодилататоров и «возврат» к петлевым диуретикам как основе лечения. В связи с этим возникает вопрос о контроле эффективности диуретической терапии. Алгоритм, предложенный Европейским обществом кардиологов, представлен на рис. 2.

Таким образом, раннее лечение пациентов с ОДСН проводится для коррекции имеющейся симптоматики. К сожалению, ни петлевые диуретики, ни периферические вазодилататоры не доказали своего влияния на жесткие конечные точки. С учетом этого сразу после стабилизации параметров гемодинамики необходимо применение лечебных стратегий, направленных на улучшение исходов и уменьшение повторных госпитализаций [16].

Безусловно, что с позиций доказательной медицины влияние на прогноз следует рассматривать как самый важный фактор успешности проводимого лечения. Однако краеугольным камнем успешности такого подхода служит высокая приверженность пациентов длительному лечению. И наиболее важным параметром, позволяющим создать успешный терапевтический альянс между врачом и больным, служит возможность улучшения качества жизни и уменьшение выраженности симптомов заболевания, позволяющие пациенту поверить в успешность лечебного подхода и тем самым обеспечить соблюдение его схемы [2, 3, 17].

Рис. 2. Контроль диуретической терапии у пациентов с ОДСН (адаптировано [1]).



Стандартная схема назначения лекарственных препаратов представляет собой «ступенчатый» подход с применением трех классических групп лекарственных препаратов: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторов (β-АБ) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Однако последние данные показывают, что назначение «современных» классов – антагонистов рецепторов неприлизина (АРНИ) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) сопряжено с гораздо более значимым улучшением клинических исходов [1, 18]. Считаем необходимым отметить следующие факты. В настоящее время пациент, находящийся в стационаре по поводу ОДСН, проводит там максимум 14 дней, после этого вся терапия дополняется и оптимизируется специалистом амбулаторного звена. Однако особенности организации данного этапа оказания медицинской помощи, ограничения, связанные с пандемией, накладывают свой отпечаток – ступенчатое назначение с последующей титрацией будет сопряжено с очень низкой частотой такого лечебного подхода у реального больного [16].

По результатам проведенных исследований сакубитрил/валсартан и эмпаглифлозин возможно начинать сразу после стабилизации состояния пациента в стационаре [19, 20].

В связи с этим экспертные сообщества считают, что наиболее подходящим путем достижения оптимальной фармакотерапии является одновременный старт комбинированной терапии [1, 21].

Согласно этому подходу лекарственные средства из различных лекарственных групп, обладающие аддитивными и синергитическими эффектами, назначаются на ранних этапах лечения, а дальнейшая коррекция такой терапии проводится в зависимости от индивидуальных характеристик пациента.

Общие подходы к стратегическому ведению пациента после ОДСН изложены в табл. 6.

Последний пункт связан с тем, что, по результатам исследования AFFIRM-HF, добавление в схему лечения пациентам ОДСН в момент выписки из стационара карбоксимальтозата железа привело к уменьшению риска повторных госпитализаций в стационар и улучшению клинической симптоматики [22].

Таблица 6. Рекомендации по ведению пациентов с ОДСН перед выпиской и в ранние сроки после нее (адаптировано [1])

1	Рекомендуется тщательно обследовать пациентов, госпитализированных по причине СН, чтобы исключить стойкие признаки застойных явлений перед выпиской и оптимизировать пероральную терапию
2	Перед выпиской рекомендуется назначить пероральную терапию, влияющую на прогноз (ИАПФ/АРНИ+β-АБ+АМКР+иНГЛТ-2)
3	Ранний контрольный визит рекомендуется через 1–2 нед после выписки для оценки признаков застойных явлений, переносимости назначенной терапии, коррекции дозы
4	Железа карбоксимальтозат следует рассматривать при дефиците железа, определяемом как концентрация ферритина в сыворотке <100 нг/мл или концентрация ферритина в сыворотке 100–299 нг/мл и насыщение трансферрина <20% для снижения риска госпитализаций по причине СН

Совершенствование оказания медицинской помощи больным с ХСН позволит в дальнейшем еще больше снизить показатели смертности и заболеваемости от сердечно-сосудистых заболеваний, укрепить стационарное и амбулаторное лечебно-диагностическое звено, а также усовершенствовать плановую помощь, включая специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь.

В связи с этим целесообразно создание сети специализированных отделений и кабинетов на базе имеющихся стационаров, кардиологических диспансеров, клинико-диагностических центров и учреждений первичного звена здравоохранения согласно прилагаемой схеме [2, 16].

Амбулаторное диагностическое звено является ключевым этапом в системе выявления сердечно-сосудистых заболеваний, их вторичной профилактики и подготовки пациентов к стационарному этапу. Широкий набор диагностических функций в сочетании с высокой квалификацией врачей и среднего медицинского персонала обеспечит высокий уровень диагностики, повысит раннюю выявляемость ХСН и ее эффективную вторичную профилактику. Это также позволит избежать необоснованных госпитализаций, снизит нагрузку на стационар и будет способствовать сокращению койко-дня. В перспективе подобный кабинет может стать центром компетенции в районе обслуживания, что будет способствовать развитию всей системы догоспитальной диагностики и лечения ХСН. Важно, что обогащение системы планового лечения новыми методами будет способствовать повышению квалификации и мотивации лечебного персонала.

Заключение

ОДСН является чрезвычайно актуальной проблемой современного российского здравоохранения. Неблагоприятный прогноз, значительные расходы, связанные с избыточной госпитализацией пациентов с данным диагнозом, требуют разработки четких критериев диагностики и лечения данного состояния.

Многообразие вариантов течения заболевания, гетерогенная клиническая характеристика пациентов, затруднения в определении предрасполагающих факторов, скудные данные о патогенетических особенностях развития отдельных типов ОДСН требуют активного научного поиска в этом направлении и разработки современных клинически эффективных алгоритмов диагностики и лечения таких больных.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021:ehab368.
2. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083 [Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083 (in Russian)].
3. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Ускач Т.М., и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национальное общество специалистов по заболеваниям миокарда и сердечной недостаточности (НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2020). *Евразийский кардиологический журнал.* 2020;3:6-76 [Tereshchenko SN, Zhirov IV, Uskach TM, et al. Eurasian association of cardiology (EAC)/National society of heart failure and myocardial disease (NSHFMD) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2020). *Eurasian Heart Journal.* 2020;3:6-76 (in Russian)].
4. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200.
5. Жиров И.В., Насонова С.Н., Халилова У.А., и др. Острая сердечная недостаточность: классификация, диагностика, общие подходы к лечению. *Consilium Medicum.* 2021;23(10):750-5 [Zhirov IV, Nasonova SN, Khalilova UA, et al. Acute heart failure: classification, diagnosis, general approaches to treatment. *Consilium Medicum.* 2021;23(10):750-5 (in Russian)].
6. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-31.
7. Lichtenstein D, Axler O. Intensive use of general ultrasound in the intensive care unit (a prospective study of 150 consecutive patients). *Intensive Care Med.* 1993;19:353-5.
8. Lichtenstein D. L'échographie générale en réanimation. 1st ed. Paris: Springer, 1992.
9. Picano E, Scali M, Ciampi Q, et al. Lung Ultrasound for the Cardiologist. *JACC: Cardiovasc Imaging.* 2018;11(11):1692-705.
10. Monti Z, Coppola S, Agricola V, et al. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol.* 2004;93:1265-70.
11. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012;38:577.
12. Khosla R. Bedside Lung Ultrasound in Emergency (BLUE) Protocol: a suggestion to modify. *Chest.* 2010;137(6):1487-93.
13. Жиров И.В., Терещенко С.Н., Павленко Т.А. Использование ультразвукового исследования легких для оценки декомпенсации сердечной недостаточности и необходимости коррекции диуретической терапии. *Неотложная кардиология.* 2019;2:24-34 [Zhirov IV, Tereshchenko SN, Pavlenko TA. Usage of lung ultrasound for diagnostics of heart failure decompensation and control of diuretic therapy. *Emergency Cardiology.* 2019;2:24-34 (in Russian)].
14. Rappaport D. Noninvasive monitoring of pulmonary congestion using a remote dielectric sensing (ReDS) system: a prospective single-arm study in patients suffering from heart failure. *J Card Fail.* 2012;18(Suppl. 8):S61.
15. Bensimhon D. The use of the reds noninvasive lung fluid monitoring system to assess readiness for discharge in patients hospitalized with acute heart failure: A pilot study. *Heart Lung.* 2021;50(1):59-64.
16. Бойцов С.А., Терещенко С.Н., Жиров И.В., Агеев Ф.Т. Совершенствование оказания медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью. Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НМИЦ кардиологии», 2020 [Boitsov SA, Tereshchenko SN, Zhirov IV, Ageev FT. Sovershenstvovanie okazaniia meditsinskoi pomoshchi bol'nym s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Metodicheskie rekomendatsii. M.: FGBU "NMITs kardiologii", 2020 (in Russian)].
17. Терещенко С.Н., Еременко А.А., Жиров И.В. Острая сердечная недостаточность. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Под ред. И.Б. Заболотских, Д.Н. Проценко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. Т. 1; с. 1063-85 [Tereshchenko SN, Eremenko AA, Zhirov IV. Ostraia serdechnaia nedostatochnost'. Intensivnaia terapiia. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. IB Zabolotskih, DN Procenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. T. 1; s.1063-85 (in Russian)].
18. Арутюнов Г.П., Лопатин Ю.М., Аметов А.С., и др. Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность: согласованное мнение экспертов по результатам онлайн-совещания и обсуждения исследования EMPEROR-Preserved. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1491-7 [Arutyunov GP, Lopatin YuM, Ametov AS, et al. Empagliflozin and heart failure: position paper of the experts on the results of the online meeting and discussion of the EMPEROR-Preserved Trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(12):1491-7 (in Russian)].
19. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019;380:539-48.
20. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:826-34.
21. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772-810.
22. Ponikowski P, Kirwan B, Anker S, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020;396:1895-904.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2022

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201445

ОБЗОР

Хроническая сердечная недостаточность – изменение парадигмы лечения

С.Н. Насонова[1], И.В. Жиров[✉1,2], С.Н. Терещенко[1,2]

[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация
Актуальность проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается на высоком уровне. Несмотря на существенные успехи в базисной терапии пациентов с ХСН, прогноз пациентов остается неблагоприятным. Назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглифлозина позволило изменить парадигму лечения пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дапаглифлозин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
Для цитирования: Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Хроническая сердечная недостаточность – изменение парадигмы лечения. Consilium Medicum. 2022;24(1):13–19. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201445

REVIEW

Chronic heart failure – modification of treatment paradigm

Svetlana N. Nasonova[1], Igor V. Zhirov[✉1,2], Sergey N. Tereshchenko[1,2]

[1]Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract
The relevance of chronic heart failure (CHF) remains high. Despite significant advances in basic therapy for CHF patients, the prognosis remains poor. The prescription of inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 dapagliflozin made it possible to change the paradigm of treatment of patients with CHF with low left ventricular ejection fraction.

Keywords: chronic heart failure, dapagliflozin, inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2
For citation: Nasonova SN, Zhirov IV, Tereshchenko SN. Chronic heart failure – modification of treatment paradigm. Consilium Medicum. 2022;24(1):13–19. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201445

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается актуальной на протяжении последних десятилетий, поскольку число пациентов с этим синдромом неуклонно растет. Прогнозируется, что у 1 из 5 человек в течение жизни разовьется сердечная недостаточность (СН). Около 63 млн человек во всем мире страдают от СН [1]. В нашей стране в период с 1998 по 2014 г. распространенность ХСН выросла на 5,3% (p=0,01) [2]. Эра нейрогуморальных блокаторов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β-адреноблокаторов (β-АБ), антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР) позволила достичь определенных успехов в снижении смертности пациентов с ХСН. Появившийся в арсенале врачей сакубитрил/валсартан – единственный на сегодняшний день представитель нового класса – антагонист рецепторов ангиотензина II с ингибитором неприлизина (АРНИ) – может более существенно влиять на прогноз пациентов с ХСН по сравнению с иАПФ [3, 4]. По отечественным данным, с 1998 по 2017 г., несмотря на существенные успехи в базисной терапии пациентов с ХСН, прогноз пациентов остается неблагоприятным: при ХСН I–II функционального класса (ФК) медиана времени дожития составляет 8,4 (95% доверительный интервал – ДИ 7,8–9,1) года, а при ХСН III–IV ФК – 3,8 (95% ДИ 3,4–4,2) года. Кроме того, изменяется и портрет пациента с ХСН: за данный период времени отмечается увеличение роли инфаркта миокарда и сахарного диабета (СД) как причин ХСН [5]. Таким образом, проблема поиска новых препаратов в лечении ХСН обусловлена высокой заболеваемостью, смертностью пациентов с ХСН, а также возрастающим числом коморбидных пациентов. Данный обзор посвящен обсуждению результатов применения одного из ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) дапаглифлозина, назначение которого позволило

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: dr.nasonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0920-7417

Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., первый зам. ген. дир., зам. ген. дир. по научной работе, рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: tereschenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9234-6129

[✉]**Igor V. Zhirov** – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Svetlana N. Nasonova – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: dr.nasonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0920-7417

Sergey N. Tereshchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: tereschenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9234-6129

изменить парадигму лечения пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Первоначально группа иНГЛТ-2, к которой относится дапаглифлозин, входила в число сахароснижающих препаратов и применялась для лечения СД 2-го типа (СД 2). Основной эффект уменьшения гликемии осуществляется за счет выведения глюкозы с мочой [6]. В основе этого эффекта лежит механизм блокады натрий-глюкозного котранспортера в начальной части проксимального извитого канальца, с помощью которого происходит реабсорбция глюкозы [7]. Именно поэтому иНГЛТ-2 способствуют выведению глюкозы с мочой, вызывают снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак и после приема пищи, уровня гликированного гемоглобина, а также способствуют увеличению секреции инсулина и повышению чувствительности тканей к нему [8]. Однако после завершения ряда исследований (DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG, CANVAS), которые продемонстрировали влияние этих препаратов на прогноз и снижение сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2, стало очевидно, что действие иНГЛТ-2 не ограничивается глюкозурией. При анализе действия иНГЛТ-2 доказаны многочисленные положительные эффекты на сердечно-сосудистую систему и почки. Так, одновременно с замедлением реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах происходит повышенная экскреция натрия, что в свою очередь ведет к увеличению диуреза [9]. Происходит снижение объема внеклеточной жидкости, что, по всей видимости, способствует снижению уровня систолического и диастолического артериального давления (АД) на 5–6 и 1–2 мм рт. ст. соответственно и уменьшению пред- и постнагрузки. Кроме того, у пациентов, принимающих данную группу препаратов около полугода, отмечается уменьшение массы тела на 2,5–3 кг [8]. Благодаря подавлению синтеза коллагена за счет ингибирования миофибробластов и активации макрофагов в экспериментальных исследованиях дапаглифлозин демонстрирует способность к уменьшению фиброза миокарда [10]. Кроме того, ингибиторы SGLT-2 оказывают антиатерогенное действие, уменьшая уровень маркеров воспаления и окислительного стресса [11]. Влияние иНГЛТ-2 на почки также очевидно. Они вызывают снижение гидростатического давления в почечных клубочках: повышение концентрации натрия и хлоридов в моче через механизм тубуло-гломерулярной обратной связи ведет к повышению тонуса афферентных артериол почечных клубочков. Этот важный механизм лежит в основе предотвращения прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [12]. Перечень механизмов действия иНГЛТ-2 представлен в табл. 1.

Таблица 1. Потенциальные механизмы действия иНГЛТ-2, лежащие в основе влияния на сердечно-сосудистую систему (адаптировано [1])

Потенциальные механизмы действия
1. Стимуляция натрийуреза
2. Стимуляция осмотического диуреза
3. Ингибирование обмена Na+/H кардиомиоцитов
4. Повышение энергетики миокарда за счет изменения метаболизма
5. Уменьшение массы ЛЖ
6. Улучшение систолической и диастолической функции миокарда
7. Улучшение наполнения сердца ввиду снижения пред- и постнагрузки
8. Увеличение циркулирующих проангиогенных клеток-предшественников
9. Повышение уровня эритропоэтина
10. Снижение активности Ca^{2+}/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II в миокарде
11. Улучшение функции эндотелия
12. Ингибирование процессов фиброза в миокарде
13. Увеличение сердечного выброса, частоты сердечных сокращений, потребления O_2, коронарного кровотока ввиду повышения уровня циркулирующего глюкагона
14. Благоприятное влияние на апоптоз

В исследовании DECLARE-TIMI 58 оценивалась одна первичная конечная точка безопасности, включающая серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или ишемический инсульт) и две первичные конечные точки эффективности – серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события и комбинацию сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине СН.

Анализ безопасности показал, что дапаглифлозин по сравнению с плацебо соответствовал предварительно установленному критерию «не хуже» в отношении серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (верхняя граница 95% ДИ<1,3; p<0,001).

В ходе оценки эффективности дапаглифлозин по сравнению с плацебо не показал более низкую частоту серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (8,8% в группе дапаглифлозина и 9,4% в группе плацебо; отношение рисков – ОР 0,93; 95% ДИ 0,84–1,03; p=0,17), но в то же время статистически значимо снижал риск событий второй первичной конечной точки эффективности, включающей сердечно-сосудистую смерть и госпитализации по поводу ХСН, на 17% и риск госпитализации из-за декомпенсации ХСН на 27% [13]. Отдельным интересом в этом исследовании оказалось влияние дапаглифлозина на почечные исходы. Под почечными исходами понимали устойчивое снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на 40% и более, развитие терминальной стадии почечной недостаточности или смерть от почечной либо сердечно-сосудистой причины. Продемонстрировано, что дапаглифлозин может снижать риск развития почечной конечной точки на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,43–0,66; p<0,0001), также риск развития терминальной стадии почечной недостаточности или почечной смерти оказался ниже в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо (ОР 0,41; 95% ДИ 0,20–0,82; p=0,012) [14]. Полученные результаты открыли путь к новым исследованиям дапаглифлозина уже у пациентов с ХСН без СД 2. Исследование DAPA-HF является первым клиническим исследованием, в котором дапаглифлозин, препарат группы иНГЛТ-2, назначался не с целью коррекции СД 2, а для лечения ХСНнФВ. Именно результаты этого исследования повлияли на пересмотр Национальных клинических рекомендаций Минздрава России по лечению ХСН [3], а затем и рекомендаций Европейского общества кардиологов [4].

Итак, в исследовании DAPA-HF (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03036124) сравнивались эффективность и безопасность дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо у пациентов с ХСНнФВ. Причем доза являлась стандартной и не требовала титрации. Дапаглифлозин назначался дополнительно к стандартной терапии ХСН. Нужно отметить, что у большей части участников исследования отсутствовал СД 2. В исследование включены 4744 пациента (средний возраст участников 66 лет), и медиана наблюдения составила 18,2 мес [15, 16]. Критериями включения в исследование являлись возраст старше 18 лет и установленный не менее 2 мес назад диагноз ХСНнФВ, II–IV ФК по шкале Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <40%. Причем ХСН должна была быть доказана уровнем натрийуретического пептида (N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP) >600 пг/мл (или в случае госпитализации по поводу СН в течение предыдущих 12 мес NT-proBNP≥400 пг/мл), пациенты также должны были получать базовую стандартную терапию ХСНнФВ. Основными критериями исключения являлись СД 1-го типа, симптомы гипотонии или систолическое АД (САД)<95 мм рт. ст., скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73 м^2.

При описании участников исследования отмечено, что чуть больше 1/2 (68%) всех пациентов имели II ФК, остальные пациенты – с тяжелой ХСН (32% – III ФК и 1% – IV ФК). Медиана уровня NT-proBNP составила 1437 пг/мл, среднее САД/диастолическое АД 122/74 мм рт. ст., средняя рСКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 составила 41%; 56% пациентов страдали ХСН ишемической этиологии. Первичная конечная точка оценки эффективности являлась комбинированной и включала госпитализацию по поводу СН, обращение за неотложной помощью по поводу СН или смерть по сердечно-сосудистым причинам. Вторичная конечная точка включала госпитализацию по поводу СН и/или сердечно-сосудистых событий. Также обозначены и дополнительные вторичные точки, к которым относилось общее количество госпитализаций в связи с СН, включая повторные, и сердечно-сосудистая смерть, качество жизни, снижение функции почек (определяемое как стойкое уменьшение рСКФ на 50% и более, или терминальная почечная недостаточность, или почечная смерть), а также смерть по любым причинам [16]. В исследовании DAPA-HF продемонстрировано, что события комбинированной первичной конечной точки регистрировались в группе дапаглифлозина статистически достоверно реже: у 16,3% (386 человек) vs 21,2% (502 человека), ОР составило 0,74 (95% ДИ 0,65–0,85; p<0,001), т.е. регистрировалось снижение риска наступления конечной точки на 26%. Число пациентов, которым необходимо назначить дапаглифлозин для предотвращения одного любого события, составило 21 человек за период исследования. Важно отметить, что дапаглифлозин по сравнению с плацебо снижал относительный риск обоих компонентов первичной конечной точки: как событий ухудшения течения СН на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,59–0,83), так и сердечно-сосудистой смерти на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,69–0,98) [16]. Влияние дапаглифлозина зафиксировано и на вторичные конечные точки: число умерших от сердечно-сосудистых причин или госпитализированных в связи с СН в группе дапаглифлозина статистически значимо ниже, чем в группе плацебо (ОР 0,75; 95% ДИ 0,65–0,85; p<0,001), следовательно, снижение относительного риска на 25%. Вместе с тем отмечалось снижение относительного риска на 17% общей смертности в группе дапаглифлозина (ОР 0,83, 95% ДИ 0,71–0,97). Следует отметить, что эффективность дапаглифлозина не зависела от возраста участников (участники старше или моложе 65 лет), ФВ ЛЖ, уровня NT-proBNP, этиологии ХСН, принимаемой терапии АМКР, функции почек и, самое главное, – от наличия или отсутствия СД 2 [16]. Частота событий вторичной комбинированной почечной конечной точки не отличалась в группах дапаглифлозина и плацебо (ОР 0,71, 95% ДИ 0,44–1,16). Вместе с тем, как показал последующий субанализ DAPA-HF, дапаглифлозин замедлял скорость снижения рСКФ у больных с ХСНнФВ, причем как у больных СД, так и без него (скорость снижения рСКФ между 14 и 720-м днями меньше при приеме дапаглифлозина -1,09 (от -1,40 до -0,77) по сравнению с плацебо -2,85 (от -3,17 до -2,53) мл/мин/1,73 м^2 в год (p<0,001). Разницы в эффективности дапаглифлозина в зависимости от исходной функции почек в предотвращении риска сердечно-сосудистой смерти или прогрессирования СН также не выявлено. В проведенном субанализе все пациенты разделены на две группы: рСКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 (n=1926; 41%) и группу с рСКФ>60 мл/мин/1,73 м^2. Дапаглифлозин одинаково снижал относительный риск первичной комбинированной точки как в группе с ХБП, так и без нее: ОР 0,71 (95% ДИ 0,59–0,86) в 1-й группе и ОР 0,77 (95% ДИ 0,64–0,93) во 2-й. Различий в клинических исходах между группами пациентов с СД 2 и без него не выявлено [17].

В дополнительном субанализе изучался вопрос влияния дапаглифлозина на течение заболевания в зависимости от ФВ ЛЖ. Напомним, что средняя ФВ ЛЖ в исследовании составила 31,1±6,8%, в данном субанализе пациенты распределены в группы в зависимости от ФВ ЛЖ: ФВ ЛЖ<26% (n=1143), ФВ ЛЖ от 26 до 30% (n=1018), ФВ ЛЖ 31–35% (n=1187) и ФВ ЛЖ>35% (n=1396). Продемонстрировано, что дапаглифлозин снижал первичную комбинированную точку у всех пациентов вне зависимости от ФВ ЛЖ. Так, в группе с ФВ ЛЖ<26% произошло снижение относительного риска на 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,59–0,95); для ФВ ЛЖ 26–30% относительный риск снижался также на 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,57–0,98), в 3-й группе с ФВ ЛЖ 31–35% относительный риск снижался на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,51–0,89), однако в группе пациентов с ФВ ЛЖ>35% статистически значимого снижения относительного риска наступления первичной комбинированной точки не выявлено. Различий в группах пациентов с СД 2 и без него не выявлено [18].

Как и в прочих других исследованиях, в DAPA-HF кроме эффективности применения дапаглифлозина изучался вопрос безопасности проводимой терапии. Полученные результаты свидетельствуют, что большинство показателей в группах дапаглифлозина и плацебо сопоставимы по таким побочным эффектам, как гиповолемия, переломы и ампутация конечностей, значимая гипогликемия, диабетический кетоацидоз. Число случаев гипогликемии составило по 4 (0,2%) случая в каждой из групп, диабетический кетоацидоз наблюдался у 3 (0,1%) участников из группы дапаглифлозина. Перечисленные нежелательные явления (НЯ) наблюдались лишь у пациентов с СД. Серьезные НЯ со стороны почек в группе дапаглифлозина наблюдались статистически значимо реже, чем в группе плацебо: 38 (1,6%) vs 65 (2,7%), p=0,009 [16]. Также количество побочных эффектов не различалось в группах пациентов с различной ФВ ЛЖ.

Итак, результаты исследования DAPA-HF позволили рекомендовать дапаглифлозин пациентам с ХСНнФВ и сохраняющимися симптомами СН для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН. Следует подчеркнуть, что дапаглифлозин назначается в одной дозе – 10 мг утром и не требует титрации дозы в отличие от нейрогормональных блокаторов/модуляторов [3]. В 2021 г. появились рекомендации по лечению ХСН Европейского общества кардиологов [4], которые четко определяют место иНГЛТ-2 (дапаглифлозина и эмпаглифлозина) в лечении пациентов с ХСНнФВ. Дапаглифлозин или эмпаглифлозин рекомендуются как обязательный компонент оптимальной медикаментозной терапии (иАПФ/АРНИ, β-АБ, АМКР) пациентам с ХСНнФВ независимо от наличия СД 2 (класс I, уровень A). Кроме того, акцентировано внимание на том, что их натрийуретическое действие может дополнительно приводить к уменьшению явлений гиперволемии и позволяет уменьшить потребность в петлевом диуретике [19]. Таким образом, на сегодняшний день иНГЛТ-2 прочно вошли в состав основной медикаментозной терапии пациентов с ХСНнФВ. Другими словами, пациентам с ХСНнФВ рекомендована квадротерапия: иАПФ/АРНИ+β-АБ+АМКР+иНГЛТ-2. Однако существует вопрос очередности назначения групп лекарственных препаратов. Безусловно, иНГЛТ-2 должны быть назначены на первом же очередном визите пациента с известной ХСНнФВ, получающего оптимальную медикаментозную терапию при отсутствии противопоказаний. Как правило, это пациенты амбулаторного звена. А какова очередность назначения вышеуказанных групп лекарственных препаратов пациентам с впервые выявленной ХСНнФВ (de novo)? Отвечая на поставленный вопрос, следует помнить об основных особенностях терапии иАПФ/АРНИ, β-АБ, АМКР. Во-первых, иАПФ/АРНИ, β-АБ требуют старта терапии с минимальных доз с последующей медленной титрацией дозы до максимально переносимой дозы. Во-вторых, иАПФ/АРНИ, β-АБ могут вызывать симптомную гипотонию. Во-третьих, назначение β-АБ у пациентов высокого ФК и крайне низкой ФВ ЛЖ требует пристального внимания из-за

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201445

опасности нарастания явлений ХСН ввиду отрицательного инотропного эффекта, который развивается в первые недели от начала терапии β-АБ. В-четвертых, существует опасность развития гиперкалиемии при терапии всеми ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Справедливости ради следует отметить, что и иНГЛТ-2 снижают уровень АД уровня САД, так, через 8 нед от начала терапии уровень САД снижался на -1,92±14,92 мм рт. ст. в группе дапаглифлозина по сравнению с группой плацебо -0,38 ±15,27 мм рт. ст. [разница -1,41 (-2,27–-0,52 мм рт. ст.); p=0,002] [DAPA-HF], а также возможен транзиторный рост креатинина и снижение рСКФ первые 6 мес терапии. Однако следует отметить, что даже у пациентов со склонностью к гипотонии (с исходным САД<110 мм рт. ст.) препарат хорошо переносился, а снижение относительного риска наступления первичной комбинированной конечной точки оказалось максимальным именно в группе пациентов с САД<100 мм рт. ст. [20]. Эти предпосылки легли в основу нового алгоритма назначения медикаментозной терапии, предложенного J. McMurray и M. Packer. В представленном алгоритме медикаментозной терапии первым шагом является одновременное назначение β-АБ и иНГЛТ-2, вторым шагом – назначение АРНИ и третьим шагом – АМКР [21]. Безусловно, данный алгоритм требует переосмысления и, как полагают авторы, не так однозначен и зависит от клинического и гемодинамического статуса каждого пациента. Тем не менее профиль безопасности иНГЛТ-2 позволяет рассматривать данную группу препаратов как лекарственные средства 1-й линии. Кроме того, следует помнить, что по данным субанализа DAPA-HF продемонстрирован ранний эффект влияния дапаглифлозина на первичную комбинированную конечную точку. Риск ухудшения ХСН (госпитализация по причине декомпенсации или необходимость усиления мочегонной терапии амбулаторно) + сердечно-сосудистых событий снижался уже через 28 дней. Снижение относительного риска в группе дапаглифлозина на 49% (ОР 0,51; 95% ДИ 0,28–0,94, p=0,03) [22], а тот факт, что у пациентов II ФК ХСН дапаглифлозин более эффективен по сравнению с пациентами III и IV ФК, подчеркивает необходимость более раннего назначения дапаглифлозина пациентам с ХСНнФВ.

Возможность иНГЛТ-2 замедлять прогрессирование ХБП у пациентов с СД 2, доказанная в ранних исследованиях, подтолкнула исследователей к изучению влияния дапаглифлозина на течение ХБП. Так, спланировано исследование DAPA-CKD (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03036150). Особенную актуальность это исследование приобретает в связи с повышенным интересом к коморбидным состояниям, поскольку процент таких пациентов с ХСН неуклонно растет. Вместе с тем, если рассматривать эту проблему в свете кардиоренального синдрома, ее актуальность становится еще более неоспоримой, ведь показано, что от 20 до 67% пациентов с СН страдают ХБП [23]. У пациентов как с СН, так и с ХБП риск смертности повышен на 25–30% по сравнению с пациентами только с СН [24]. DAPA-CKD – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, в котором сравнивались эффективность и безопасность применения дапаглифлозина 10 мг по сравнению с плацебо у пациентов с ХБП. Всего в исследование включены 4304 пациента, средний возраст составил 61,8 года, преобладали мужчины, причем у 67,5% пациентов – СД 2. Критериями включения являлись диабетическая и недиабетическая ХБП, рСКФ от 25 до 75 мл/мин/1,73 м^2, отношением альбумин/креатинин мочи (ОАКМ) от 200 до 5000 мг/г, также пациенты должны были находиться на оптимальной медикаментозной терапии иАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина в течение не менее 4 нед до скрининга. Примечательным является тот факт, что в этом исследовании возможная минимальная рСКФ для возможности применения препарата впервые снижена до 25 мл/мин/1,73 м^2. Основными критериями исключения являлись СД 1-го типа, аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный поликистоз почек, волчаночный нефрит или васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов; получение цитотоксической терапии, иммуносупрессивной терапии или другой иммунотерапии при первичном или вторичном заболевании почек в течение 6 мес до включения в исследование; застойная СН класса IV по NYHA на момент включения в исследование; инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 8 нед до включения в исследование [25]. Задана комбинированная первичная конечная точка: время до снижения рСКФ≥50% по сравнению с исходным уровнем подтверждено повторным измерением в течение 28 дней и более по уровню креатинина сыворотки; время до терминальной стадии болезни почек определяется как рСКФ<15 мл/мин/1,73 м^2, необходимость в хроническом диализе (оба подтверждены в течение 28 дней и более) или трансплантация почки; время до почечной или сердечно-сосудистой смерти. Вторичными точками являлись: снижение рСКФ≥50% от исходного уровня (подтверждено на протяжении 28 дней по уровню креатинина сыворотки); терминальная стадия болезни почек определяется как рСКФ<15 мл/мин/1,73 м^2, необходимость в хроническом диализе или трансплантация почки; почечная смерть; время до случая сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН; время до смерти по любой причине. Почечная смерть определялась как смерть по причине терминальной стадии болезни почек, когда диализ намеренно приостановлен (диализ не начат или прекращен) по какой-либо другой причине. Наибольшее число включенных больных имели значения рСКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м^2 и ОАКМ от 300 до 1000 мг/г. Вместе с тем наблюдалась категория больных с уровнем ОАКМ<300 мг/г и рСКФ<30 мл/мин/1,73 м^2. Рандомизация на группы проводилась таким образом, чтобы 30% пациентов относились либо к подгруппе с диабетической либо недиабетической ХБП, а доля пациентов с рСКФ 60–75 мл/мин/1,73 м^2 составляла не более 10%. Давая характеристику пациентов, включенных в исследование, следует отметить, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) встречались у 37,4% пациентов. В данном исследовании к ССЗ относили: ишемическую болезнь (стенокардия, инфаркт миокарда, ишемический стеноз артерии, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование); цереброваскулярные заболевания (ишемический инсульт, геморрагический инсульт, стеноз сонной артерии, преходящие ишемические атаки); заболевания периферических артерий (облитерирующий эндартериит, аневризмы брюшной аорты, сосудистый стент); СН; заболевания клапанов сердца; фибрилляцию предсердий или трепетание предсердий; желудочковую аритмию; тромбоэмболию легочной артерии; сердечные устройства, отличные от сердечной ресинхронизирующей терапии (кардиостимулятор, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор). ССЗ имелись в анамнезе у 1610 пациентов (813 – в группе дапаглифлозина и 797 – в группе плацебо) и отсутствовали у 2694 (1339 – в группе дапаглифлозина, 1355 – в группе плацебо). Составляя характеристику пациентов в исследовании, авторы разделили их на 2 группы: пациенты с СД 2 (n=2906) и пациенты без СД 2 (n=1398). При анализе причин, приведших к развитию ХБП в 1-й группе, ожидаемо наиболее частой стала диабетическая нефропатия (86,4%), в группе пациентов без СД – хронический гломерулонефрит (42,8%). Однако из сопутствующих заболеваний артериальная гипертония встречалась в 98,3% в группе СД 2 и 90,5% в группе без СД 2, какие-либо ССЗ у пациентов с СД 2 встречались в 44,1%, а у пациентов без СД 2 встречались реже – 23,5%. СН как сопутствующее заболевание вынесено 12,4% пациентов 1-й группы и 7,7% 2-й группы.

В исследовании показано, что первичная комбинированная точка встречалась в группе приема дапаглифлозина 9,2% по сравнению с плацебо 14,5%. Таким образом, продемонстрировано, что дапаглифлозин способен снижать относительный риск наступления первичной комбинированной точки (почечные события + сердечно-сосудистые события) на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72, p=0,000000028), а относительный риск прогрессирования ХБП может снижать на 44% (ОР 0,56; 95% ДИ 0,45–0,68, p=0,000000018). Причем такие компоненты первичной точки, как время до снижения рСКФ≥50%, по сравнению с исходным уровнем подтверждены повторным измерением в течение 28 дней и более по уровню креатинина сыворотки; время до терминальной стадии болезни почек определяется как рСКФ<15 мл/мин/1,73 м^2, необходимость в хроническом диализе или трансплантация почки достоверно способствовали достижению результата, однако влияния дапаглифлозина на время до почечной или сердечно-сосудистой смерти не выявлено [26]. Однако кроме влияния на почечные исходы дапаглифлозин влиял на сердечно-сосудистые события + госпитализацию по причине СН: в данном случае снижение относительного риска на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,55–0,92, p=0,0089), а относительный риск смерти от любых причин также в группе дапаглифлозина снижался на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,53–0,88; p=0,0035) [27]. Также отмечалось и снижение риска смерти от любых причин в группе дапаглифлозина, в которой относительный риск снижался на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,53–0,88; p=0,0035).

Преимущества дапаглифлозина на первичную конечную точку наблюдались во всех группах пациентов и не зависели от наличия у пациентов СД 2 и, что особенно важно, не зависели от тяжести ХБП. Так, в группе пациентов с рСКФ<45 мл/мин/1,73 м^2 относительный риск составил 0,63 (95% ДИ 0,51–0,78), а в группе пациентов с рСКФ>45 мл/мин/1,73 м^2 ОР 0,49 (95% ДИ 0,34–0,69) [28].

Следует напомнить, что не все пациенты в исследовании страдали какими-либо ССЗ. При анализе полученных данных исследователями проведен дополнительный субанализ по влиянию дапаглифлозина на заданные точки в группе пациентов с ССЗ и без них. Так, первичная комбинированная точка наблюдалась реже в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо как среди пациентов с ССЗ в анамнезе (11,2% vs 17,2%; ОР 0,61; 95% ДИ 0,47–0,79), так и среди пациентов без ССЗ (7,9% vs 12,9%; ОР 0,61; 95% ДИ 0,48–0,78), и разницы между группами не выявлено. Что касается влияния дапаглифлозина на госпитализацию по причине СН или сердечно-сосудистых событий, то влияние зафиксировано только в группе с ССЗ в анамнезе (ОР 0,70; 95% ДИ 0,52–0,94), вместе с тем риск смерти от любых причин снижался в обеих подгруппах – и с ССЗ в анамнезе, и без них: ОР 0,70 (95% ДИ 0,51–0,95) и ОР 0,63 (95% ДИ 0,41–0,98) соответственно [29].

Интересен и субанализ DAPA-CKD, оценивающий эффект дапаглифлозина по сравнению с плацебо в зависимости от исходного наличия в анамнезе СН. Авторами продемонстрировано, что влияние дапаглифлозина на первичную конечную точку не зависело от наличия в анамнезе СН. Так в группе без СН ОР составил 0,62 (95% ДИ 0,51–0,75), и в группе с СН наблюдались сопоставимые результаты (ОР 0,58; 95% ДИ 0,37–0,91). Даже в группе без СН в анамнезе дапаглифлозин влиял на сердечно-сосудистые события + госпитализацию по поводу СН – относительный риск

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201445

снижался на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,55–0,92). В группе же СН более выраженное влияние – ОР 0,68 (95% ДИ 0,44–1,05), т.е. относительный риск снижался на 32%. Таким образом, дапаглифлозин снижает риск развития почечных событий, смертности от ССЗ, госпитализаций по причине СН у пациентов с ХБП с СД 2 или без него независимо от наличия в анамнезе СН [30].

Кроме того, в исследовании изучались проблемы безопасности проводимой терапии дапаглифлозином. По количеству НЯ группы достоверно различались: в группе дапаглифлозина НЯ встречались в 29,5%, а в группе плацебо – 33,9% (*p*=0,02). Удивительно, что в группе плацебо прекращение приема исследуемого препарата из-за НЯ встречалось чаще, чем в группе дапаглифлозина: 309 (14,4%) vs 274 (12,7%), однако достоверности не достигнуто. Группы не отличались по таким состояниям, как ампутация и переломы конечностей, диабетический кетоацидоз. В группе плацебо чаще встречалась гипогликемия, а в группе дапаглифлозина чаще наблюдалось снижение объема циркулирующей плазмы. Следует отметить лишь тот факт, что в подгруппе приема дапаглифлозина у пациентов с СД 2 инфекция половых и мочевыводящих путей встречалась чаще, чем в группе плацебо, однако развивалась довольно редко: 3 (0,2%) случая vs 0 случаев. Таким образом, полученные данные в очередной раз продемонстрировали хороший профиль безопасности дапаглифлозина в разных группах пациентов, не зависящий от наличия в анамнезе СД 2, СН или ССЗ.

Заключение

Таким образом, несомненным является улучшение клинического прогноза пациентов с ХСНнФВ на фоне применения дапаглифлозина, что сочетается с быстрым улучшением клинической симптоматики и качества жизни, а также практической ценностью, связанной с однократным приемом и отсутствием необходимости в титровании дозы. Высокий профиль безопасности, сопоставимый с плацебо, возможность применения у пациентов с сочетанной патологией – СД 2 и ХБП позволяют широко рекомендовать применение дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Lam CSP, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(20):e013389. DOI:10.1161/JAHA.119.013389
2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;8(136):7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;8(136):7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
3. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083 [Tereshchenko SN, Galiavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368; PMID: 34447992
5. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14 [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia.* 2021;61(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628
6. Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of the clinical evidence. *Diabetes Metab.* 2014;40(6 Suppl. 1):S4-11. DOI:10.1016/S1262-3636(14)72689-8
7. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(1):11-26. DOI:10.1038/nrneph.2016.170
8. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):262-74. DOI:10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007
9. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(9):853-62. DOI:10.1111/dom.12127
10. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med.* 2017;104:298-310. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035
11. Terasaki M, Hiromura M, Mori Y, et al. Amelioration of Hyperglycemia with a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Prevents Macrophage-Driven Atherosclerosis through Macrophage Foam Cell Formation Suppression in Type 1 and Type 2 Diabetic Mice. *PLoS One.* 2015;10(11):e0143396. DOI:10.1371/journal.pone.0143396
12. Gilbert RE. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? *Kidney Int.* 2014;86(4):693-700. DOI:10.1038/ki.2013.451
13. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):1025-9. DOI:10.1001/jamacardio.2017.2275
14. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):606-17. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30180-9
15. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1402-11. DOI:10.1002/ejhf.1548
16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303
17. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation.* 2021;143(4):298-309. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391
18. Dewan P, Solomon SD, Jhund PS, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(7):1247-58. DOI:10.1002/ejhf.1867
19. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. *Circulation.* 2020;142:1040-54. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047077
20. Serenelli M, Böhm M, Inzucchi SE, et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J.* 2020;41(36):3402-18. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa496
21. McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation.* 2021;143(9):875-77. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926
22. Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(5):499-507. DOI:10.1001/jamacardio.2020.7585
23. Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:2013-26. DOI:10.2215/CJN.03150509
24. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:998-1005. DOI:10.1016/j.jacc.2011.11.040

25. Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(10):1700-11. DOI:10.1093/ndt/gfaa234
26. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46. DOI:10.1056/NEJMoa2024816
27. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):22-31. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30369-7
28. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46. DOI:10.1056/NEJMoa2024816
29. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2021;143(5):438-48. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675
30. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2021;9(11):807-20. DOI:10.1016/j.jchf.2021.06.017

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2022

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201484

ОБЗОР

Актуальные вопросы современной гиполипидемической терапии

А.В. Сусеков✉

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

Аннотация

Гиперхолестеринемия (повышение уровня атерогенных классов липопротеинов) – главный модифицируемый фактор сердечно-сосудистого риска в большинстве популяций, включая Россию. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), статины, применяются в клинической практике уже более 40 лет и обладают убедительной доказательной базой по эффективности и безопасности. К сожалению, большинство пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, включая таковых в РФ, по-прежнему получают начальные дозы статинов и лишь в 10% случаев достигают рекомендуемых целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности. В этой статье обсуждаются современные принципы статинотерапии в соответствии с последними рекомендациями, представлена обновленная информация по оптимизации статинотерапии у пожилых, лиц с хронической болезнью почек, а также по безопасности применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (влияние на мышцы, печень, когнитивные расстройства). Кроме того, в обзоре представлены алгоритмы комбинированной терапии статинов с эзетимибом.

Ключевые слова: статины, холестерин липопротеидов низкой плотности, пожилые, хроническая болезнь почек, статиновая миопатия, печень, риск когнитивных нарушений, эзетимиб, алгоритмы, рекомендации

Для цитирования: Сусеков А.В. Актуальные вопросы современной гиполипидемической терапии. Consilium Medicum. 2022;24(1):20–27. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201484

REVIEW

Topical issues concerning modern lipid-lowering therapy

Andrey V. Susekov✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Hypercholesterolemia (high levels of atherogenic lipoproteins) is the main modifiable cardiovascular risk factor in most of the populations, including the Russian population. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (statins) have been used in clinical practice for more than 40 years and have a substantial evidence-based proof of efficacy and safety. Unfortunately, the most of the patients with high cardiovascular risk, including the Russian Federation, still receive initial statin doses and only in 10% of the cases we can reach the recommended target level of low-density lipoprotein cholesterol. This article deals with the current principles of statin therapy according to the latest guidelines and shows updated information concerning the optimization of statin therapy in the elderly and in patients with chronic kidney disease. This article, as well, shows the safety of applying HMG-CoA reductase inhibitors (impact on muscles, liver and cognitive impairments). In addition, the review presents the algorithms for the combination therapy of statins and ezetimibe.

Keywords: statins, LDL cholesterol, the elderly, chronic kidney disease, statin-associated myopathy, liver, a risk for cognitive impairment, ezetimibe, algorithms, guidelines

For citation: Susekov AV. Topical issues concerning modern lipid-lowering therapy. Consilium Medicum. 2022;24(1):20–27. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201484

Введение

Дислипидемия (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) положительно коррелирует с повышением риска развития атеросклероза и его осложнений [1–4]. Клинические исследования с использованием эзетимиба, ингибиторов PSCK9 (эволокумаба и алирокумаба) позволили добиться дополнительного снижения сердечно-сосудистого (СС) риска на 6–15% [5–7]. Подгрупповой анализ исследования ODYSSEY OUTCOMES показал одинаковое абсолютное снижение СС-риска в группах пациентов, достигших уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП)<25 мг/дл (<0,64 ммоль/л) и 25–50 мг/дл (0,64–1,28 ммоль/л), при этом исследователи не нашли никаких признаков риска побочных эффектов снижения уровня ХС-ЛПНП<15 мг/дл (<0,4 ммоль/л) [8]. Монотерапия статинами остается основой основ эффективной первичной/вторичной профилактики атеросклероза (степень доказательности IA) [2, 3]. Вместе с тем результаты наблюдательных исследований свидетельствуют, что российские врачи по-прежнему назначают низкие дозы статинов, и достижение целевых уровней ХС-ЛПНП у больных высокого СС-риска в РФ оставляет желать лучшего [9]. В предыдущей публикации в этом журнале автор представил обзорные данные по современным международным рекомендациям, алгоритмам терапии статинами у пациентов в первичной профилактике с дислипидемией и артериальной гипертензией (АГ), у больных очень высокого СС-риска, у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и т.д. [10]. В этой статье представлены обзор современных принципов статинотерапии, безопасности терапии (влияние на мышцы, почки, когнитивные нарушения), алгоритмы лечения статинами у лиц пожилого возраста и пациентов с хроническими болезнями почек (ХБП). Также представлены алгоритмы комбинированной терапии статинами с ингибитором абсорбции холестерина эзетимибом.

Информация об авторе / Information about the author

✉**Сусеков Андрей Владимирович** – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: asus99@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3158-286X

✉**Andrey V. Susekov** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: asus99@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3158-286X

Таблица 1. Сравнительная эффективность статинов по данным исследования STELLAR (адаптировано с изменениями [17])

Доза статина, мг	Розувастатин, %	Аторвастатин, %	Симвастатин, %
ХС-ЛНП			
10	-46	-37	-28
20	-52	-43	-35
40	-55	-48	-39
80	Нет данных	-51	-46
Триглицериды			
10	-20	-20	-12
20	-24	-23	-18
40	-26	-27	-15
80	Нет данных	-28	-18
ХС-ЛПВП			
10	+8	+6	+5
20	+10	+5	+6
40	+10	+4	+5
80	Нет данных	+2	+7

Статины – классификация, механизм действия, липидные эффекты

Несмотря на внедрение в практику новых гиполипидемических средств – ингибиторы PCSK9, эйкозапент эфир, бемпедоевая кислота [11–14], статины являются основой основ в первичной и вторичной профилактике атеросклероза [1–4]. Статины появились в клинической практике в начале 1970-х годов [9] и условно подразделяются на 4 генерации в зависимости от времени появления их в клинической практике [15]. I генерация – ловастатин (10–80 мг/сут), симвастатин (10–40 мг/сут) и правастатин (10–40 мг/сут), II – флувастатин и флувастатин XL (20–80 мг/сут). К III генерации относят аторвастатин (10–80 мг/сут), к IV – розувастатин (10–40 мг/сут) и питавастатин (1–4 мг/сут) [15]. В мировой клинической практике в основном используются статины-генерики, так как у всех препаратов (кроме питавастатина) закончился срок патентной защиты. В РФ не назначают ловастатин, правастатин и флувастатин, доля рынка (по данным IMS) симвастатина не превышает 6% и постепенно снижается. Основные препараты из класса ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) в РФ в последние 10 лет – это аторвастатин и розувастатин, к сожалению, в основном в начальных дозах 10–20 мг/сут.

Механизм действия статинов реализуется через усиление катаболизма атерогенных классов липопротеидов (липопротеидов очень низкой, промежуточной и низкой плотности – ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП) через ЛПНП-рецепторы [16]. Одна из частей молекулы статинов (лактоновое кольцо) по своей структуре схожа с частью ГМГ-КоА. По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с той частью рецептора коэнзима А, где прикрепляется этот фермент. Другая часть молекулы статина ингибирует процесс превращения гидрометилглутарата в мевалонат. Ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание холестерина и происходят компенсаторное повышение активности ЛПНП-рецепторов и, соответственно, ускорение катаболизма ХС-ЛПНП. Монотерапия статинами позволяет снизить уровень ХС-ЛПНП на 27–55% исходных значений (табл. 1) [2, 3, 17]. Удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС-ЛПНП на 6% – так называемое «правило шести» (табл. 1) [18]. Влияние статинов на уровень триглицеридов менее выражено и зависит от их исходных значений (макс – 18% на фоне приема аторвастатина 80 мг/сут). В Рекомендациях EAS 2019 г. монотерапия статинами – первый шаг в коррекции гипертриглицеридемии; дериваты фиброевой кислоты и эйкозапент эфир (не зарегистрирован в РФ) назначают в комбинации со статинами, если уровень триглицеридов остается повышенным [3].

В рекомендациях EAS/EAS 2019 указано, что сильные (high potency) статины назначаются в **«максимально переносимых дозах для достижения целевых уровней ХС-ЛПНП в зависимости от степени СС-риска, степень доказательности I A»** [3]. Современные принципы статинотерапии предполагают титрацию «сверху вниз», например, сразу назначаются максимально переносимые дозы, и только при плохой переносимости следующим шагом идет титрация вниз со снижением дозы или отмена препарата. По мнению автора, стартовые дозы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и питавастатина для вторичной профилактики должны быть 40, 20, 10 и 4 мг/сут соответственно. В первичной профилактике, когда лечение начинается в ≈40 лет и длительность терапии составит десятилетия, статины можно назначать и в начальных дозах и при условии, что исходные значения общего ХС и ХС-ЛПНП не очень высоки.

Статины у пациентов пожилого и старческого возраста

Возраст является важным немодифицируемым фактором СС-риска [2–4, 19, 20]. Согласно результатам исследования **C**openhagen **G**eneral **P**opulation **S**tudy (**CGPS**), проведенного в Дании, у лиц в возрастном диапазоне 70–79 лет очень высок риск СС-осложнений (отношение риска – ОР 1,82; 95% доверительный интервал – ДИ 1,20–2,77); а в группе лиц в возрасте 80–100 лет – еще выше (ОР 2,99; 95% ДИ 1,71–5,23) [20]. В новых Рекомендациях по СС-профилактике указано, что «лечение статинами рекомендовано для пожилых пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями так же, как и для молодых лиц» [4]. В Рекомендациях ACC/AHA 2018 и 2019 г. «для больных старше 75 лет и в возрасте 76–80 лет показана монотерапия статинами в умеренных дозах, с учетом полиморбидности, хрупкости и ожидаемой продолжительности жизни» [2, 21]. В алгоритме **SCORE-OP** (**OP** – **O**ld **P**eople, пожилые пациенты) к категории очень высокого СС-риска относят практически всех больных старше 70 лет , что является основанием для старта статинотерапии [4]. Наконец, если есть значимые факторы риска плохой переносимости статинов или нежелательных лекарственных взаимодействий (например, хроническая почечная недостаточность – ХПН), то у пожилых статины назначаются в низких стартовых дозах [2–4]. В Рекомендациях ACC/AHA указан возрастной диапазон для интенсивной терапии статинами – 40–75 лет и утверждается, что «возможно назначение статинов у пациентов старше 75 лет» [2]. В последние годы появилось много научных работ/консенсусов об опыте лечения статинами в других популяциях – в Канаде, Юго-Восточной Азии, на Ближнем Востоке, в Египте, Южной Корее и др., в которых также рекомендовано назначение статинов у пожилых пациентов [22–25]. В канадских рекомендациях (2021 г.) указана нижняя возрастная граница для начала терапии статинами – 35 лет, однако нет верхней границы по возрасту для назначения этих препаратов [22]. В египетских рекомендациях по липидам (2020 г.) статины рекомендованы для лиц старше 75 лет в соответствии со степенью риска, начиная с начальных доз [24]. В южнокорейском консенсусе по липидам (2018 г.) рекомендовано лечение статинами в начальных дозах лицам старше 70 лет, в то время как у лиц старше 80 лет назначение статинов необоснованно [25]. В консенсусе российских экспертов (2020 г.) были представлены алгоритмы по применению статинов у пациентов старшего возраста [26], в которых одним из ключевых факторов назначения/неназначения статинов являются ожидаемая продолжительность жизни и возможность де-прескрайбинга этих препаратов, если она низкая.

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201484

Таблица 2. Статинотерапия у больных с ХПН. Адаптировано с изменениями [31]			
Статины	**Коррекция дозы (умеренная ХПН)**	**Использование при ТПН**	**При трансплантации почек**
Симвастатин	Не определено	Старт с 5 мг/сут	Противопоказан
Аторвастатин	Нет необходимости	Можно назначать	Нельзя с циклоспорином
Питавастатин	Максимальная доза 2 мг/сут	Максимальная доза 2 мг/сут	Нельзя с циклоспорином
Розувастатин	Не определено	Максимальная доза 10 мг/сут	Максимальная доза 5 мг с циклоспорином
Примечание. ТПН – терминальная почечная недостаточность.			

В целом российские эксперты считают обоснованным осторожное назначение статинов у пожилых, учитывая когнитивные нарушения, переносимость статинов и предпочтения пациента. В метаанализе по изучению эффективности терапии статинами у пожилых лиц (возраст более 75 лет, n=21 499, длительность приема статинов от 2,2 до 6 лет) применение данной группы препаратов было связано со снижением риска СС-осложнений (p=0,019) на 26%, различия между этими группами (моложе 75 лет vs старше 75 лет) были статистически не значимыми [27]. Результаты исследования **STAREE** (Statin Therapy for reducing events in the Elderly), NCT 02099123, окончательно расставят акценты на целесообразности назначения статинов у этой важной категории больных.

Статины у больных с ХПН

ХПН – один из основных независимых факторов риска атеросклероза [2–4, 28, 29]. Пациенты с ХПН III стадии относятся к категории высокого СС-риска, IV–V стадии – очень высокого СС-риска (класс/уровень доказательности IA) [3, 4]. В патогенезе дислипидемии при ХПН играют роль снижение активности ферментов, участвующих в метаболизме триглицеридов, – липопротеиновой и гепатической липаз, активности апо-С-II и апо-С-III, снижение активности рецепторов к ЛПНП, а также повышение активности ферментов ацилкоэнзим-А-ацилтрансферазы (АХАТ) и лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) [30]. Атерогенная дислипидемия при ХБП характеризируется увеличением в плазме крови концентрации ремнантов (остатков) ЛПОНП и хиломикронов, повышением уровня ЛПНП и ЛПОНП, снижением уровня ХС-ЛПВП [30]. Статины являются основным классом препаратов, которые рекомендованы для коррекции липидных нарушений у больных с ХПН II–V степени (IA) [2–4]. В рекомендациях ACC/AHA 2018 г. для больных с ХПН помимо стадии заболевания, указан возрастной диапазон для назначения статинов (40–75 лет), уровни ХС-ЛПНП (1,7–4,8 ммоль/л) для начала статинотерапии и степень СС-риска [2]. Таким больным следует назначать **умеренные** дозы статинов (степень/уровень доказательности IIA). Если пациент с ХПН находится на программном гемодиализе и ранее получал статины или комбинацию статины+эзетимиб, то в рекомендациях ESC/EAS и ACC/AHA рекомендовано продолжить такое лечение в тех же дозах. В табл. 2 представлены основные положения статинотерапии у больных с ХПН [31]. В новых рекомендациях **KDIGO** (2021 г.) представлена отдельная глава, касающаяся управления дислипидемией у больных с нефротическим синдромом [29], но та часть, которая касается гиполипидемической терапии у больных с нефротическим синдромом, написана недостаточно конкретно, без указания доз препаратов. Практикующему врачу лучше ориентироваться на уже известные рекомендации EAS и ACC/AHA [2–4]. На взгляд автора, для практикующего врача будет полезно использование таблицы, опубликованной в Консенсусе по безопасности статинов ACC/AHA 2019 г. [31]. В одном из последних (2021 г.) метаанализов установлено, что терапия статинами у больных с ХБП снижает общую смертность на 23% [32]. У пациентов, перенесших пересадку почек, применение статинов связано с достоверным снижением СС-смертности на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,50–0,90). Вместе с тем у больных на диализе, получавших статины, не найдено снижения ни общей (ОР 0,98), ни СС-смертности (ОР 0,93). В другом метаанализе (33 исследования, n=37 391) статинотерапия у больных с ХБП приводила к достоверному снижению уровней альбумина и белка в моче, повышала клиренс креатинина, но не влияла на скорость клубочковой фильтрации и уровень креатинина [33].

Безопасность терапии статинами

Вопросы безопасности терапии статинами по-прежнему являются камнем преткновения для большинства практикующих врачей и зачастую не позволяют назначать адекватные дозы статинов. Врачебные опасения, страхи и предрассудки связаны с мнениями о якобы токсичном влиянии статинов на печень, ухудшении когнитивных функций, риске деменции, геморрагического инсульта, статиновых миопатий и т.д. Основные положения по безопасности статинотерапии отражены в международных рекомендациях [2–4, 21–26], причем отдельные публикации специально посвящены вопросам безопасности статинотерапии [31, 33].

Статиновая миопатия

Статиновая миопатия – самое частое осложнение в клинической практике, встречается с частотой 10–30% [31, 33–38]. Выделяют несколько терминов, связанных с непереносимостью терапии статинами и статиновой миопатией. **Статин-ассоциированные побочные эффекты** – это «общий термин, не ограниченный какими-то органами или процессом, подтвержден, может быть с симптомами или без них» [35]. **Непереносимость статинов** – синдром, «который был верифицирован, документирован и привел к субоптимальной дозировке статинов, снижению приверженности к терапии, качества жизни и функций организма, отмене статинов и/или субоптимальному снижению ЛНП» [35]. **Статин-ассоциированные мышечные симптомы** – это «непереносимость статинов, вызванная мышечными симптомами» [35]. К сожалению, термин **«миопатия»**, который прочно вошел во все международные рекомендации, не совсем точно отражает суть проблемы, гораздо чаще (до 33%) на фоне приема статинов возникает миалгия, которую больные вполне могут переносить [38, 39]. Выраженная статиновая миопатия – очень редкий побочный эффект, встречающийся не чаще чем в 0,1% случаев и проявляющийся выраженными мышечными симптомами, повышением активности креатинфосфокиназы (КФК) от 10 до 50 верхних пределов нормы (ВПН) и полностью проходящий после отмены статинов [35–38]. В табл. 3 представлена фенотипическая классификация, согласно которой статин-ассоциированная миотоксичность (САМ) подразделяется на 7 категорий [38].

Чаще всего в клинической практике у больных при терапии статинами встречаются бессимптомное повышение активности КФК (САМ 0) или обратимые мышечные симптомы (миалгия, зуд, САМ II). Статиновая миопатия (САМ III), наряду с повышением КФК не более 10 ВПН (не более 1300 Ед/л), встречается в практике несколько реже, причем все фенотипы САМ 0–V носят обратимый характер. В рекомендациях EAS 2019 представлен подроб-

Таблица 3. Фенотипическая классификация САМ. Адаптировано с изменениями [38, 39])

Классификация САМ, категории. Частота	Фенотип	Определение
0 (1–25%)	Бессимптомное повышение КФК	Мышечные симптомы (-). КФК<4 ВПН
I (0,3–33%)	Пациент переносит миалгию	Мышечные симптомы (+). Без повышения КФК
II (<1%)	Пациент не переносит миалгию	Обратимые мышечные симптомы (+), КФК<4 ВПН
III в покое – 5–10%, физ. упражнения – 25%	Миопатия	Обратимые мышечные симптомы (+), КФК>4<10 ВПН
IV (0,11%)	Выраженная миопатия	Обратимые мышечные симптомы, КФК>10<50 ВПН
V 1:100 тыс. пациенто-лет	Рабдомиолиз	Мышечные симптомы (+), КФК>50 ВПН или КФК >10 ВПН+ОПН
VI 1:100 тыс.	СИНАМ	Миопатия + антитела против ГМГ-КоА-редуктазы, частично обратима после отмены

Примечание. ОПН – острая почечная недостаточность.

Таблица 4. Алгоритм лечения статинами при повышении АСТ/АЛТ. Адаптировано с изменениями [3]

До назначения статинов контроль АСТ/АЛТ (1–12 нед), не менее 2 определений
Мониторинг АСТ/АЛТ на лечении/изменении дозы препаратов через 8±4 нед
АЛТ/АСТ<3 ВПН:
Необходимо продолжить лечение статинами; повторный тест через 4–6 нед
АЛТ/АСТ≥3 ВПН:
Прекратить лечение статинами или снизить дозу, анализ АСТ/АЛТ через 4–6 нед
Осторожно возобновить лечение, если АСТ/АЛТ пришли в норму. АСТ/АЛТ повышены? Исключить другие причины

ный алгоритм для диагностики и управления статиновой миопатией [3]. Уровень КФК определяется исходно, и далее рутинный мониторинг этого показателя необязателен, лишь при появлении миалгии или миопатии. Алгоритм продолжения/отмены статинотерапии зависит от наличия симптомов миалгии или миопатии и уровня КФК. В частности, при уровне КФК>10 ВПН статины отменяют, оценивают функцию почек и контролируют КФК каждые 2 нед. Если КФК<10 ВПН и симптомов нет – лечение статинами продолжают, контролируя уровень КФК [3]. В качестве альтернативного лечения у лиц с высоким риском миопатий или с мышечными симптомами при терапии статинами в анамнезе рекомендуют принимать статины через день или 2–3 раза в неделю – розувастатин 5–10 мг, аторвастатин 10–20 мг, монотерапию эзетимибом 10 мг, кумабы [2–3]. Эксперты Национальной липидной ассоциации США описывают более 100 причин возможного повышения активности КФК (острый психоз, дистония, приступ эпилепсии или астмы, ожоги и др.), и статины в этом списке далеко не на первом месте [37].

Рабдомиолиз – это опасное осложнение терапии статинами, возникает крайне редко (менее 0,01% случаев) и сопровождается сильной мышечной слабостью, повышением уровня КФК более 10 000 Ед, повышением уровня миоглобина в моче и уровня креатинина [35, 37, 40]. Это опасное, жизнеугрожающее осложнение требует интенсивной терапии в стационаре. В прошлом году мы опубликовали первый документированный случай рабдомиолиза у женщины с сахарным диабетом 2-го типа, после госпитализации и интенсивной терапии пациентка была выписана с улучшением [40]. Крайне редко в клинической практике бывает статин-индуцированная некротизирующая аутоиммунная миопатия (**СИНАМ**, САМ VI), в патогенезе которой – образование антител против ГМГ-КоА-редуктазы [38].

Статины и печень

Печень играет важную роль в регуляции уровня ХС у человека. У человека в печени синтезируется около 800 мг ХС в день, для того чтобы компенсировать его потери в экстрагепатическом пуле (секреция желчных кислот и выделение ХС с фекалиями) [41]. В конце 1980-х – начале 1990-х годов в первых клинических исследованиях статинов у животных был получен «сигнал» о гепатотоксичности очень высоких доз ловастатина (до 200 мг/кг/день) у кроликов [42]. Это послужило довольно мощным, хотя и ложным аргументом (перенос данных с животных на пациентов), что «статины вредны для печени». Это также послужило «кирпичиком» в стену построения плохой репутации этого класса препаратов в средствах массовой информации (публикации в Daily Mail, New York Times и др.) [43]. Бессимптомное повышение трансаминаз печени (аспартатаминотрансферазы – АСТ и аланинаминотрансферазы – АЛТ) довольно часто встречается в клинической практике и далеко не всегда связано с терапией статинами – насчитывают более 120 причин бессимптомного повышения АСТ/АЛТ [44]. Монотерапия статинами связана с риском бессимптомного повышения активности трансаминаз печени лишь у 1% пациентов, при назначении высоких доз статинов гиперферментемия встречается у 2–10% больных [2–4, 7, 17, 31, 33]. Примерно у 70% больных, получающих статины, повышение активности ферментов печени носит преходящий характер и исчезает при продолжении лечения (примерно через 3–6 мес) [19]. В крупном метаанализе **постоянное** повышение АСТ/АЛТ более 3 ВПН отмечалось у 0,1, 0,6 и 0,2% в группах терапии аторвастатином 10, 80 мг и плацебо соответственно [45]. При ретроспективном анализе большой когорты больных, принимающих статины, отмечена крайне редкая частота умеренного/серьезного токсичного повреждения печени (билирубин >60 мкмоль/л, АСТ/АЛТ>200 Ед/л и щелочная фосфатаза 1200 Ед/л) на терапии аторвастатином и симвастатином – 0,09 и 0,06% соответственно [46]. В Консенсусе ACC/AHA по безопасности терапии статинами (2019 г.) указано, что **«лечение статинами у пациентов с АСТ/АЛТ≤3 ВПН безопасно и не приводит к серьезным заболеваниям печени. Статины также безопасны для пациентов с НАЖБП»** [31].

В табл. 4 представлен алгоритм ведения пациентов перед и после назначения статинов (Рекомендации ESC/EAS 2019) [3].

Статины и когнитивная функция

Метаболизм статинов в головном мозге очень сложен и зависит главным образом от их влияния на уровень изопреноидов (фарнезил пирофосфат, геранил-геранил пирофосфат и долихол) и пренилирование протеинов [41, 47–49]. Изопреноиды образуются на промежуточных этапах синтеза холестерина, и их концентрация снижается при ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы статинами [41]. Концентрация ХС в головном мозге наибольшая по сравнению с другими клетками организма (15–20 мг/г vs 2 мг/г соответственно) [49], и до 70–80% ХС в центральной нервной системе находится в составе миелина, который окружает аксоны и способствует передаче электрических сигналов [49]. Максимальный синтез ХС отмечен в олигодендроцитах в период

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201484

активной миелинизации (у детей и подростков), у взрослых он значительно снижен (-90%) в период, когда миелинизация нервной ткани уже завершена. Во взрослом головном мозге синтез ХС продолжается, но очень медленно, и уже не в нейронах, а в астроцитах [49]. В головном мозге транспорт липидов происходит обособленно (через апо-Е-содержащие липопротеины) и никак не связан с обменом ХС на периферии (в печени и в плазме крови) [49].

В ряде исследований представлены противоречивые данные о связи гиперхолестеринемии с риском развития деменции и болезни Альцгеймера (БА) [50, 51]. Установлено, что статины по крайней мере не увеличивают, а в некоторых исследованиях – даже снижают риск БА [52, 53]. В Кокрановском обзоре 2014 г. не было найдено изменений в шкале оценки БА (p=0,51) и изменений когнитивной функции (p=0,10) [52]. В другом систематическом обзоре отмечено, что статинотерапия не повышает частоту развития БА и не ухудшает когнитивную функцию [53]. В метаанализе 2021 г. (36 исследований, n=5 738 737) установлено, что лечение статинами связано с 20% снижением риска деменции, а также со снижением риска БА на 32% [54]. Лечение более сильными статинами приводило к большему снижению риска, чем прием слабых препаратов [54]. При анализе базы данных у 119 013 корейцев старше 60 лет, период наблюдения 7,2 года, оказалось, что лечение статинами более 540 дней было связано с достоверным снижением риска БА на 13% [55]. У больных очень высокого СС-риска на терапии статинами с эволокумабом (**FOURIER**) при достижении уровня ХС-ЛПНП<20 мг/дл (<0,5 ммоль/л) не было отмечено увеличения риска нейрокогнитивных расстройств [5]. В исследовании **ODYSSEY OUTCOMES** на фоне лечения алирокумабом со статинами 730 пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП<15 мг/дл (<0,4 ммоль/л) [8]. В этой группе было меньше случаев нейрокогнитивных расстройств, чем во всей группе плацебо (1,4% vs 1,8% соответственно) [8]. В Рекомендациях ACC/AHA 2018 указана нижняя безопасная граница для ЛПНП – 0,65 ммоль/л [2], что для повседневной практики практически недостижимо даже при тройной комбинации (статины+эзетимиб+кумабы).

Комбинированная терапия гиперхолестеринемии с эзетимибом

Ранее автором обсуждались принципы комбинированной терапии с применением ингибиторов PCSK9 [56], фибратов [57] и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот [58]. В этой статье представлены алгоритмы комбинированной терапии статинами с эзетимибом, которая чаще всего используется в российской клинической практике (данные IMS 2018–2021 гг.).

ХС поступает в просвет тонкого кишечника из пищи и двух больших эндогенных источников – желчи и эпителия тонкого кишечника [41, 59]. Примерно третья часть ХС плазмы крови имеет «диетическое» происхождение. Млекопитающие, к которым относится и человек, вполне могут обойтись без экзогенного ХС пищи [59]. Даже самые строгие ограничения в диете способны лишь весьма умеренно влиять на уровень ХС-ЛПНП плазмы крови. Степень абсорбции ХС у человека очень сильно варьирует (от 20 до 80%), поэтому одни пациенты хорошо отвечают на диетотерапию («хорошие абсорберы») и статинотерапию, другие – нет («плохие абсорберы») [59]. «Хорошие абсорберы» плохо отвечают на терапию статинами (ХС плазмы поддерживается за счет высокой абсорбции через кишечник), в то время как «плохие абсорберы», у которых синтез ХС в печени превалирует перед кишечной абсорбцией, – хорошо [41]. Первые обычно хорошо отвечают на монотерапию статинами, вторые – лучше на комбинированную терапию статины + эзетимиб [60, 61].

Эзетимиб (единственная дозировка 10 мг/сут в монотерапии или чаще со статинами) ингибирует всасывание ХС и фитостеролов в кишечнике, избирательно блокируя транспортный белок ХС – NPC1L1 (Nieman-Pick C1-Like 1), и снижает абсорбцию пищевого и ХС желчных кислот примерно на 50% [62, 63]. Доказательная база эзетимиба достаточна обширна и по исследованиям с «твердыми» конечными точками включает два крупных исследования у больных с ХПН (**SHARP**) [64] и острым коронарным синдромом (ОКС) (**IMPROVE-IT**) [5], положительные результаты которых позволили обосновать коррекцию уровня липидов назначением комбинированной терапии для больных с почечной недостаточностью и острым коронарным синдромом со степенью доказательности IA [2, 3].

Таблица 5. Алгоритмы моно- и комбинированной терапии статины + эзетимиб (адаптировано с изменениями EAS/ESC Guidelines 2019 [3], appendix)

А. Выраженная дислипидемия (ХС-ЛПНП 3,5–4,5 ммоль/л)

ХС-ЛПНП, ммоль/л	Ожидаемое снижение ХС-ЛНП			
	статин умеренной интенсивности		статин высокой интенсивности	
	статин моно	статины + эзетимиб	статин моно	статины + эзетимиб
4,5	3,2	2,5	2,3	1,6
4,3	3,0	2,4	2,2	1,5
4,0	2,8	2,2	2,0	1,4
3,7	2,6	2,0	1,91	1,3

Пример 1. Пациент с выраженной ГЛП+ИБС (очень высокий СС-риск): целевой ХС-ЛПНП<1,4 или 1,8 ммоль/л

1. Исх. ХС-ЛПНП 4,5 ммоль/л.

А. Розувастатин 20 мг/сут: ожидаемый ХС-ЛПНП 3,2 ммоль/л: терапия неэффективна.

Б. Розувастатин 40 мг/сут: ожидаемый ХС-ЛПНП 2,2 ммоль/л: терапия неэффективна.

С. Розувастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг/сут: ожидаемый ХС-ЛПНП 2,5: терапия неэффективна.

Д. Розувастатин 40 мг + эзетимиб 10 мг/сут: ожидаемый ХС-ЛПНП 1,6: терапия эффективна.

Б. Умеренная гиперхолестеринемия (ХС-ЛПНП исходно 1,9–3,5 ммоль/л)

ХС-ЛПНП, ммоль/л	Ожидаемое снижение ХС-ЛНП			
	статин умеренной интенсивности		статин высокой интенсивности	
	статин моно	статины + эзетимиб	статин моно	статины + эзетимиб
3,5	2,5	1,9	1,8	1,2
3,2	2,2	1,8	1,6	1,1
3,0	2,1	1,7	1,5	1,1
2,7	1,915	1,4	0,9	0,5

Пример 2. Пациент с ИБС, аортокоронарным шунтированием в анамнезе (очень высокий СС-риск) + ИБС (очень высокий СС-риск): целевой ХС-ЛПНП<1,4 или 1,8 ммоль/л.

1. Исходно ХС-ЛПНП 2,5 ммоль/л (целевой уровень <1,4 ммоль/л).

А. Аторвастатин 40 мг/сут: ожидаемый ХС-ЛПНП 1,5 ммоль/л: терапия субоптимальна.

Б. Аторвастатин 40 мг/сут + эзетимиб 10 мг: ожидаемый ХС-ЛПНП 1,2 ммоль/л: терапия эффективна.

С. Аторвастатин 80 мг + эзетимиб 10 мг/сут: ожидаемый ХС-ЛПНП 0,8 ммоль/л: терапия высокоэффективна

Примечание. ИБС - ишемическая болезнь сердца.

В международных рекомендациях [2, 3] комбинированная терапия статинами с эзетимибом, включая фиксированные формы в одной таблетке, применятся в следующих случаях (в скобках – степень доказательности):

1) у больных, получающих максимально переносимую терапию статинами, которые не достигли целевых уровней ХС-ЛПНП на монотерапии (IB);
2) в первичной профилактике у больных очень высокого СС-риска, не достигших целевых уровней ХС-ЛПНП (IIb C);
3) в комбинированной терапии со статинами во вторичной профилактике у больных очень высокого СС-риска, не достигших целевых уровней ЛПНП, когда возникает необходимость добавить ингибитор PCSK9 (IA);

4) в комбинированной терапии со статинами во вторичной профилактике у больных с семейной гиперлипопротеинемией (ГЛП), не достигших целевых уровней ЛПНП, когда возникает необходимость добавить ингибитор PCSK9 (IC);
5) у больных с непереносимостью терапии статинами (IIa C);
6) у больных с непереносимостью терапии статинами в комбинации с ингибитором PCSK9 (IIb C) [4].

В табл. 5 представлен алгоритм использования монотерапии статинами или комбинированной терапии статины + эзетимиб в зависимости от исходных значений липидов:

а) при выраженной форме гиперхолестеринемии;

б) умеренной гиперхолестеринемии.

Очевидно, что если у пациента высокого и очень высокого СС-риска есть выраженная (например, наследственная) гиперхолестеринемия и исходный уровень ХС-ЛПНП высокий (4,5 ммоль/л), то монотерапия статином (даже умеренными дозами) вряд ли будет успешна в достижении целевого уровня ХС-ЛПНП. Имеет смысл сразу назначать адекватные дозы (аторвастатин 80 мг/сут или розувастатин 40 мг/сут). Если на следующем визите целевые уровни ЛПНП не достигнуты, то можно попробовать фиксированную комбинацию статин + эзетимиб, например розувастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг. Даже в случаях с умеренной дислипидемией довольно часто приходится сразу использовать комбинацию с эзетимибом с учетом довольно жестких целевых значений ХС-ЛПНП для больных высокого СС-риска (см. табл. 5).

В ретроспективном анализе данных исследования **EUROASPIRE V** оценивали индивидуальный холестеринснижающий ответ у 915 пациентов с ОКС, которые получали фиксированные дозы статинов (аторвастатин 40 мг/сут и розувастатин 20 мг/сут) [65]. Лишь 1/4 пациентов продемонстрировали эффективное снижение ХС-ЛПНП от 50 до 75%, у части пациентов ответ на терапию статинами был даже парадоксальным – повышение ХС-ЛПНП плазмы крови. Исследователи нашли сильную статистическую зависимость ответа на статины относительно исходных значений ЛПНП – чем выше уровень ХС до лечения, тем больше доля снижения. Наоборот, у пациентов с уровнем ЛПНП менее 3 ммоль/л была отмечена сильная межиндивидуальная вариабельность на фиксированные дозы аторвастатина и розувастатина [46]. В клинической практике в соответствии с международными рекомендациями [2, 3] сначала нужно в течение 3–6 мес «выработать ресурс» максимально переносимой терапии статинами (аторвастатин 40–80 мг/сут, розувастатин 20–40 мг/сут), и только затем, если не достигнуты целевые уровни ХС-ЛПНП и не удалось добиться 50% снижения уровня «плохого» ХС от исходных значений, переходить на комбинированную терапию с эзетимибом и/или другими нестатиновыми препаратами [2, 3].

Заключение

Гиперхолестеринемия наряду с повышением артериального давления является одним из наиболее распространенных модифицируемых факторов риска СС-заболеваний и их осложнений в мире и РФ. К сожалению, качество монотерапии статинами и препаратами для контроля артериального давления в нашей стране оставляет желать лучшего. За последние 10 лет практически не изменилось количество пациентов с документированными СС-заболеваниями, достигающих целевого уровня ХС-ЛПНП (DYSIS Russia, 2011). Несмотря на то что общий объем рынка продаж статинов в РФ с каждым годом растет (данные IQVIA), врачи по-прежнему в основном назначают начальные дозы статинов, продолжительность лечения которыми в среднем не превышает

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201484

6 мес (данные Регистра «РЕКОРД»), и доля комбинированной терапии статинами с эзетимибом и фибратами крайне мала. Регистрация и внедрение в российскую клиническую практику ингибиторов PSCK9 эволокумаба и алирокумаба позволяет значительно улучшить контроль ХС-ЛПНП у отдельных категорий пациентов (больные с семейной ГЛП, пациенты с непереносимостью статинов), однако такая комбинация не получила широкого распространения в нашей стране и, в отличие от статинотерапии, не может быть масштабирована на всю российскую популяцию очень высокого СС-риска. Появление в российской практике качественных брендированных генериков статинов несколько лет назад, например Аторис® (аторвастатин) и Роксера® (розувастатин) от компании КРКА, позволило существенно снизить стоимость терапии и сделать ее доступной большинству пациентов высокого и очень высокого СС-риска. В феврале 2022 г. в РФ зарегистрирован новый комбинированный препарат компании КРКА, лидера на рынке статинов, – Роксера® Плюс (розувастатин + эзетимиб) в дозировках 10 мг + 10 мг и 20 мг + 10 мг, который может активно назначаться лицам, не достигающим целевых уровней ХС-ЛПНП на монотерапии статинами, и пациентам, которые принимают розувастатин и эзетимиб раздельно, для улучшения приверженности.

Внедрение в повседневную практику современных рекомендаций, активное использование научно обоснованных алгоритмов терапии, повышение средних доз статинов у тяжелых категорий пациентов позволят кардинально изменить ситуацию с высокой СС-смертностью в нашей стране. Другого пути у нас просто нет.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании KRKA. При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнений.

Funding source. This study was supported by KRKA. During the preparation of the manuscript, the author maintained his independence of opinion.

Литература/References

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low density lipoprotein cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic and clinical studies. A Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehx144
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. A Repor of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):e285-e350. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.003
3. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC National Cardiac Societies 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140-205. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
4. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-97. DOI:10.1056/NEJMoa1410489
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22. DOI:10.1056/NEJMoa1615664
7. Schwartz GG, Steg GP, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107.
8. Schwartz GG, Steg GP, Bittner VA, et al. Clinical Efficacy and Safety of Alirocumab After Acute Coronary Syndrome According to Achieved Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Propensity Score–Matched Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circulation.* 2021;143:1109-22. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049447
9. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012;11(4):1-10 [Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012;11(4):70-8 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2012-4-70-78
10. Сусеков А.В. Статины в отдельных популяциях пациентов: научные данные и алгоритмы для практикующего врача. *Consilium Medicum.* 2021;23(1):28-34 [Susekov AV. Statins in certain patient populations: scientific evidence and algorithms for practicing physicians. *Consilium Medicum.* 2021;23(1):52-60 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.1.200626
11. Tomlinson B, Chan P, Zhang Y, et al. Pharmacokinetics of current and emerging treatment for hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(5):371-85. DOI:10.1080/17425255.2020.1749261
12. Karalis DG, Mallya UG, Ghannam AF, et al. Prescribing Patterns of Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 Inhibitors in Eligible Patients With Clinical Atherosclerotic Cardiovascular Disease or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2018;121:1155-61. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.02.002
13. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for hypertriglyceridemia. REDUCE-IT Investigators. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22. DOI:10.1056/NEJMoa1812792
14. Susekov AV, Korol LA, Watts GF. Bempedoic Acid in the Treatment of Patients with Dyslipidemias and Statin Intolerance. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35(4):841-52. DOI:10.1007/s10557-020-07139-x
15. Сусеков А.В. Обоснование увеличения доз статинов в клинической практике. *Терапевтический архив.* 2001;4:76-80 [Susekov AV. Obosnovanie uvelicheniya doz statinov v klinicheskoi praktike. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2001;4:76-80 (in Russian)].
16. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *Journal of Lipid Research.* 1992;33:1569-82. DOI:10.1016/s0022-2275(20)41379-3
17. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152-60. DOI:10.1016/s0002-9149(03)00530-7
18. Roberts W. The rule of 5 and the rule of 7 in lipitd-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol.* 1997;80:106-7.
19. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743-53. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
20. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet.* 2020;396:1644-52. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32233-9
21. Arnett DK, Blumenth RS, Albertt MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e596-646. DOI:10.1161/CIR.0000000000000678
22. Pearson GJ, Thanassuolis J, Anderson TJ, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiology.* 2021;37:1129-50. DOI:10.1016/j.cjca.2021.03.016
23. Alsayed N, Almahmeed W, Alnouri F, et al. Consensus clinical recommendations for the management of plasma lipid disorders in the Middle East: 2021 update. *Atherosclerosis.* 2022;343:28-50. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.022
24. Taha HSED, Badran HM, Kandil HM, et al. Egyptian practical guidance in lipid management 2020. *Egypt Heart J.* 2021;73:17. DOI:10.1186/s43044-021-00140-1
25. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. *Korean J Intern Med.* 2019;34:723-71. DOI:10.3904/kjim.2019.188
26. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Сергиенко И.В. Липидснижающая терапия для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов. *Кардиология.* 2020;60(6):119-32 [Kotovskaya YV, Tkacheva ON, Sergienko IV. Lipid-Lowering Therapy for Primary Cardiovascular Prevention in Older Adults. Consensus Statement of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, National Society on Atherosclerosis, Russian Society of Cardiology, Association of Clinical Pharmacologists. *Kardiologiia.* 2020;60(6):119-32 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.6.n1037
27. Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;396:1637-43. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32332-1

28. Tonelli M, Wanner C. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2014;160:182.
29. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1–S276. DOI:10.1016/j.kint.2021.05.021
30. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(2):F262-72. DOI:10.1152/ajprenal.00099.2005
31. Ghayda RA, Lee JY, Yang JW, et al. The effect of statins on all-cause and cardiovascular mortality in patients with non-dialysis chronic kidney disease, patients on dialysis, and kidney transplanted recipients: an umbrella review of meta-analyses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25:2696-710. DOI:10.26355/eurrev_202103_25433
32. Zhao L, Shu L, Gao Y. Efficacy of statins on renal function in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2021;43(1):718-28. DOI:10.1080/0886022X.2021.1915799
33. Mach F, Ray K, Wiklund O, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J.* 2018;39(27):2526-39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy182
34. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19:403-14. DOI:10.1007/s10557-005-5686-z
35. Rosenson R, Baker S, Banach M, et al. Optimizing Cholesterol Treatment in Patients With Muscle Complaints. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(10):1290-301. DOI:10.1016/j.jacc.2017.07.752
36. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36(17):1012-22. DOI:10.1093/eurheartj/ehv043
37. McKenney, Davidson MN, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):89C-94C. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.02.030
38. Alfirevic A, Armitage J, Chonoy H, et al. Phenotype Standardization for Statin-Induced Myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(4):470-6. DOI:10.1038/clpt.2014.121
39. Bouitbir J, Sanvee JM, Panajatovic MV, et al. Mechanisms of statin-associated skeletal muscle-associated symptoms. *Pharmacol Res.* 2020;154:104201. DOI:10.1016/j.phrs.2019.03.010
40. Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Байрамова С.С., и др. Статин-ассоциированный рабдомиолиз у женщины 60 лет с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(11):4471 [Tsygankova OV, Evdokimova NE, Bayramova SS, et al. Statin-induced rhabdomyolysis in a 60-year-old woman with decompensated type 2 diabetes: a case report. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(11):4471 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4471
41. Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *Journal of Lipid Research.* 1993;34:1637-59.
42. McDonald JS, Gerson RG, Kornbrust DJ, et al. Preclinical evaluation of lovastatin. *Am J Cardiol.* 1988;62(15):16J-27J. DOI:10.1016/0002-9149(88)90003-3
43. Nelson AJ, Puri R, Nissen S. Statins in a Distorted Mirror of Media. *Current Atherosclerosis Reports.* 2020;22(8):37. DOI:10.1007/s11883-020-00853-9
44. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, et al. An assessment by Statin Liver Safery Task Force:2014 update. *J Clin Lipidology.* 2014;8:S47-S57. DOI:10.1016/j.jacl.2014.02.011
45. Newman C, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol.* 2006;97(1):61-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.07.108
46. Clarke AT, Johnson PC, Hall GC, et al. High dose atorvastatin associated with increased risk of significant hepatotoxicity in comparison to simvastatin in UK GPRD Cohort. *PLoS One.* 2016;11:e0151587. DOI:10.1371/journal.pone.0151587
47. Hooff GP,Wood WG, Mullrer WE, et al. Isoprenoids, Small GTPases and Alzheimer's Disease. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801(8):896-905. DOI:10.1016/j.bbalip.2010.03.014
48. Dai L, Zou L, Meng L, et al. Cholesterol Metabolism in Neurodegenerative Diseases: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *Mol Neurobiol.* 2021;58(5):2183-201. DOI:10.1007/s12035-020-02232-6
49. Vance JE. Dysregulation of cholesterol balance in the brain: contribution to neurodegenerative diseases. *Disease Models & Mechanisms.* 2012;5:746-55. DOI:10.1242/dmm.01012
50. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA.* 1997;278:1349-56.
51. Nilsson NIV, Picard S, Labonthe N, et al. Association of a Total Cholesterol Polygenic Score with Cholesterol Levels and Pathological Biomarkers across the Alzheimer's Disease Spectrum. *Genes.* 2021;12:1805. DOI:10.3390/genes12111805
52. McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD007514. DOI:10.1002/14651858.CD007514.pub2
53. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;159(10):688-97. DOI:10.7326/0003-4819-159-10-201311190-00007
54. Olmastroni E, Molari G, DeBeni N, et al. Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol.* 20216;zwab208. DOI:10.1093/eurjpc/zwab208
55. Jeong S-M, Shin DW, Yoo TG, et al. Association between statin use and Alzheimer's disease with dose response relationship. *Sci Rep.* 2021;11:15280. DOI:10.1038/s41598-021-94803-3
56. Сусеков А.В. Гиполипидемическая терапия: взгляд в прошлое и перспективы на ближайшее будущее. *Кардиология.* 2016;56(6):81-8 [Susekov AV. Lipid-lowering therapy: a look into the past and prospects for the near future. *Kardiologiia.* 2016;56(6):81-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/cardio.2016.6.81-88
57. Сусеков А.В. Фенофибрат при лечении больных с гипертриглицеридемиями и атеросклерозом: новые данные. *Лечебное дело.* 2020;1:24-37 [Susekov AV. Fenofibrate for the treatment of patients with hypertriglyceridemia and atherosclerosis: new data. *Lechebnoe delo.* 2020;1:24-37 (in Russian)]. DOI:10.24411/2071-5315-2020-12189
58. Сусеков А.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты у больных с гипертриглицеридемиями и атеросклерозом. *Кардиология.* 2021;61(6):88-96 [Susekov AV. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Patients With Hypertriglyceridemias and Atherosclerosis. *Kardiologiia.* 2021;61(6):88-96 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.6.n157
59. Turley SD. Dietary cholesterol and mechanisms of cholesterol absorption. *Eur Heart J Supplements.* 1999;1:S29-35.
60. Thompson GR, O'Neil F, Seed M, et al. Why some patients respond poorly to stains and how this might be remedied. *Eur Heart J.* 2002;23(3):200-6. DOI:10.1053/euhj.2001.3071
61. Hoenig MR, Walker PJ, Gurnsey C, et al. Markers of cholesterol absorption and synthesis predict the low-density lipoprotein cholesterol response to atorvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;56(4):396-401. DOI:10.1097/FJC.0b013e3181f09bcb
62. Rosenblum SB, Huynh T, Afonso A, et al. Discovery of 1-(4-Fluorophenyl)-(3 R)-[3-(4-fluorophenyl)-(3 S)- hydroxypropyl]-(4 S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone (SCH 58235): A Designed, Potent, Orally Active Inhibitor of Cholesterol Absorption. *J Med Chem.* 1998;41(6):973-80. DOI:10.1021/jm970701f
63. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther.* 2001;23(8):1209-30. DOI:10.1016/s0149-2918(01)80102-8
64. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9784):2181-92. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60739-3
65. Bacquer D, Smedt D, Reiner Z, et al. Percentage low-density lipoprotein-cholesterol response to a given statin dose is not fixed across the pre-treatment range: Real world evidence from clinical practice: Data from the ESC-EORP EUROASPIRE V Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(15):1630-6. DOI:10.1177/2047487319874898

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2022

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201475

ОБЗОР

Рациональная терапия хронической сердечной недостаточности: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов

Н.В. Сафронова[1], И.В. Жиров[✉1,2], С.Н. Терещенко[1,2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) являются частью базисной медикаментозной терапии больных с сердечной недостаточностью. Клиническая эффективность АМКР доказана в рандомизированных клинических исследованиях. В данном обзоре проводится сравнительный анализ эффективности и переносимости двух основных АМКР, спиронолактона и эплеренона, у пациентов с систолической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, острый инфаркт миокарда, эплеренон

Для цитирования: Сафронова Н.В., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Рациональная терапия хронической сердечной недостаточности: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Consilium Medicum. 2022:24(1):28–35. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201475

REVIEW

Rational drug therapy of chronic heart failure: the role of mineralocorticoid receptor antagonists: review

Natalia V. Safronova[1], Igor V. Zhirov[✉1,2], Sergey N. Tereshchenko[1,2]

[1]Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) are part of basic medical therapy for heart failure. The clinical efficacy of MRAs has been proven by randomized clinical trials. To review comparative efficacy and tolerability data between the two main MRAs, spironolactone and eplerenone, in patients with systolic heart failure.

Keywords: congestive heart failure, mineralocorticoid receptors antagonists, acute myocardial infarction, eplerenone

For citation: Safronova NV, Zhirov IV, Tereshchenko SN. Rational drug therapy of chronic heart failure: the role of mineralocorticoid receptor antagonists: review. Consilium Medicum. 2022:24(1):28–35. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201475

Введение

Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) левого желудочка (ЛЖ) представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения с высокой заболеваемостью и смертностью [1]. В последние десятилетия в лечении СНнФВ произошел значительный научный прорыв, однако, несмотря на это, заболеваемость и смертность остаются высокими, 5-летняя выживаемость после госпитализации по поводу СНнФВ составляет 25% [2]. Плохой прогноз пациентов с СНнФВ во многом обусловлен недостаточным соблюдением клинических рекомендаций по лечению. К сожалению, наибольшая терапевтическая инертность при лечении сердечной недостаточности характерна для назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР).

Эплеренон является селективным блокатором рецепторов альдостерона, обладает наибольшей доказательной базой при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также дисфункцией ЛЖ после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ). В настоящем обзоре представлено структурированное описание имеющихся доказательств по применению данного препарата.

Эпидемиология ХСН со сниженной фракцией выброса

Распространенность ХСН в общей популяции составляет 1–2% среди взрослого населения и достигает 10% в возраст-

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

✉**Igor V. Zhirov** – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Сафронова Наталья Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-6624-3804

Natalia V. Safronova – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0001-6624-3804

Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., первый зам. ген. дир., зам. ген. дир. по научной работе, рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: tereschenko@yandex.ru;. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Sergey N. Tereshchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: tereschenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9234-6129

ной группе старше 70 лет [3, 4]. Скорректированная по возрасту распространенность сердечной недостаточности (СН) во многих странах может снижаться, предположительно, отражая лучшее лечение сердечно-сосудистых заболеваний, но из-за «старения» населения общая заболеваемость продолжает увеличиваться [5, 6].

По данным эпидемиологических исследований, примерно 50% пациентов имеют сниженную (<40%) фракцию выброса ЛЖ (ФВЛЖ), остальные 50% приходятся на пациентов с промежуточной и сохраненной ФВЛЖ [7]. Несмотря на успехи медикаментозной терапии, ХСН остается основной причиной госпитализации и смерти [8]. По данным регистра EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) [9], у амбулаторных пациентов с ХСН смертность в течение 1 года составляет 7,2%, частота госпитализаций в течение 1 года – 31,9%, а у пациентов, госпитализированных по поводу острой СН, эти показатели увеличиваются до 17,4 и 43,9% соответственно. В объединенной когорте Фрамингемского исследования сердца и исследования здоровья сердечно-сосудистой системы 5-летняя смертность после постановки диагноза ХСН составляла 67% [10]. Пациенты со сниженной ФВЛЖ имеют более плохой прогноз течения заболевания в сравнении с пациентами с промежуточной и сохраненной ФВЛЖ [10–12].

В Российской Федерации, согласно данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) за период с 1998 по 2017 г. увеличилась с 6,1 до 8,2% (12,3 млн человек), а ХСН III–IV ФК – с 1,8 до 3,1% [13]. Около 65% пациентов с ХСН – старше 60 лет, средний возраст пациента с ХСН составляет 72,8±11,9 года [13]. Доля женщин в общей когорте больных с ХСН составляет 72%, мужчин – 28% [14]. Частые госпитализации по поводу острой декомпенсации ХСН представляют собой растущую проблему здравоохранения, связанную с высоким риском неблагоприятных клинических исходов и большим экономическим бременем. В течение 30 дней после выписки из стационара повторно госпитализируются 31% больных, на протяжении 90 дней – 11%, к 180-му дню – еще 11%. В течение 1 года повторно госпитализируются 60% больных [15]. Прогноз пациентов остается неблагоприятным: при ХСН I–II ФК медиана времени дожития составляет 8,4 года (95% доверительный интервал – ДИ 7,8–9,1), а при ХСН III–IV ФК – 3,8 года (95% ДИ 3,4–4,2) [13].

Основные эффекты альдостерона при ХСН

Альдостерон – важнейший минералокортикоидный гормон, секретируемый в клубочковой зоне коры надпочечников. Синтез альдостерона регулируется несколькими факторами, включая уровень ангиотензина II, внеклеточного калия и активность кортикотропина. Основным и наиболее известным эффектом гормона является регуляция водно-электролитного баланса, опосредованная взаимодействием между альдостероном и его рецепторами на эпителиальных клетках дистальных канальцев и собирательных трубочек. Воздействуя на рецепторы в эпителиальных и неэпителиальных тканях, альдостерон вызывает повышение артериального давления, увеличивает реабсорбцию натрия, задержку жидкости и снижение уровня калия. Однако гиперсекреция альдостерона оказывает множество негативных эффектов на органы и ткани, такие как сердце, сосуды, центральная нервная система и адипоциты [16]. Альдостерон способствует ремоделированию сердца и почек, индуцируя миокардиальный фиброз, гломерулярный и канальцевый склероз. Кроме того, альдостерон вызывает эндотелиальную дисфункцию, вазоконстрикцию, окислительный стресс и активацию симпатической нервной системы [17, 18].

Вторичный альдостеронизм играет важную роль в патогенезе СН. Потеря калия и магния, повышение уровня норадреналина и фиброз миокарда вызывают желудочковые нарушения ритма и могут стать причиной внезапной смерти пациентов с СН. Фибриноидный некроз и фиброз миокарда, периваскулярный фиброз, задержка натрия и воды способствуют прогрессированию СН и ремоделированию сердца и сосудов [16–18].

После появления в клинической практике ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), которые на начальном этапе терапии снижают уровень альдостерона, появились рекомендации о нежелательном сочетании иАПФ и спиронолактона при лечении ХСН из-за опасений развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек [19–21]. Однако в дальнейшем выяснилось, что ни иАПФ, ни блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), ни β-адреноблокаторы (БАБ), ни сочетание иАПФ с БАБ, ни даже тройная комбинация иАПФ+БРА+БАБ (в настоящее время комбинация иАПФ+БРА противопоказана) не могут в течение длительного времени блокировать синтез альдостерона [22, 23].

Рекомендованная терапия ХСН со сниженной фракцией выброса

Основными задачами лечения пациентов с СН являются устранение симптомов ХСН, улучшение качества жизни, снижение числа госпитализаций и улучшение прогноза [24]. Главную роль в патогенезе ХСН играет нейрогормональная активация, связанная с повышением активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В связи с этим блокада данных систем является основополагающей задачей в лечении пациентов с ХСН.

Согласно последним рекомендациям Минздрава России от 2020 г. [24] терапия, рекомендованная пациентам с симптоматической СН (ФК II–IV) и сниженной ФВЛЖ (<40%), включает обязательное назначение тройной нейрогормональной блокады:

- ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ)/иАПФ/БРА;
- БАБ;
- АМКР.

Совсем недавно в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) было показано дальнейшее снижение сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с СНнФВ. Препараты дапаглифлозин и эмпаглифлозин уже вошли в европейские рекомендации по лечению СНнФВ в качестве терапии 1-й линии [7]. В российские рекомендации по ХСН также внесен представитель иНГЛТ-2, дапаглифлозин, независимо от наличия сахарного диабета 2-го типа согласно результатам исследования Dapagliflozin in Patients with Heart Failure (DAPA-HF) [24].

Таким образом, современной стратегией лечения СНнФВ является квадротерапия – применение 4 основных групп препаратов, влияющих на прогноз пациентов [7, 25, 26]:

- АРНИ/иАПФ/БРА;
- БАБ;
- АМКР;
- иНГЛТ-2.

Несмотря на доказанную эффективность при СНнФВ, существуют большие пробелы в применении медикаментозной терапии в клинической практике. К сожалению, наибольшая терапевтическая инертность характерна для назначения АМКР. Даже принимающие участие в исследованиях пациенты, которые должны находиться на оптимальной медикаментозной терапии, не всегда получают АМКР. Так, в исследовании DAPA-HF [27] только 71% пациентов находились на терапии АМКР, в исследовании EMPEROR-Reduced [28] также 71% пациентов получали АМКР, в исследовании VICTORIA [29] – 70%. Данные регистра Change the Management of Patients with Heart Failure показывают, что более 25% пациентов в отсутствие противопоказаний не получают иАПФ, БРА или АРНИ, более 1/3 не получают БАБ и более 1/2 не получают АМКР [30]. В нашей стране,

Таблица 1. Результаты основных исследований АМКР при ХСН

Показатель	RALES, ХСН ФК III–IV, ФВЛЖ≤35%	EPHESUS, ОИМ, ФВЛЖ<40%, 90% ХСН	EMPHASIS-HF, ХСН ФК II, ФВЛЖ≤35%
Число больных	1663	6642	2737
Годы включения	1995–1996	1999–2001	2006–2010
Средний период наблюдения, лет	2,0	1,3	1,8
Препарат, доза, мг/сут	Спиронолактон, 26	Эплеренон, 42,6	Эплеренон, 39,1
Средняя ФВЛЖ, %	25	33	26
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, %	94	86	94
БАБ	10	75	87
Первичная конечная точка	↓ риска общей смертности на 30%	↓ риска общей смертности на 15%	↓ риска сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу СН на 37%
Вторичные конечные точки	↓ риска сердечно-сосудистой смертности на 31%, ↓ риска госпитализации по поводу СН на 35%	↓ риска внезапной смерти на 21%, ↓ риска госпитализации по поводу СН на 23%	↓ риска общей смертности на 24%, ↓ риска госпитализации по поводу СН на 42%, ↓ риска новых случаев фибрилляции предсердий на 42%

согласно данным исследования ЭПОХА-ХСН, также отмечается низкий охват пациентов комбинированной базисной терапией ХСН: иАПФ – 68,2%, БРА – 24,5%, БАБ – 75,3%, АМКР – 25,3%. Трехкомпонентную терапию получают только 19% пациентов (иАПФ+БАБ+АМКР – 15,2%; БРА+БАБ+АМКР – 3,8%) [13].

Эффективность рациональной терапии при ХСН со сниженной фракцией выброса

У пациентов с СНнФВ совокупные эффекты лечения с помощью рано и в полном объеме назначенной базовой терапии играют важную прогностическую роль. В крупном сетевом метаанализе M. Komajda и соавт. была выполнена оценка эффективности всех рекомендуемых групп препаратов для лечения СНнФВ, включая их комбинации. Наиболее эффективными комбинациями препаратов были АРНИ+БАБ+АМКР и иАПФ+БАБ+АМКР+ивабрадин, демонстрировавшие снижение общей смертности по сравнению с плацебо на 62 и 59%, госпитализации по любой причине – на 42% для каждой комбинации, госпитализации по поводу ухудшения СН – на 73 и 75% соответственно [31].

В анализе M. Vaduganathan и соавт. была проведена оценка эффективности комплексной фармакологической терапии, модифицирующей заболевание (АРНИ+ +БАБ+АМКР+иНГЛТ-2), по сравнению с традиционной терапией (иАПФ/БРА+БАБ) у пациентов с СНнФВ путем сравнения 3 основных исследований: Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And SurvIval Study in Heart Failure – EMPHASIS-HF (n=2737), Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial – PARADIGM-HF (n=8399) и DAPA-HF (n=4744). Квадротерапия в сравнении с двойной нейрогормональной блокадой снижала риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ухудшения СН на 62% (отношение рисков – ОР 0,38, 95% ДИ 0,30–0,47), сердечно-сосудистой смерти – на 50% (ОР 0,50, 95% ДИ 0,37–0,67), госпитализации по поводу ухудшения СН – на 68% (ОР 0,32, 95% ДИ 0,24–0,43) и общей смертности – на 47% (ОР 0,53, 95% ДИ 0,40–0,70). По результатам анализа, комплексная фармакологическая терапия, модифицирующая заболевание, дает от 2,7 (для пациентов 80 лет) до 8,3 (для пациентов 55 лет) дополнительных года без сердечно-сосудистой смерти или первой госпитализации по поводу ухудшения СН и от 1,4 (для пациентов 80 лет) до 6,3 (для пациентов 55 лет) дополнительных года жизни по сравнению с традиционной терапией [32].

Результаты основных исследований АМКР при ХСН

В настоящее время в клинической практике широко используются 2 препарата из группы АМКР: неселективный – спиронолактон и селективный – эплеренон (Инспра).

Спиронолактон

Первым крупным РКИ, показавшим влияние низких доз АМКР на жесткие конечные точки, было исследование RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [33]. В данном исследовании изучали спиронолактон в дозе 12,5–50 мг/сут (в среднем 26 мг) у пациентов (n=1663) с тяжелой ХСН III–IV ФК и ФВЛЖ≤35% в дополнение к стандартной терапии, включавшей иАПФ у 94% пациентов и БАБ у 10% пациентов. Первичной конечной точкой исследования была общая смертность. Вторичные конечные точки включали сердечно-сосудистую смертность, госпитализацию по сердечно-сосудистым причинам, комбинированную частоту смерти или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, изменение функционального класса СН по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA).

По результатам исследования RALES, применение спиронолактона снижало риск общей смертности на 30% (ОР 0,7, 95% ДИ 0,60–0,82; $p<0,001$), риск сердечно-сосудистой смерти – на 31% (ОР 0,69, 95% ДИ 0,58–0,82; $p<0,001$). Причем в группе спиронолактона снижался риск как внезапной смерти (на 29%), так и смерти в результате прогрессирования ХСН (на 36%). В группе спиронолактона отмечалось снижение числа госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам на 30% (ОР 0,70, 95% ДИ 0,59–0,82; $p<0,001$), числа госпитализаций по поводу ухудшения ХСН – на 35% (ОР 0,65, 95% ДИ 0,54–0,77; $p<0,001$) и комбинированной конечной точки (смерть или госпитализация по сердечно-сосудистым причинам) – на 32% (ОР 0,68, 95% ДИ 0,59–0,78; $p<0,001$). Кроме того, длительная терапия спиронолактоном сопровождалась выраженным клиническим улучшением. В группе спиронолактона не наблюдалось увеличения риска клинически значимой гиперкалиемии ($p=0,42$), однако было выявлено достоверное клинически незначимое увеличение уровня креатинина (на 4–9 мкмоль/л) и калия (медиана 0,3 ммоль/л), $p<0,001$. Основными причинами выбывания больных из исследования стали развитие гинекомастии или масталгии в группе спиронолактона (10%) в сравнении с группой плацебо (1%), $p<0,001$. Результаты основных исследований АМКР при ХСН представлены в табл. 1.

Эффективность эплеренона у пациентов с ХСН

Важно отметить, что все исследования эффективности и безопасности эплеренона проводились с использованием оригинального препарата Инспра. Первым доказательством возможности применения эплеренона для лечения больных с ХСН стали результаты исследования II фазы B. Pitt и соавт. Целью исследования было определить фармакологически эффективную и безопасную дозу эплеренона у пациентов (n=321) со стабильной ХСН II–IV ФК по классификации NYHA и ФВЛЖ≤40%. Пациенты получали стандартную терапию ХСН, которая включала иАПФ, диуретики, дигоксин. Пациенты были рандомизированы в группы, где они получали эплеренон в дозах 25, 50 и 100 мг/сут, группу положительного контроля, которой назначался спиронолактон в дозе 25 мг/сут, и группу плацебо. Через 12 нед терапии у пациентов из групп эплеренона и спиронолактона наблюдалось значимое снижение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) и повышение уровня альдостерона и ренина в моче по сравнению с плацебо (p<0,05), начиная с дозы эплеренона 50 мг в день. У пациентов, принимавших эплеренон в дозе 100 мг/сут, отмечалось значимое увеличение частоты случаев гиперкалиемии (уровень калия более 6 ммоль/л) – 12% против 8,7% в группе спиронолактона. У мужчин отмечалось достоверное повышение уровня тестостерона на фоне приема спиронолактона по сравнению с эплереноном (p<0,02). В результате исследования был сделан вывод, что стратегия применения эплеренона в дозе 50 мг/сут является фармакологически эффективной и безопасной у пациентов с ХСН, получающих стандартную терапию, включая иАПФ [34].

Впервые применение эплеренона в добавление к терапии иАПФ и БАБ изучалось в исследовании EMPHASIS-HF [35]. В нем приняли участие 2737 пациентов с ХСН II ФК и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (средняя ФВЛЖ – 26%). Критериями включения в исследование являлись ХСН II ФК по NYHA, ФВЛЖ≤30% или ≤35% при длительности комплекса QRS>130 мс, уровень калия менее 5,0 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по модифицированной 4-х вариабельной формуле ≥30 мл/мин/1,73 м^2, госпитализация в течение предшествующих 6 мес по сердечно-сосудистой причине, или BNP≥250 пг/мл, или N-концевой пропептид натрийуретического гормона ≥500 пг/мл для мужчин и ≥750 пг/мл у женщин. Пациенты в исследовании получали оптимальную медикаментозную терапию: 94% пациентов в группе эплеренона перед включением принимали иАПФ/БРА и 86,6% – БАБ. Больные были рандомизированы в группу эплеренона или плацебо. Стартовая доза эплеренона составляла 25 мг/сут при СКФ≥50 мл/мин/1,73 м^2 и 25 мг через день при уровне СКФ 30–49 мл/мин/1,73 м^2. Через 4 нед, если уровень калия был ≤5,0 ммоль/л, доза эплеренона увеличивалась до 50 мг/сут при СКФ≥50 мл/мин/1,73 м^2 и до 25 мг/сут при СКФ 30–49 мл/мин/1,73 м^2. В дальнейшем, если уровень калия составлял 5,5–5,9 ммоль/л, дозу препарата уменьшали; если уровень калия был ≥6,0 ммоль/л, препарат временно отменяли. Прием препарата возобновляли при условии снижения уровня калия менее 5,0 ммоль/л через 72 ч. Средняя доза эплеренона в исследовании составляла 39,1±13,8 мг/сут (25–50 мг).

В качестве первичной комбинированной конечной точки исследования была принята сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ухудшения ХСН. Вторичными конечными точками были комбинированная точка госпитализации по поводу ухудшения ХСН или смерти от любой причины, общая смертность, сердечно-сосудистая смерть, любая госпитализация, госпитализация по поводу ухудшения ХСН.

Несмотря на то что пациенты исходно находились на двойной нейрогормональной блокаде, добавление к терапии эплеренона в значительной степени улучшало исходы пациентов и клиническое течение заболевания. По результатам исследования наблюдалось достоверное снижение риска достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация из-за ухудшения ХСН) на 37% (ОР 0,63, 95% ДИ 0,54–0,74; p<0,001). Предотвратить достижение одной первичной конечной точки удалось 19 пациентам, которые в течение 1 года проходили лечение эплереноном (95% ДИ 15–27), что говорит о высокой клинической эффективности препарата. При оценке вторичных конечных точек отмечалось снижение риска госпитализации по поводу ухудшения ХСН или смерти от любой причины на 35% (ОР 0,65, 95% ДИ 0,55–0,76; p<0,001), общей смертности – на 24% (ОР 0,76, 95% ДИ 0,62–0,93; p=0,008), сердечно-сосудистой смертности – на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61–0,94; p=0,01), госпитализации по любой причине – на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,67–0,88; p<0,001), госпитализации по поводу ухудшения ХСН – на 42% (ОР 0,58, 95% ДИ 0,47–0,70; p<0,001) [36]. Важно отметить, что на фоне терапии эплереноном частота новых случаев фибрилляции предсердий оказалась достоверно ниже, чем в группе сравнения, на 42% (ОР 0,58, 95% ДИ 0,35–0,96; p=0,034) [37].

Кроме того, в исследовании было показано, что эплеренон обладает благоприятным профилем безопасности. Важным результатом этого исследования явился тот факт, что эплеренон не вызывал достоверного прироста тяжелой гиперкалиемии (>6 ммоль/л) и нарушения функции почек. Риск гипокалиемии был существенно ниже среди пациентов, получавших эплеренон. У пациентов не повышался риск развития гинекомастии и масталгии, специфических осложнений при приеме спиронолактона. Данное преимущество улучшает переносимость препарата и приверженность терапии, что в итоге приводит к улучшению эффективности лечения [36].

Таким образом, тройная нейрогормональная блокада с применением иАПФ/БРА, БАБ и АМКР (эплеренона) была статистически достоверно и клинически значимо более эффективной в сравнении с двойной блокадой.

Эплеренон у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ после ОИМ

Исследование EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) было первым и самым крупным исследованием (n=6642) по изучению влияния эплеренона на жесткие конечные точки у пациентов с ОИМ и систолической дисфункцией ЛЖ. В исследование включались пациенты на 3–14-е сутки ОИМ с ФВЛЖ≤40%. Для включения пациентов без сахарного диабета необходимо было наличие хотя бы одного признака СН (хрипы в легких, венозный застой в легких по данным рентгенографии, III тон при аускультации сердца). Для больных сахарным диабетом в анамнезе наличие признаков СН было необязательным. Основными критериями исключения были прием калийсберегающих диуретиков, а также повышение уровня креатинина (>220 мкмоль/л) и калия (>5 ммоль/л). Больные получали оптимальную медикаментозную терапию, которая включала иАПФ/БРА – 86%, БАБ – 75%, ацетилсалициловую кислоту – 88%, диуретики – 60%, а также коронарную реперфузионную терапию – 45%. Пациенты были рандомизированы в группу эплеренона в дозе 25 мг/сут или плацебо. Через 4 нед дозировка эплеренона увеличивалась до максимальной – 50 мг/сут. При повышении концентрации калия в сыворотке крови более 5,5 ммоль/л дозу исследуемого препарата снижали или временно прекращали лечение до снижения концентрации калия ниже 5,5 ммоль/л [38].

Первичными конечными точками исследования были общая смертность и комбинированный показатель – сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ухудшения СН, повторного ОИМ, инсульта или желудочковых нарушений ритма сердца. По результатам исследования, добавление к стандартной терапии эплеренона позволяло снизить риск общей смертности на 15% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,75–0,96; p=0,008) и внезапной смерти на 21% (ОР 0,79, 95% ДИ 0,64–0,97; p=0,03). Причем достоверное положительное влияние эплеренона на риск общей и внезапной смерти регистрировалось уже к 30-му дню терапии [39]. Применение эплеренона сопровождалось снижением риска достижения комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация вследствие сердечно-сосудистых осложнений); ОР 0,87, 95% ДИ 0,79–0,95; p=0,002. В группе эплеренона чаще регистрировалась серьезная гиперкалиемия более 6 ммоль/л

 https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201475

(5,5% против 3,9%; p=0,002) и реже – серьезная гипокалиемия менее 3,5 ммоль/л (8,4 и 13,1%; p<0,001) [38].

Добавление эплеренона в дозе от 12,5 до 50 мг/сут к оптимальной терапии у пациентов на 3–14-й день (в среднем 7) после ОИМ приводило к дополнительному снижению общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых событий среди пациентов, у которых ОИМ осложнился дисфункцией ЛЖ (ФВЛЖ<40%) и СН. Согласно действующим рекомендациям по ведению пациентов с ОИМ, как с подъемом, так и без подъема сегмента *ST*, назначение АМКР, предпочтительно эплеренона, показано пациентам с ФВЛЖ<40% в сочетании с признаками СН или сахарным диабетом (класс рекомендаций I, уровень доказательности А) [40–45].

Убедительные результаты исследований позволили отнести класс АМКР к основным средствам лечения СН наряду с иАПФ и БАБ (класс рекомендаций I, уровень доказательности А). Доказательная база для эплеренона более значительна как по числу включенных в РКИ пациентов, так и по их разнообразию, учитывая пациентов с начальными стадиями ХСН и дисфункцией ЛЖ после перенесенного ОИМ. Поэтому показанием к применению спиронолактона (25–50 мг/сут) остаются выраженная ХСН III–IV ФК и случаи острой декомпенсации ХСН, когда препарат применяется в высоких дозах. При ХСН, начиная со II ФК, а также у больных, перенесших ОИМ, при дисфункции ЛЖ показано применение высокоселективного АМКР эплеренона в дозе 25–50 мг/сут [7, 24, 26].

Таблица 2. Сравнительная характеристика эплеренона и спиронолактона

Характеристика	Спиронолактон	Эплеренон
Взаимодействие с минералокортикоидными рецепторами	**Неселективное**, взаимодействие с рецепторами прогестерона и андрогенов	**Высокоселективное**, практически не взаимодействует с рецепторами прогестерона и андрогенов
Всасывание	↑ биодоступности с пищей	Не зависит от пищи
Связывание с белками плазмы	>90%	~50%
Метаболизм	Печень (не связан с цитохромом P450)	Печень (CYP3A4)
Активные метаболиты	7α-тиометилспиронолактон, канренон	Нет
Период полувыведения, ч	1–2/10–35 (активные метаболиты)	4–6
↑гликированного гемоглобина, ↑кортизола ↑адипонектина	Да	Нет
Эффекты, связанные с влиянием на рецепторы половых гормонов	**Часто** гинекомастия (~10%), импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла	**Очень редко**
Гиперкалиемия	Высокий риск	Риск ниже
Нарушение функции почек	Высокий риск	Риск ниже

Сравнение безопасности эплеренона и спиронолактона

Спиронолактон и эплеренон различаются по своим фармакокинетическим свойствам [46]. Спиронолактон метаболизируется в печени в два активных метаболита, 7α-тиометилспиронолактон и канренон, что объясняет его длительный период полувыведения (>12 ч у здоровых людей, 24 ч у пациентов с ХСН и до 58 ч у пациентов с циррозом печени). Метаболиты элиминируются из организма с мочой и желчью. С другой стороны, эплеренон не имеет активных метаболитов, его период полувыведения короче и составляет 4–6 ч, он метаболизируется в печени с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Эплеренон выводится почками и через желудочно-кишечный тракт [46].

Спиронолактон представляет собой неселективный АМКР, обладающий прогестагенными и антиандрогенными побочными эффектами из-за неспецифического связывания с различными стероидными рецепторами. Эплеренон является высокоселективным ингибитором минералокортикоидных рецепторов с более чем в 500 раз меньшим сродством к андрогенным и прогестероновым рецепторам [47, 48]. Этим объясняются его лучшая в сравнении со спиронолактоном переносимость и меньшая частота развития побочных эффектов (гинекомастия, масталгия, импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла) [49]. В исследовании RALES частота гинекомастии или масталгии среди пациентов, рандомизированных для приема спиронолактона, составляла 10% [33].

Эплеренон не влияет на метаболические параметры, такие как уровень глюкозы и кортизола, в то время как на фоне приема спиронолактона отмечаются повышение уровня гликированного гемоглобина и кортизола в плазме и снижение уровня адипонектина в плазме у пациентов с ХСН [48]. Спиронолактон также может вызывать эндотелиальную дисфункцию и снижать вариабельность сердечного ритма у пациентов с сахарным диабетом, возможно, из-за ухудшения гликемического контроля и повышения уровня ангиотензина II в плазме, вызываемого спиронолактоном. На основании этих данных эплеренон является более предпочтительным препаратом у пациентов с сахарным диабетом и, возможно, у пациентов с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом, которые подвержены риску развития сахарного диабета [50].

Еще одним фактором, который следует учитывать, является то, что спиронолактон из-за его более длительного периода полувыведения связан с более высокой частотой гиперкалиемии и почечной дисфункции [51, 52]. Сравнительная характеристика эплеренона и спиронолактона представлена в табл. 2.

В ретроспективном когортном исследовании J. Margolis и соавт. была проведена оценка приверженности терапии пациентов с ХСН, принимающих эплеренон или спиронолактон. Приверженность терапии эплереноном была достоверно выше в сравнении со спиронолактоном (79 и 66% соответственно; p<0,01). Кроме того, продолжительность терапии и среднее количество дней до прерывания лечения были значимо выше на фоне терапии эплереноном. Переключение с приема спиронолактона на эплеренон наблюдалось чаще, чем переход с эплеренона на спиронолактон (16 и 3% соответственно; p<0,01) [49]. Таким образом, высокоселективный АМКР эплеренон имеет несомненные преимущества перед спиронолактоном. Превосходящая доказательная база, лучший профиль безопасности, переносимости, предсказуемый дозозависимый эффект и лучшая приверженность терапии позволяют рекомендовать этот препарат как средство выбора у пациентов с СНнФВ.

Практическое применение АМКР

Факторами риска развития гиперкалиемии при применении АМКР являются исходная СКФ≤45 мл/мин/1,73 м^2, исходный уровень калия более 4,5 ммоль/л, снижение СКФ>30% после начала приема АМКР. Риск гиперкалиемии и нарушения функции почек также повышен у пожилых пациентов и пациентов с сахарным диабетом [53]. Для повышения безопасности лечения необходимо избегать приема пищевых добавок, содержащих калий (например, пищевой соли с добавлением калия), калийсберегающих диуретиков (триамтерена, амилорида), препаратов, содержащих калий, нефротоксических препаратов (нестероидных противовоспалительных средств, триметоприма,

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201475

сульфаметоксазола + триметоприма). У пациентов, принимающих эплеренон, необходимо исключить сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, ритонавир) [7, 13].

При развитии специфических для спиронолактона побочных эффектов (гинекомастия, масталгия, импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла) следует рассмотреть вопрос о переходе на эплеренон [7, 13].

Перед назначением АМКР необходимо оценить функцию почек и уровень калия. С особой осторожностью следует назначать АМКР при уровнях калия сыворотки более 5,0 ммоль/л, креатинина сыворотки более 221 мкмоль/л, СКФ<30 мл/мин/1,73 м^2 [7, 13].

Стартовая доза как для эплеренона, так и для спиронолактона у пациентов с СНнФВ составляет 25 мг/сут, целевая доза – 50 мг/сут. Титрование дозы препарата возможно через 4–8 нед после начала терапии. Контроль уровня калия, креатинина необходим через 1 и 4 нед после начала лечения/повышения дозы препарата, затем через 8 и 12 нед, 6, 9 и 12 мес, далее каждые 4 мес [7, 13].

Если в процессе лечения АМКР уровень калия превышает 5,5 ммоль/л, а уровень креатинина – 221 мкмоль/л или СКФ снижается до уровня менее 30 мл/мин/1,73 м^2, следует уменьшить дозу препарата в 2 раза и тщательно контролировать уровень калия и креатинина [7, 13].

При повышении уровня калия более 6,0 ммоль/л, креатинина более 310 мкмоль/л, снижении СКФ<20 мл/мин/1,73 м^2 препарат следует отменить, а пациента направить на консультацию к нефрологу [7, 13].

В случае возникновения диареи/рвоты или инфекции с лихорадкой, приводящей к интенсивному потоотделению, пациенты должны быть проинформированы о риске обезвоживания и дисбаланса электролитов и обратиться за медицинской помощью [7].

Тщательный отбор пациентов, соблюдение рекомендованного режима дозирования, мониторинг уровня калия и функции почек, а также информирование пациентов о содержании калия в обычных пищевых продуктах позволяют минимизировать риски побочных эффектов и более широко использовать АМКР с дальнейшим снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализаций по поводу ухудшения СН.

Заключение

При лечении пациентов с ХСН важно помнить, что только комплексный подход и назначение всех групп препаратов патогенетической терапии приведут к успеху. АМКР – один из основных компонентов базисной терапии ХСН со сниженной ФВЛЖ и систолической дисфункцией ЛЖ после перенесенного ОИМ. Отсутствие у эплеренона нежелательных побочных эффектов, связанных с блокадой прогестероновых и андрогенных рецепторов, наличие предсказуемого дозозависимого действия и значительная доказательная база ставят его на приоритетные позиции при выборе АМКР для лечения больных с ХСН.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, et al. Iron Deficiency: A New Target for Patients With Heart Failure. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8. DOI:10.3389/fcvm.2021.709872
2. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2476-86. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.074
3. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789-858. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
4. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):242-52. DOI:10.1002/ejhf.483
5. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11. DOI:10.15420/cfr.2016:25:2
6. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet.* 2018;391(10120):572-80. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32520-5
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
8. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):e254-743. DOI:10.1161/CIR.0000000000000950
9. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-17. DOI:10.1093/eurjhf/hft050
10. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):678-85. DOI:10.1016/j.jchf.2018.03.006
11. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-85. DOI:10.1002/ejhf.813
12. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404-13. DOI:10.1093/eurheartj/ehs337
13. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14 [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia.* 2021;61(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628
14. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;8:7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;8:7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
15. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. *Сердечная недостаточность.* 2014;15(2):67-75 [Arutyunov AG, Rylova AK, Arutyunov GP. Registry of hospitalized patients with decompensated circulation ("Pavlov's hospital registr"). Report 2. Clinical significance and prognostic role of some parameters determined during physical and instrumental examination of patients with decompensated circulation. *Russian Heart Failure Journal.* 2014;15(2):67-75 (in Russian)]. DOI:10.18087/rhfj. 2014.2.1934
16. Funder JW. Minireview: Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors: Past, Present, and Future. *Endocrinology.* 2010;151(11):5098-102. DOI:10.1210/en.2010-0465
17. Funder JW. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors in the Cardiovascular System. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(5):393-400. DOI:10.1016/j.pcad.2009.12.003

18. Jaisser F, Farman N. Emerging Roles of the Mineralocorticoid Receptor in Pathology: Toward New Paradigms in Clinical Pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2016;68(1):49-75. DOI:10.1124/pr.115.011106
19. Kjekshus J, Swedberg K. Tolerability of enalapril in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1988;62(2):67A-72A. DOI:10.1016/S0002-9149(88)80088-2
20. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation.* 1990;82(5):1730-6. DOI:10.1161/01.CIR.82.5.1730
21. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol.* 1992;70(4):479-87. DOI:10.1016/0002-9149(92)91194-9
22. Tsuyuki RT, Yusuf S, Rouleau JL, et al. Combination neurohormonal blockade with ACE inhibitors, angiotensin II antagonists and beta-blockers in patients with congestive heart failure: design of the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Can J Cardiol.* 1997;13(12):1166-74.
23. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their Combination in Congestive Heart Failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study: The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation.* 1999;100(10):1056-64. DOI:10.1161/01.CIR.100.10.1056
24. Хроническая сердечная недостаточность, клинические рекомендации Минздрава России, 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1/ Ссылка активна на 11.01.2022 [Khronicheskaia serdechnaia nedostatochnost', klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1/ Accessed: 11.01.2022 (in Russian)].
25. Галявич А.С., Фомин И.В., Гайсин И.Р., и др. Подходы к терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Резолюция онлайн-совета экспертов Приволжского федерального округа. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(S4):4791 [Galyavich AS, Fomin IV, Gaisin IR, et al. Approaches to the therapy of heart failure with reduced ejection fraction. Resolution of an online meeting of the Volga Federal District experts. *Russ J Cardiol.* 2021;26(4S):4791 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4791
26. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772-810. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.022
27. Bhatt DL, Verma S, Braunwald E. The DAPA-HF Trial: A Momentous Victory in the War against Heart Failure. *Cell Metab.* 2019;30(5):847-9. DOI:10.1016/j.cmet.2019.10.008
28. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1397-407. DOI:10.1016/j.jacc.2021.01.044
29. Pieske B, Patel MJ, Westerhout CM, et al. VICTORIA Study Group. Baseline features of the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(12):1596-604. DOI:10.1002/ejhf.1664
30. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-66. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.070
31. Komajda M, Böhm M, Borer JS, et al. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(9):1315-22. DOI:10.1002/ejhf.1234
32. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;396(10244):121-8. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30748-0
33. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17. DOI:10.1056/NEJM199909023411001
34. Pitt B, Roniker B. Eplerenone, a novel selective aldosteron receptor antagonist (SARA): dose-finding study in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:188-9A.
35. Zannad F, McMurray JJ, Drexler H, et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And SurvIval Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail.* 2010;12(6):617-22. DOI:10.1093/eurjhf/hfq049
36. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21. DOI:10.1056/NEJMoa1009492
37. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, et al. EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And SurvIval Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(18):1598-603. DOI:10.1016/j.jacc.2011.11.063
38. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309-21. DOI:10.1056/NEJMoa030207
39. Pitt B, White H, Nicolau J, et al. Eplerenone Reduces Mortality 30 Days After Randomization Following Acute Myocardial Infarction in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):425-31. DOI:10.1016/j.jacc.2005.04.038
40. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации Минздрава России, 2020 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/154_3. Ссылка активна на 11.01.2022 [Ostryi koronarnyi sindrom bez pod'ema segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii, 2020 g. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/154_3. Accessed: 11.01.2022 (in Russian)].
41. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации Минздрава России, 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/154_3/ Ссылка активна на 11.01.2022 [Ostryi koronarnyi sindrom s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossi, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1/ Accessed: 11.01.2022 (in Russian)].
42. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 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. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393
43. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-367. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575
44. Amsterdam E, Wenger N, Brindis R, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of patients with non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *JACC.* 2014;64(24):e139-228. DOI:10.1007/s12350-017-1137-z
45. O'Gara P, Kushner F, Aschein D, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC.* 2013;61(4):e78-140. DOI:10.1161/CIR.0b013e3182742cf6
46. Sica DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Fail Rev.* 2005;10(1):23-9. DOI:10.1007/s10741-005-2345-1
47. Garthwaite SM, McMahon EG. The evolution of aldosterone antagonists. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;217(1-2):27-31. DOI:10.1016/j.mce.2003.10.005
48. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, et al. Eplerenone Versus Spironolactone in Resistant Hypertension: an Efficacy and/or Cost or Just a Men's Issue? *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(3):22. DOI:10.1007/s11906-019-0924-0
49. Margolis J, Gerber RA, Roberts C, Gheorghiade M. Adherence to aldosterone-blocking agents in patients with heart failure. *Am J Ther.* 2010;17(5):446-54. DOI:10.1097/MJT.0b013e3181ea3213
50. Davies JI, Band M, Morris A, Struthers AD. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004;47(10):1687-94. DOI:10.1007/s00125-004-1510-8
51. Vukadinović D, Lavall D, Vukadinović AN, et al. True rate of mineralocorticoid receptor antagonists-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: A meta-analysis. *Am Heart J.* 2017;188:99-108. DOI:10.1016/j.ahj.2017.03.011
52. Tang WH, Parameswaran AC, Maroo AP, et al. Aldosterone receptor antagonists in the medical management of chronic heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(12):1623-30. DOI:10.4065/80.12.1623
53. Pitt B, Rossignol P. The safety of mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) in patients with heart failure. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(5):659-65. DOI:10.1517/14740338.2016.1163335

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.01.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2022

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201474

ОБЗОР

Как нивелировать риск кровотечений на фоне приема антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий?

С.А. Бернс[✉1], О.Л. Барбараш[2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Аннотация
Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее распространенному виду нарушений сердечного ритма, при этом ФП является основным фактором риска развития ишемического инсульта. На протяжении длительного времени к стандарту профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП относятся антагонисты витамина К, в первую очередь варфарин. Еще 5 лет назад в структуре назначения антикоагулянтов (АК) дабигатран, ривароксабан и апиксабан занимали 2-е место, уступая лидерство варфарину. Общеизвестной причиной неадекватного применения АК является опасность развития кровотечения. Известно большое количество валидированных шкал для оценки риска геморрагических осложнений, в частности HAS-BLED, ABC, HEMORR2HAGES, ATRIA, ORBIT, но расчетный высокий риск кровотечений не должен являться единственным и абсолютным ограничением к назначению АК. Несмотря на реально существующий риск развития кровотечений на фоне приема АК у пациентов с ФП, комплексный подход с учетом факторов риска не только тромбоэмболических, но и геморрагических осложнений, с акцентом на имеющиеся сопутствующие заболевания, наличие коморбидности, пожилой возраст и т.д., позволит индивидуально подходить к выбору АК и его дозы, способствуя оптимизации ведения такого рода пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, тромбоэмболические осложнения, кровотечение
Для цитирования: Бернс С.А., Барбараш О.Л. Как нивелировать риск кровотечений на фоне приема антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий? Consilium Medicum. 2022;24(1):36–41. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201474

REVIEW

How to level the risk of bleeding while taking anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation?

Svetlana A. Berns[✉1], Olga L. Barbarash[2]

[1]National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;
[2]Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Abstract
Atrial fibrillation (AF) is one of the most common types of cardiac arrhythmias, while AF is the main risk factor for ischemic stroke. For a long time, vitamin K antagonists, primarily warfarin, have been the standard for the prevention of thromboembolic complications in patients with AF. 5 years ago, dabigatran, rivaroxaban and apixaban occupied the 2nd place in the structure of anticoagulant prescribing (AC), giving way to warfarin. The well-known reason for the inadequate use of AC is the risk of bleeding. There are a large number of validated scales for assessing the risk of hemorrhagic complications, in particular HAS-BLED, ABC, HEMORRHR2HAGES, ATRIA, ORBIT, but the estimated high risk of bleeding should not be the only and absolute limitation to the appointment of AC. Despite the real risk of bleeding on the background of taking AC in patients with AF, an integrated approach taking into account not only the risk factors of the thromboembolic complications, but also hemorrhagic complications, with an emphasis on the existing comorbidities, the presence of comorbidity, old age, etc., will allow an individual approach to the choice of AC and its dose, contributing to the optimization of the management of such kind of patients.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulants, thromboembolic complications, bleeding
For citation: Berns SA, Barbarash OL. How to level the risk of bleeding while taking anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Consilium Medicum. 2022;24(1):36–41. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201474

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее распространенному виду нарушений сердечного ритма, поражая около 3% мужчин и 2% женщин в возрасте от 65 до 69 лет и около 10% взрослых 85 лет и старше [1]. В Соединенных Штатах ФП встречается более чем у 2,7 млн человек [2].

Распространенность ФП увеличивается с возрастом, и хотя скорректированный по возрасту показатель госпитализации по поводу ФП среди взрослых старше 65 лет стабилизировался с 2006 г., он продолжает неуклонно расти среди молодых людей [3]. Метаанализ 19 исследований показал, что около 1% взрослого населения может иметь недиагностированную ФП, хотя распространенность варьирует среди разных групп населения [1].

Кроме того, широко известен факт, что ФП является основным фактором риска (ФР) развития ишемического инсульта (ИИ), повышая его в 5 раз. На долю ФП приходится от 14 до 24% всех случаев ИИ [1]. Пациент с постоянной

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Бернс Светлана Александровна** – д-р мед. наук, проф., проф. ФГБУ НМИЦ ТПМ. E-mail: svberns@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1002-1895

Барбараш Ольга Леонидовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: olb61@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4642-3610

✉**Svetlana A. Berns** – D. Sci. (Med.), Prof., National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: svberns@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1002-1895

Olga L. Barbarash – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases. E-mail: olb61@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4642-3610

формой ФП имеет наиболее высокий риск острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), но даже пароксизмальная форма ФП, на долю которой приходится 25% всех случаев, увеличивает частоту ИИ. Примерно у 20% пациентов, перенесших ОНМК, впервые диагностируется ФП именно во время инсульта или вскоре после него [4].

Как и большинство кардиоваскулярных патологий, ФП развивается чаще у мужчин, чем у женщин. К 2060-му году в странах Европейского союза в целом ожидается двукратное увеличение числа пациентов с данной патологией. Полагают, что ФП будет развиваться у каждого 4-го человека старше 40 лет [5]. К 2050-му году ожидается, что до 5% населения в мире будет в возрасте старше 80 лет, поэтому профилактика ОНМК у этой категории пациентов с ФП имеет большое значение, поскольку риск ИИ существенно увеличивается с возрастом [6].

Общеизвестно, что наличие ФП у пациента ассоциируется с повышенным риском развития ИИ, характеризующегося тяжелым течением и высокой частотой инвалидизации, но, кроме этого, отмечается и двукратное увеличение риска смерти вне зависимости от наличия других ФР [7, 8].

В первую очередь основное преимущество пероральных антикоагулянтов (АК), по данным рандомизированных клинических исследований, продемонстрировано у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений (ТЭО): CHA2DS2-VASc≥2 баллов у мужчин и CHA2DS2-VASc≥3 баллов у женщин [7].

На протяжении длительного времени (более двух десятилетий) к стандарту профилактики ИИ у пациентов с ФП относятся антагонисты витамина К (АВК), в первую очередь варфарин. Безусловно, применение варфарина сопряжено с определенными сложностями, несмотря на снижение риска развития ТЭО при ФП на 64% в случае его приема. Существенный и хорошо известный минус варфарина – необходимость индивидуального подбора дозы на фоне постоянного мониторинга антикоагулянтной активности по показателю международного нормализованного отношения (МНО). Причем важно не только поддержание МНО в целевом диапазоне 2,0–3,0 у всех (в том числе у пожилых) пациентов, но и время пребывания значений МНО в терапевтическом диапазоне ≥65%. Следует отметить, что принятые ранее значения МНО 1,6–2,2 для пожилых пациентов в настоящее время считаются неоправданно низкими в связи с двукратным увеличением риска ИИ. За пределами узкого терапевтического диапазона эффективность профилактики ТЭО снижается либо повышается риск развития кровотечений, включая внутричерепные. Так, время терапевтического диапазона для варфарина, по данным исследования ROCKET AF, составило от 55 до 66% [9]. В целом всем пациентам, получающим терапию АВК, рекомендован контроль МНО не реже 12 раз в год [10–12].

Для оценки вероятности поддержания МНО в целевом диапазоне предложена шкала SAMeT2R2 [13]. Если, согласно данной шкале, будет получено 2 балла и более, то контроль МНО скорее всего будет неуспешен, и препаратами выбора будут являться прямые оральные антикоагулянты (ПОАК).

Следует отметить, что еще 5 лет назад в структуре назначения АК дабигатран, ривароксабан и апиксабан, относящиеся к ПОАК, занимали 2-е место, уступая лидерство варфарину.

Российские рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» (2011 г.) допускали назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) в случае отказа пациента от приема АК, хотя доказательства преимущества такой схемы терапии с целью профилактики ОНМК при ФП и на тот момент были очень ограниченны [14]. Кроме того, двойная антиагрегантная терапия увеличивает риск геморрагических осложнений [8], поэтому, согласно рекомендациям 2016 г., антиагрегантная терапия не рекомендуется для профилактики ТЭО у пациентов с ФП из группы высокого риска. Рутинное сочетание АК с дезагрегантами также повышает риск кровотечений, вследствие чего не рекомендовано пациентам при отсутствии дополнительных показаний [15].

Справедливости ради следует отметить, что основной причиной неадекватного назначения АК при ФП остается настороженность, как со стороны врачей, так и пациентов, связанная с высоким риском геморрагических осложнений [16].

В регистре ORBIT AF (2014 г.) проведен анализ причин неназначения АК, причем среди таковых ведущую роль занимали предпочтение врача (47,7%) и отказ пациента (21,1%) [17].

Крайне неблагоприятная ситуация, связанная с антикоагулянтной терапией (АКТ) при ФП (2020 г.), наблюдается в странах Азии, где 41,8% пациентов в возрасте 65–74 лет и 45,9% пациентов 85 лет и старше не получали адекватной антитромботической терапии [18]. К сожалению, и в России отмечаются определенные проблемы при назначении АК. Так, по данным когортного исследования (2020 г.), проведенного среди больных с ФП, обратившихся к кардиологам в городе Санкт-Петербурге, АКТ (при наличии показаний) не была назначена 25,7% пациентов, и, что имеет особое значение, 13,4% больных, перенесших ОНМК или транзиторную ишемическую атаку, также не получали АК [19].

Исследование, проведенное в 2018 г. в США, демонстрирует, что диагноз ФП не был установлен у 18% людей с этой аритмией. При этом особое значение имеет тот факт, что у 56% из них число баллов по шкале CHA2DS2-VASc составило >2, т.е. большинство пациентов имели высокий риск инсульта и, следовательно, показания для АКТ [20].

Всем пациентам перед назначением антитромботической терапии в первую очередь следует провести обследование, направленное на выявление потенциальных источников кровотечений, и скорректировать модифицируемые ФР, а при наличии немодифицируемых ФР (табл. 1), выбрать АК, максимально подходящий пациенту в соответствии с его клиническими характеристиками (сопутствующие заболевания, риск ОНМК и т.д.). Таким образом, в идеале следует проводить оценку индивидуального риска кровотечений у пациента с ФП до принятия решения о назначении АКТ [21–24].

Известно достаточно большое количество валидированных шкал для оценки риска геморрагических осложнений, в частности HAS-BLED, ABC [25], HEMORR2HAGES, ATRIA, ORBIT [26]. Традиционно наибольшее распространение имеет шкала HAS-BLED [7]. Сумма ≥3 балла по шкале HAS-BLED указывает на высокий риск кровотечений.

Тем не менее расчетный высокий риск кровотечений не должен являться единственным и абсолютным ограничением к назначению АК. До назначения АК рекомендовано провести тщательное обследование пациента, направленное на исключение анемии, нарушение функции печени [24] и почек (определение уровня креатинина крови с расчетом клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта для исключения хронической болезни почек – ХБП), а также выявление потенциальных источников кровотечений. Всем пациентам перед назначением пероральных АК рекомендовано также определение гемоглобина, гематокрита, количества тромбоцитов [7]. В нестандартных ситуациях решение о назначении АК должно приниматься коллегиально экспертами разных специальностей [22, 24].

Как уже упоминалось, риск кровотечения, оцениваемый по шкале HAS-BLED, сам по себе не является абсолютной причиной для отказа от АК у пациентов с ФП и риском инсульта или для снижения дозы ПОАК. Точно так же слабость, снижение когнитивных способностей и риск падений у пожилых пациентов, как правило, не должны быть причиной отказа от назначения АК [7].

 https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201474

Таблица 1. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений у больных с ФП, получающих АК

Модифицируемые факторы риска
Артериальная гипертония (особенно если САД>160 мм рт. ст.)
Лабильное МНО или время пребывания МНО в целевом диапазоне <60% (для принимающих АВК)
Сопутствующий прием препаратов, повышающих риск кровотечения (ингибиторы активации тромбоцитов или НПВП)
Злоупотребление алкоголем (≥8 порций в неделю)*
Частично модифицируемые факторы риска
Анемия
Нарушенная функция почек
Нарушенная функция печени
Снижение числа тромбоцитов или нарушение их функции
Немодифицируемые факторы риска
Возраст более 65 лет (≥75 лет**)
Большое кровотечение в анамнезе
Инсульт в анамнезе
Почечная патология, требующая диализа, либо трансплантация почки
Цирроз печени
Злокачественное новообразование
Генетические факторы
Биомаркеры – факторы риска кровотечений
Высокочувствительный тропонин
Фактор роста и дифференцировки 15
Уровень креатинина сыворотки/расчетное значение клиренса креатинина

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.
*Для расчета количества единиц алкоголя в конкретном напитке нужно умножить объем напитка в литрах на его крепость, а затем умножить полученный результат на удельный вес алкоголя, т.е. на 0,789 (соотношение между плотностью алкоголя и плотностью воды).
**>65 лет по шкале HAS-BLED, ≥75 лет по шкалам ATRIA, HEMORR2HAGES, ORBIT.

В целом следует отметить, что пожилые люди с наличием ФП относятся к совершенно особой группе пациентов, поскольку, с одной стороны, именно этой категории лиц реже назначаются АК, с другой стороны, известно о достаточно большой распространенности бессимптомных форм ФП у пациентов старших возрастных групп. Так, в шведском популяционном скрининговом регистре STROKESTOP (2015 г.) среди лиц в возрасте 75–76 лет общая распространенность ФП составила 12,3% [27]. Причем лица с ФП старше 75 лет – достаточно уязвимая и обширная группа пациентов, которым уже только в силу возраста при наличии ФП обязательно рекомендован прием АК.

Следует отметить, что при приеме ПОАК не замечено влияния возраста на частоту возникновения экстракраниальных кровотечений. Напротив, на фоне приема апиксабана и эдоксабана серьезные внутричерепные кровотечения встречались реже у пациентов старшей возрастной группы. Исследование ELDERCARE-AF представляет собой единственное плацебо-контролируемое исследование по изучению ПОАК (изучались нестандартные низкие дозы эдоксабана 15 мг) у пожилых пациентов с ФП. Исследование проведено в Японии, в котором участвовали исключительно японцы. Использование эдоксабана в дозе 15 мг 1 раз в сутки привело к снижению абсолютного риска инсульта на 4,4% в год (p<0,001), однако частота сильных кровотечений увеличилась на 1,5%. В настоящее время неясно, можно ли применить эти данные к остальным этническим группам. В случае подтверждения приведенных данных у представителей других национальностей такая стратегия могла бы стать альтернативой для пожилых пациентов, которым необходимо принимать полные дозы ПОАК [6].

В исследовании ARISTOTLE пациенты с падением в анамнезе были старше и чаще страдали деменцией и цереброваскулярными заболеваниями. У данной категории пациентов был повышенный риск кровотечения и внутричерепного кровоизлияния, однако безопасность и эффективность апиксабана по сравнению с варфарином не зависели от статуса падения. Это также отражено в наблюдениях, указывающих на лучшие результаты при приеме ПОАК по сравнению с АВК у пациентов с высоким риском падения. Однако следует проявлять осторожность, принимая во внимание возможность развития более отсроченных внутричерепных кровотечений у пациентов с падением в анамнезе на фоне приема ПОАК. Таким образом, падение само по себе не является противопоказанием к применению ПОАК [28, 29].

Одним из ФР развития деменции является и сама ФП. Использование оральных АК может быть связано с уменьшением вероятности развития деменции при использовании как АВК, так и ПОАК. Деменция в самом деле требует особого внимания с точки зрения соблюдения режима лечения и безопасности при применении АК. Существует потребность в постоянной оценке когнитивных функций у пожилых пациентов с ФП, принимающих АК, учете и приеме во внимание способности пациентов с когнитивными нарушениями придерживаться рекомендованного режима антикоагуляции.

За период с октября 2010 по сентябрь 2015 г. в реальной клинической практике на 448 944 пациентах старше 65 лет проведено ретроспективное когортное исследование, инициированное Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, «Сравнительная эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов (старше 65 лет) с неклапанной ФП, принимавших варфарин и стандартную дозу ПОАК» [30]. Пациенты в этом исследовании принимали варфарин, дабигатран, ривароксабан и апиксабан. В ходе анализа результатов продемонстрировано, что на долю большого желудочно-кишечного кровотечения приходилось 82% всех случаев внечерепных кровотечений, его риск был повышен при применении дабигатрана и ривароксабана и снижался при применении апиксабана по сравнению с варфарином.

У пациентов с повышенным риском развития кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препаратом выбора среди ПОАК можно считать апиксабан, на фоне применения которого кровотечения происходят с такой же частотой, как и при использовании варфарина. Что касается дабигатрана и ривароксабана, эти препараты повышают риск геморрагических осложнений со стороны ЖКТ, но по-разному. При использовании дабигатрана достоверно чаще, чем на фоне приема варфарина, возникают кровотечения из нижних отделов ЖКТ, т.е. в основном геморроидальные. Частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ при применении дабигатрана и варфарина в исследовании RE-LY была сопоставимой [31].

На фоне применения ривароксабана наблюдалась обратная картина: одинаковое число кровотечений по сравнению с варфарином из нижних отделов ЖКТ и достоверно большее – из верхних отделов. С точки зрения клинициста кровотечения из желудка и двенадцатиперстной кишки могут долгое время протекать латентно на фоне продолжающегося приема ривароксабана в отличие от геморроидальных кровотечений. Поэтому с позиции безопасности со стороны ЖКТ все ПОАК возможно расположить следующим образом: варфарин = апиксабан, далее – дабигатран, на последнем месте ривароксабан [32, 33].

У пожилых пациентов на основании уже существующих рекомендаций по лекарственной терапии предложена градация всех препаратов на 4 класса в зависимости от пригодности их использования. Эта концепция применения лекарственных препаратов у пожилых пациентов была названа система FORTA (Fit for the Aged).

Класс А (A-bsolutely) – обязательные (рекомендуемые) препараты, для которых отмечено четкое преимущество при определении соотношения эффективность/безопасность.

Класс B (B-eneficial) – препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности.

Класс C (C-areful) – препараты с сомнительным профилем эффективности/безопасности, их следует избегать или исключать из листа назначения при наличии слишком большого числа лекарств из-за отсутствия преимуществ или возможных побочных эффектов; рекомендовано рассмотреть/находить альтернативу.

Класс D (D-on't) – препараты, назначения которых следует избегать у пожилых, в первую очередь исключать из листа назначений, рассмотреть/находить альтернативу.

Ни один лекарственный препарат не был отнесен к классу А в 2015 г. При этом междисциплинарная рабочая группа экспертов, используя структурированный литературный поиск и анализ, при помощи консенсусного метода Дельфи оценила возможность применения пероральных АК для долгосрочного лечения при ФП у пожилых людей в отношении эффективности, переносимости и безопасности. Единственный из ПОАК апиксабан был отнесен к классу А. В 2019 г. проведен пересмотр концепции FORTA с использованием результатов новых исследований, при этом распределение АК по классам было подтверждено, а апиксабан также сохранил свой класс А, остальные же ПОАК отнесены к классу В (имеющие доказательства эффективности, но имеющие ограничения при оценке эффективности и безопасности) [34].

Кроме того, в случае развития кровотечения у пациентов, принимающих ПОАК, рекомендовано выяснить время приема последней дозы препарата [24, 35]. Проведение лабораторных тестов, характеризующих антикоагулянтную активность ПОАК, целесообразно в том случае, если развилось тяжелое кровотечение и обсуждается введение препаратов, нейтрализующих действие ПОАК.

Достижение контроля коморбидных заболеваний и коррекция модифицируемых ФР улучшает прогноз у пациентов с ФП и снижает риск как ТЭО, так и кровотечений. К контрольным показателям здоровья относятся снижение веса, отказ от алкоголя, стойкое поддержание целевых значений артериального давления, стойкая компенсация хронической сердечной недостаточности, достижение целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца, контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом и т.д. [8, 36, 37].

К факторам высокого риска кровотечений относят внутричерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другую внутричерепную патологию, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемию, печеночную недостаточность, геморрагический диатез, коагулопатии, старческий возраст (особенно в сочетании с другими проявлениями старческой астении), ХБП, требующую диализа. По сравнению с пациентами с наличием только ФП или ХБП у пациентов с их сочетанием имеется повышенный риск инсульта и смертности из-за чрезмерного риска развития как ТЭО, так и тяжелых кровотечений, что делает стратификацию риска и лечение сложными задачами.

Таким образом, несмотря на реально существующий риск развития кровотечений на фоне приема АК у пациентов с ФП, комплексный подход с учетом ФР не только ИИ и ТЭО, но и геморрагических осложнений, с акцентом на имеющиеся сопутствующие заболевания, наличие коморбидности, пожилой возраст и т.д., позволит индивидуально подходить к выбору АК и его дозы, способствуя оптимизации ведения такого рода пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Пфайзер». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This article was supported by Pfizer. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Литература/References

1. Jonas DE, Kahwati LC, Yun JY, et al. Screening for Atrial Fibrillation With Electrocardiography: An Evidence Review for the US Preventive Services Task Force: Evidence Synthesis No. 164. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2018. AHRQ publication 17-05236-EF-1.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Atrial fibrillation fact sheet. CDC website. Available at: https://www.cdc.gov/dhdsp/data_statistics/fact_sheets/fs_atrial_fibrillation.htm. Updated August 22, 2017. Accessed: 21.06.2018.
3. Kato E, Ngo-Metzger Q, Fingar KR, et al. Statistical Brief 236: Inpatient Stays Involving Atrial Fibrillation, 1998–2014. Healthcare Cost and Utilization Project website. Available at: https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb236-Atrial-Fibrillation-Hospital-Stays-Trends.jsp. Published February 2018. Accessed: 21.06.2018.
4. Screening for Atrial Fibrillation With Electrocardiography US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. US Preventive Services Task Force Article Information. *JAMA.* 2018;320(5):478-84. DOI:10.1001/jama.2018.10321
5. Morillo CA, Banerjee A, Perel P, et al. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14(3):195-203. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011
6. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612-76. DOI:10.1093/europace/euab065
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210
8. Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. Анализ антитромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование). *Рациональная фармакотерапия.* 2014;10(2):174-8 [Petrov VI, Shatalova OV, Maslakov AS. Analysis of antithrombotic therapy in patients with permanent atrial fibrillation (pharmacoepidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(2):174-8 (in Russian)].
9. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e000067. DOI:10.1161/JAHA.112.000067
10. Vestergaard AS, Skjøth F, Larsen TB, et al. The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-regression analysis. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188482. DOI:10.1371/journal.pone.0188482
11. Liu S, Li X, Shi Q, et al. Outcomes associated with warfarin time in therapeutic range among US veterans with nonvalvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(3):415-21. DOI:10.1080/03007995.2017.1384370
12. Liu S, Singer A, McAlister FA, et al. Quality of warfarin management in primary care: Determining the stability of international normalized ratios using a nationally representative prospective cohort. *Can Fam Physician.* 2019;65:416-25.
13. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control amongst atrial fibrillation patients on warfarin: the SAMe-TT2R2 score. *Chest.* 2013;144(5):1555-63. DOI:10.1378/chest.13-0054
14. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации. 2011. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011;7(4):5-80 [Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Russian guidelines. 2011. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(4):5-80 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2011-7-4

15. Sindet-Pedersen C, Lamberts M, Staerk L, et al. Combining Oral Anticoagulants With Platelet Inhibitors in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1790-800. DOI:10.1016/j.jacc.2018.07.054
16. Гайсенок О.В., Леонов А.С. Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: данные когортного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(4):376-79 [Gaisenok OV, Leonov AS. The use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: cohort study data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):376-79 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-4-376-379
17. O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, et al. Reasons for Warfarin Discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014;68(4):487-94. DOI:10.1016/j.ahj.2014.07.002
18. Mazurek M, Halperin JL, Huisman MV, et al. Antithrombotic treatment for newly diagnosed atrial fibrillation in relation to patient age the GLORIA_AF registry programme. *Europace*. 2020;22(1):47-57. DOI:10.1093/europace/euz278
19. Ионин В.А., Барашкова Е.И., Филатова А.Г., и др. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоэмболических осложнений. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(2):192-201 [Ionin VA, Barashkova EI, Filatova AG, et al. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2020;26(2):192-201 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201
20. Turakhia MP, Shafrin J, Bognar K, et al. Estimated prevalence of undiagnosed atrial fibrillation in the United States. *PLoS One*. 2018;13:e0195088. DOI:10.1371/journal.pone.0195088
21. Петров В.И., Шаталова О.В., Герасименко А.С., Горбатенко В.С. Сравнительный анализ антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(1):49-53 [Petrov VI, Shatalova OV, Gerasimenko AS, Gorbatenko VS. Comparative Analysis of Antithrombotic Therapy in In-Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):49-53 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-49-53
22. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, et al. ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387:2302-11. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00741-8
23. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(23):2199-204. DOI:10.1016/j.jacc.2013.08.1623
24. Панченко Е.П. Антитромботическая терапия в кардиологии. М.: Ремедиум, 2019 [Panchenko EP. Antitromboticheskaia terapiia v kardiologii. Moscow: Remedium, 2019 (in Russian)].
25. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. ARISTOTLE and RE-LY Investigators The Novel BiomarkerBased ABC (Age, Biomarkers, Clinical History)-Bleeding Risk Score for Patients 140 With Atrial Fibrillation: A Derivation and Validation Study. *Lancet*. 2016;387(10035):2302-11. DOI:10.1016/S0140- 6736(16)00741-8
26. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT Bleeding Score: A Simple Bedside Score to Assess Bleeding Risk in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3258-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehv476
27. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131(25):2176-84. DOI:10.1161/CIRCULATIONANA.114.014343
28. McMurray JJV, Ezekowitz JA, Lewis BS, et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):451-60. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000143
29. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other ThromboemboLic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010;159(3):331-9. DOI:10.1016/j.ahj.2009.07.035
30. Graham DJ, Baro E, Zhang R, et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(5):596-604.e11. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.12.023
31. Ferreira J, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(9):1053-61. DOI:10.1093/eurjhf/hft111
32. Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2141-7. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.549
33. Miller CS, Dorreen A, Martel M, et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11):1674-83. DOI:10.1016/j.cgh.2017.04.031
34. Wehling M, Collins R, Gil VM, et al. Appropriateness of Oral Anticoagulants for the Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older People: Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging*. 2017;34(7):499-507. DOI:10.1007/s40266-017-0466-6
35. Pollack CV. Coagulation assessment with the new generation of oral anticoagulants. *Emerg Med J*. 2016;33:423-30. DOI:10.1136/emermed-2015-204891
36. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic reviewand metaanalysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;203:660-6.
37. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implicationsfor the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2222-31. DOI:10.1016/j.jacc.2014.09.028

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.01.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2022

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201439

ОБЗОР

Экстракт конского каштана. Update-2022

В.Ю. Богачев✉, Б.В. Болдин, П.Ю. Туркин

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

Аннотация
Каштан конский обыкновенный известен как венотонизирующее средство растительного происхождения. Основным его действующим веществом является эсцин. Он обладает противоотечным, противовоспалительным и венотонизирующим свойствами. Лекарственное средство с эсцином применяют при хроническом заболевании вен, геморроидальной болезни и посттравматическом отеке. Фармакологические свойства экстракта конского каштана позволяют включать препараты на его основе в программу реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Ключевые слова: аэсцин, эсцин, экстракт конского каштана, COVID-19
Для цитирования: Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю. Экстракт конского каштана. Update-2022. Consilium Medicum. 2022;24(1):42–48. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201439

REVIEW

Horse Chestnut Extract. Update-2022

Vadim Yu. Bogachev✉, Boris V. Boldin, Pavel Yu. Turkin

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract
Horse chestnut is known as a venotonizing agent of plant origin. The main active ingredient of chestnut common extract is aescin. It has anti-edema, anti-inflammatory and venotonizing properties. The aescin medicinal agent should be used for chronic vein disease, hemorrhoidal disease and post-traumatic edema. The pharmacological properties of chestnut horse extract allow the inclusion of medications based on it in the rehabilitation program of patients who have suffered a new coronavirus infection (COVID-19).

Keywords: aescin, ascin, horse chestnut extract, COVID-19
For citation: Bogachev VYu, Boldin BV, Turkin PYu. Horse Chestnut Extract. Update-2022. Consilium Medicum. 2022;24(1):42–48. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201439

Введение

Конский каштан обыкновенный (лат. *Aesculus hippocastanum*) в диком виде произрастает на небольшой территории в горах на Балканах, горных районах Ирана и предгорьях Гималаев. Широко культивируется в зонах умеренного климата во многих районах европейской части России. Название «конский каштан» связывают со схожестью цвета скорлупы плодов с обыкновенным каштаном или формой листовых рубцов, остающихся на побегах после листопада и напоминающих по форме лошадиную подкову.

Еще одна версия происхождения названия говорит о том, что семена растения были использованы в качестве корма для лошадей, а также как средство от лошадиного кашля. С декоративной и экологической целью конский каштан выращивают в парках, садах и вдоль улиц больших городов. В медицинских целях используют наземные части специально высаженных молодых растений и наиболее часто – семена, которые в обиходной речи называют конскими каштанами или просто каштанами. Именно из семян конского каштана (лат. *Semen Hippocastani*) получают водно-спиртовой экстракт, который применяют в различных медицинских целях. В многочисленных сообщениях, датируемых началом XVIII в., отмечают жаропонижающее, противоотечное и противогеморроидальное свойства водно-спиртового экстракта конского каштана [1].

Активные компоненты экстракта семян конского каштана

Основное действующее вещество экстракта конского каштана эсцин, обладающее противоотечными, противовоспалительными и венотонизирующими свойствами, было обнаружено в 1953 г. В 1960 г. Lorenz и соавт. провели более детальное исследование компонентов экстракта конского каштана, обнаружив в нем смесь сапогенинов [2], которые были идентифицированы как протоэсцигенин и баррингтогенол. Также была выделена отдельная фракция, получившая название «эсцин», состоящая из двух кристаллизующихся веществ – аэсцина (гемолитический) и просапогенина (негемолитический). Наряду с ними в экстракте семян конского каштана в большом количестве присутствуют другие фармакологически активные вещества, такие как биофлавоноиды (кверцетин, кэмпферол и их дигликозильные производные), антиоксиданты (проантоцианидин A_2), а также кумарины (эскулин, фраксин) [3, 4].

Вместе с тем основные терапевтические эффекты экстракта конского каштана (противоотечный, антиэкссудативный,

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Богачев Вадим Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской хирургии №2 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vadim.bogachev63@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3940-0787

Болдин Борис Валентинович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской хирургии №2 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-4488-9123

Туркин Павел Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской хирургии №2 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6262-4770

✉**Vadim Yu. Bogachev** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vadim.bogachev63@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3940-0787

Boris V. Boldin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-4488-9123

Pavel Yu. Turkin – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-6262-4770

ангиопротективный) в большей степени обусловлены аэсцином (син. «эсцин»). Аэсцин представляет собой природную смесь тритерпеновых сапонинов и имеет две изоформы (α и β), которые различаются по температуре плавления, углу вращения плоскости поляризации, гемолитическому индексу и растворимости в воде. При этом именно β-аэсцин обладает актуальными фармакологическими свойствами [5]. Необработанный эсцин – это 2,5% водно-спиртовой экстракт из очищенного гомогенизированного концентрата семян конского каштана с последующей очисткой и получением кристаллизованного эсцина [6].

Кристаллизованный эсцин плохо растворим в воде, и потому его биодоступность в желудочно-кишечном тракте крайне низкая. Между тем специальные технологии позволяют модифицировать кристаллизованный эсцин, сделав его более гидрофильным и подходящим для приема per os [7, 8]. Следует подчеркнуть, что при пероральном назначении в составе водно-спиртового экстракта эсцин демонстрирует лучшую биодоступность с достижением максимальной концентрации в плазме уже через 4 ч, в то время как для таблетированных форм требуется 12–16 ч. Высокая скорость всасывания в желудочно-кишечном тракте определяется большой площадью контакта со слизистыми оболочками и хорошим проникновением через биологические мембраны водно-спиртового экстракта конского каштана. Активные компоненты последнего начинают поступать в системный кровоток уже в полости рта [9–12].

Фармакология Эскузана

В Российской Федерации зарегистрирован комбинированный препарат Эскузан®, включающий в свой состав очищенный водно-спиртовой экстракт семян конского каштана и тиамина гидрохлорид – витамин B_1.

Очищенный экстракт семян конского каштана содержит смесь фармакологически активных веществ – сапонинов, биофлавоноидов, антиоксидантов и кумаринов. Сапонины, в частности β-аэсцин, обусловливают основной флебопротективный эффект препарата, который потенцируют другие биофлавоноиды – кверцетин, кэмпферол и их производные. В качестве антигипоксанта выступает проантоцианидин A_2, а кумарины (эскулин, фраксин) оказывают умеренное гипокоагулирующее действие [13, 14].

Еще одним компонентом, входящим в состав Эскузана, является тиамина гидрохлорид (витамин B_1). Суточная потребность взрослого человека в тиамине составляет 1,5–2 мг, но может меняться в зависимости от разных факторов. Следует отметить, что тиамин быстро разрушается при нагревании, поэтому при приготовлении блюд из продуктов, содержащих витамин B_1, большая часть его полезных свойств теряется. Тиамин играет важную роль в углеводном, белковом и жировом обмене, а также в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах. Витамин B_1 защищает мембраны клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления, замедляет процессы старения, поддерживает тонус гладких мышц сосудистой стенки и кардиомиоцитов. Дефицит витамина B_1 проявляется повышенной утомляемостью, слабостью и болью в икроножных мышцах, а также склонностью к периферическим отекам [15–17].

Благодаря своему комбинированному составу препарат оказывает комплексное противоотечное, противовоспалительное и флеботонизирующее действие, реализующееся через различные молекулярно-клеточные механизмы, часть из которых уже хорошо изучена. В частности, повышение тонуса и сократительной активности венозной стенки связывают с улучшением избирательной проницаемости медленных кальциевых каналов миоцитов, что в качестве клинического исхода выражается в уменьшении выраженности веноспецифических симптомов и отека [18–20]. Дополнительное противоотечное действие Эскузана ассоциировано со стабилизацией сосудистой стенки и подавлением эндотелиальной дисфункции. Последняя возникает в результате гипоксии эндотелия на фоне венозного стаза. Гипоксию эндотелия в настоящее время рассматривают в качестве одного из ключевых патогенетических механизмов развития и прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы вообще и хронических заболеваний вен в частности.

Гипоксия венозного эндотелия приводит к ухудшению митохондриального дыхания со снижением продукции аденозинтрифосфата (АТФ) – универсального источника энергии для различных биохимических процессов внутри клетки. Дефицит АТФ переориентирует внутриклеточный метаболизм на гипоксический путь, в результате чего высвобождаются простагландины и тромбоцит-активирующий фактор [21–24].

В ответ на хроническую гипоксию эндотелий экспрессирует молекулы клеточной адгезии, приводящие к активации нейтрофилов и макрофагов, которые становятся дополнительными факторами повреждения стенки венозных капилляров с усилением интерстициального отека. Биологически активные вещества (и прежде всего аэсцин), входящие в состав лекарственного средства, препятствуют развитию внутриклеточной гипоксии, поддерживают физиологические уровни АТФ и фосфолипазы A_2, ответственной за высвобождение провоспалительных мессенджеров, а также препятствуют активации и адгезии нейтрофилов, защищая стенку венозных капилляров от лейкоцитарной агрессии и нормализуя ее проницаемость [25].

Таким образом, Эскузан оказывает 3 основных фармакологических воздействия: противоотечное, противовоспалительное и венотонизирующее. Все они реализуются через базовый молекулярный механизм, идентифицированный как избирательная проницаемость клеточных мембран, обеспечивающая более высокую чувствительность кальциевых каналов к ионам кальция, что, в свою очередь, приводит к повышению венозного и артериального тонуса. Это сенсибилизирующие влияние на ионы и другие молекулы способствует усилению сократительной активности венозной стенки и, как следствие, уменьшению отека.

Противоотечный, противовоспалительный и венотонизирующий эффекты экстракта конского каштана

Сосудистое веноспецифическое воспаление может быть представлено в виде каскада патологических реакций, триггером которого выступает критическое снижение содержания АТФ в эндотелиальных клетках. В частности, такой механизм реализуется при флебостазе, вызванном хроническими заболеваниями вен. Снижение энергетического потенциала эндотелиоцитов приводит к росту концентрации внутриклеточного кальция и синтезу медиаторов воспаления, таких как простагландины и тромбоцит-активирующий фактор. Это, в свою очередь, приводит к мобилизации, активации и эндотелиальной адгезии лейкоцитов. Развертывающееся воспаление сосудистой стенки сопровождается синтезом интерлейкинов, гистамина, серотонина и других биологически активных веществ. Гистамин увеличивает проницаемость сосудов микроциркуляторного русла с развитием отека. Кроме того, провоспалительные цитокины выступают в качестве альгогенов, раздражающих болевые С-ноцицепторы, и вызывают широкий спектр специфических для хронических заболеваний вен (ХЗВ) жалоб, таких как боль, чувство тяжести, ощущение жара и др.

Наряду с этим активируется синтез эластазы и гиалуронидазы – ферментов, разрушающих эндотелий и соединительнотканный матрикс венозной стенки, что усугубляет отек и стимулирует воспаление паравазальных тканей [26].

В многочисленных экспериментальных работах было доказано, что аэсцин подавляет синтез медиаторов воспаления

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201439

и сдвигает метаболизм протеогликанов в сторону синтеза, тем самым стабилизируя стенку капилляров, предотвращая экстравазацию жидкой части плазмы и отек [27, 28]. Противоотечный эффект экстракта конского каштана описан во многих рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях (РКИ).

О противовоспалительных эффектах экстракта семян конского каштана известно давно. Так, описано успешное применение спиртовой настойки плодов и коры *A. hippocastanum* в качестве антипиретического и анальгетического средства. Аэсцин вызывал инволюцию экспериментальной воспалительной гранулемы и дозозависимо снижал число лейкоцитов в экссудате из трофической язвы, т.е. подавлял клеточную фазу воспаления. Это положение подтверждает ингибирование синтеза провоспалительных медиаторов, ведущих к активации лейкоцитов и их трансэндотелиальной миграции на фоне применения аэсцина [29].

Аэсцин повышает и пролонгирует чувствительность изолированных варикозных вен, а также их сократимость в присутствии норадреналина. При этом увеличение контрактильной способности венозной стенки на 10–20% наблюдалось при низких концентрациях аэсцина, которых можно легко и безопасно достигнуть при пероральном назначении экстракта семян конского каштана [30].

Безопасность экстракта конского каштана

Метаанализ РКИ продемонстрировал хорошую переносимость пероральных форм экстракта конского каштана с отсутствием тяжелых нежелательных явлений. Частота нежелательных явлений составила 14,4% у пациентов, принимавших препарат, и 12,4% наблюдений в группе плацебо. Как правило, это были гастроинтестинальные расстройства (запоры, диарея, тошнота и рвота), головная боль, головокружение, зуд, повышенная утомляемость.

Опубликованные ранее единичные сообщения о развитии тяжелых токсико-аллергических реакций касались кустарного получения экстракта конского каштана, в состав которого входило токсичное вещество эскулозид.

Длительный прием экстракта конского каштана не оказывает негативных влияний на репродуктивную функцию и фертильность у мужчин и женщин, а также не провоцирует каких-либо неблагоприятных эффектов у потомства [31, 32].

Экстракт конского каштана и хронические заболевания вен

ХЗВ нижних конечностей и вызываемые ими жалобы служат наиболее частым показанием к назначению экстракта конского каштана, эффективность которого базируется на описанных выше венотонизирующем, противовоспалительном, капилляропротективном и противоотечном механизмах действия.

Устранение основных проявлений ХЗВ, таких как чувство тяжести, боль, снижение толерантности к статическим нагрузкам, жар и зуд, судороги, ощущение отека и собственно отек, при использовании экстракта конского каштана было продемонстрировано в 10 плацебо-контролируемых РКИ, включенных в Кокрановский систематический обзор [33].

Дизайн проведенных исследований позволил оценить эффективность экстракта конского каштана по критерию NNT (number needed to treat – показатель, отражающий число пациентов, которых необходимо пролечить для получения положительного результата в одном случае) в отношении наиболее частых жалоб пациентов с ХЗВ. Для болевого синдрома NNT составил 5,1, при кожном зуде – 6,1, а в отношении терапии хронического венозного отека – 4,0 [34]. Иными словами, по показателю NNT экстракт конского каштана входит в пятерку наиболее эффективных флеботропных препаратов.

В сравнительном РКИ по оценке эффективности эсцина, гидроксиэтилрутозида и микронизированной очищенной флавоноидной фракции – препаратов, наиболее часто использующихся при лечении ХЗВ, не было обнаружено существенных терапевтических различий. В то же время частота нежелательных явлений была несколько ниже у пациентов, получавших экстракт конского каштана [35]. Известны еще 4 сравнительных РКИ по изучению эффективности гидроксиэтилрутозида в суточной дозе от 500 до 2000 мг и аэсцина (50–75 мг 2 раза в сутки). В обеих группах пациентов были достигнуты хорошие клинические результаты без значимых статистических различий, но при очевидно более высокой безопасности аэсцина [36].

Актуальный регламент назначения экстракта конского каштана был изучен в нескольких клинических исследованиях. Так, использование 40 мг эсцина при троекратном суточном приеме в течение 21 дня приводило к значимому в сравнении с плацебо улучшению венозного оттока, оцениваемого по результатам фотоплетизмографии. Одновременно с этим уменьшались другие проявления ХЗВ. Двукратный суточный прием 100–150 мг препарата на протяжении 2–8 нед вызывал существенное уменьшение объема голени и выраженности других симптомов ХЗВ при казуистически редкой, не отличаемой от плацебо, частоте нежелательных явлений [37]. В одном РКИ был продемонстрирован выраженный противоотечный эффект экстракта конского каштана, сопоставимый с результатами компрессионной терапии. Этот факт отражен в Кокрановском обзоре и может быть использован у пациентов с хроническим венозным отеком, имеющих противопоказания или отказывающихся от ношения компрессионного трикотажа [38].

ХЗВ по статистике чаще встречаются у женщин, что определяет важность гендерного анализа эффективности флеботропной терапии. К сожалению, исследований с подобным дизайном крайне мало. Так, в двойном слепом РКИ с включением 137 женщин в постменопаузе, предъявлявших жалобы на хронический отек голени, венозный генез которого был подтвержден результатами ультразвукового исследования, было проведено сравнение двух схем применения гидроксиэтилрутозидов: по 1000 мг/сут весь срок лечения и по 1000 мг/сут в течение 4 нед, а затем – по 500 мг/сут еще 8 нед с приемом аэсцина по 50 мг 2 раза в сутки. Назначению препаратов предшествовал двухнедельный период «отмывки» с приемом плацебо, за которым следовал шестинедельный этап наблюдения без медикаментозного лечения. Динамику отека голени оценивали путем измерения объема вытесненной воды на визитах через 4, 8 и 12 нед на фоне флеботропной терапии, а также через 15 и 18 нед в период наблюдения. При оценке результатов оказалось, что экстракт конского каштана продемонстрировал сопоставимую с гидроксиэтилрутозидами эффективность. В то же время пациентки, получавшие экстракт конского каштана, отметили лучшую динамику субъективных веноспецифических симптомов и переносимость препарата [39].

В 1996 г. в Германии было проведено большое мультицентровое наблюдательное исследование с участием 800 врачей общей практики, которые оценили влияние экстракта конского каштана на веноспецифические симптомы у 5429 пациентов, страдающих различными формами ХЗВ. Подавляющее большинство пациентов получали препарат в дозе 75 мг 2 раза в сутки на протяжении 4–10 нед. Уменьшение выраженности симптомов ХЗВ было отмечено уже на 1-й неделе, а положительная динамика нарастала весь период терапии. Важно, что комплаентность пациентов достигала 95%, а хорошая или превосходная терапевтическая эффективность экстракта конского каштана была зарегистрирована у 94% больных [40].

Данные, представленные выше, убедительно свидетельствуют о возможности эффективного контроля связанных с ХЗВ симптомов и отека при помощи приема препаратов, основой которых является экстракт конского каштана, что находит подтверждение в международных и российских клинических рекомендациях по лечению ХЗВ [41–43].

Экстракт конского каштана и геморроидальная болезнь

Геморроидальная болезнь (син. «хронический геморрой») – самое распространенное проктологическое заболевание, связанное с нарушением венозного оттока. При этом арсенал средств для его консервативного лечения относительно невелик. Подавляющее большинство препаратов для консервативного лечения хронического геморроя выпускают в виде суппозиториев или ректальных мазей. Вместе с тем пероральный прием экстракта конского каштана демонстрирует высокую эффективность при лечении хронического геморроя. Так, в РКИ на основании клинического и эндоскопического обследования было показано, что прием Эскузана по 40 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 мес значимо превосходил плацебо в отношении снижения степени выраженности болевого синдрома, уменьшения кровоточивости и перианального отека. Улучшение клинической симптоматики происходило в среднем через 6 дней терапии, а эндоскопические признаки улучшались спустя 2 нед [14, 44–47].

Экстракт конского каштана и посттравматический отек

Посттравматический отек сопровождает самые разнообразные хирургические и ортопедические вмешательства, особенно на нижних конечностях. Традиционно для устранения посттравматического отека используют различные препараты для местного применения. В двух РКИ была оценена клиническая эффективность экстракта конского каштана в дозе 20 мг 3 раза в сутки после герниопластики, менискэктомии и остеосинтеза по поводу перелома костей нижних конечностей. Показано, что экстракт конского каштана оказывает противовоспалительное и противоотечное действие, значимо более выраженное, чем плацебо [48, 49]. Помимо результатов этих двух РКИ, в литературе представлен обширный опыт применения препаратов конского каштана для профилактики и лечения послеоперационного и посттравматического отека в различных клинических ситуациях [50, 51].

Другие актуальные фармакологические свойства экстракта конского каштана

Водно-спиртовой экстракт конского каштана демонстрирует выраженную антиоксидантную активность, превосходящую другие пероральные формы препарата. В эксперименте было показано, что экстракт конского каштана эффективно ингибирует перекисное окисление липидов и блокирует свободный радикал дифенилпикрилгидразил. Эти свойства экстракта конского каштана могут быть использованы при лечении большой группы заболеваний сердечно-сосудистой системы, где ключевым патогенетическим механизмом выступает оксидативный стресс [52, 53].

Цитотоксическое воздействие водно-спиртового экстракта конского каштана выявили в нескольких экспериментальных исследованиях. Так, добавление водно-спиртового экстракта к культивированным клеткам рака молочной железы на 30% снижало их жизнеспособность [54]. Кроме этого была обнаружена способность аэсцина потенцировать эффективность противоопухолевого препарата гемцитабина [55, 56].

Водно-спиртовой экстракт конского каштана в комбинации с триамцинолоном ацетонидом демонстрирует синергический эффект и снижает проницаемость гематоретинального барьера после ишемии. Также совместное использование указанных препаратов вызывает увеличение количества окклюдина в слое ганглиозных клеток ишемизированной сетчатки. Таким образом, комбинацию эсцина с триамцинолоном ацетонидом целесообразно использовать в лечении офтальмологических заболеваний, протекающих с отеком макулы и сетчатки [57].

В ряде экспериментальных исследований описываются позитивные эффекты эсцина при синдроме острого легочного повреждения. В частности, при LPS-индуцированном воспалении легких у лабораторных мышей β-эсцин ингибировал как перекисное окисление липидов, так и активность ряда провоспалительных агентов (NO, ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6). Кроме того, применение эсцина приводило к восстановлению глюкокортикостероидных рецепторов легочной ткани, поврежденных в результате LPS-индуцированного воспаления. Эти данные позволяют предположить, что, помимо уже известных механизмов, противовоспалительный эффект эсцина реализуется за счет активации глюкокортикостероидных рецепторов с увеличением эндогенной антиоксидантной активности [58].

Использование эсцина у пациентов с тяжелыми формами острой респираторной вирусной инфекции оказывало противовоспалительное и антиэкссудативное действие, а также снижало частоту неблагоприятных лекарственных реакций, связанных с введением глюкокортикостероидов. Существуют и отдельные данные о благоприятных эффектах эсцина у пациентов с острым посттравматическим отеком легких, радиационным пневмонитом, после торакотомии и при пневмонии различного генеза. Благодаря ингибированию цитокинов эсцин улучшал функцию легких и газообмен у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечно-легочной недостаточностью.

Экстракт конского каштана и новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Наряду с плюрипотентным противовоспалительным эффектом экстракт конского каштана также демонстрирует высокую антивирусную активность в отношении SARS-CoV-2, респираторно-синцитиального вируса человека и некоторых других вирусов. В качестве ключевых механизмов, открывающих для эсцина перспективы для использования при новой коронавирусной инфекции, выступает его способность модулировать активность NF-κB, активатора протеина-1 и цитокинов, а также ингибировать важнейшие участники цитокинового шторма ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-1β. В Китае и Италии начаты рандомизированные параллельные клинические исследования по использованию эсцина в комплексном лечении больных с COVID-19 и его последствиями. При этом, если в Китае используется только инъекционная форма препарата (эсцинат натрия), то в Италии, наряду с внутривенным введением (20 мг 1 раз в сутки), в другой группе пациентов применяется водно-спиртовой экстракт (40 мг 3 раза в сутки). Для контроля эффективности терапии в этих исследованиях помимо мониторинга состояния легких также оценивают динамику концентрации С-реактивного белка и ИЛ-6 плазмы крови [59, 60].

Помимо применения в острой фазе новой коронавирусной инфекции, значительный интерес представляет использование препаратов эсцина для нормализации функции сердечно-сосудистой системы и в особенности ее микроциркуляторного звена. Актуальность этого направления обусловлена длительной персистирующей флебопатией, вызванной повреждением гликокаликса и эндотелиоцитов. Уже доказанные, а также находящиеся в процессе изучения фармакологические свойства эсцина, демонстрирующие флебопротективный, антиоксидантный, гемореологический и венотонизирующий эффекты на фоне высокой терапевтической безопасности, позволяют включать препараты на его основе в программу реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [61, 62].

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201439

Заключение

Экстракт конского каштана обладает плюрипотентным механизмом действия, который может быть эффективно реализован не только при лечении хронических заболеваний вен, но и при других патологических состояниях, протекающих с эндотелиопатией, воспалением, отеком и оксидативным стрессом. Последние данные о возможности использования препаратов на основе экстракта конского каштана у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ее последствиями открывают новые перспективы, которые будут изучены в ближайшем будущем.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Эспарма ГмбХ». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This article was supported by Esparma GmbH. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Литература/References

1. Petrova S, Yurukova L, Velcheva I. Horse chestnut (Aesculus hippocastanum L.) as a biomonitor of air pollution in the town of Plovdiv (Bulgaria). *J Biosci Biotech.* 2012;1:241-247.
2. Lorenz D, Marek ML. The active therapeutic principle of horse chestnut (Aesculus hippocastanum). Part 1. Classification of the active substance. *Arzneimittelforschung.* 1960;10:263-272 (in German).
3. Pietta P, Mauri PJ, Maffei Facing R, Carini M. High-performance liquid chromatographic analysis of β-escin. *J Chromatogr.* 1989;478:259-63. DOI:10.1016/0021-9673(89)90026-5
4. European Medicines Agency. Assessment report on Aesculus Hipoocastanum L., Semen. London, 2009. Available at: http://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/assessment-report-aesculus-hippocastanum-l-semen_en.pdf. Accessed: 18.03.2022.
5. Bombardelli E, Morazzoni P, Griffini P. Aesculus hippocastanum L. *Fitoterapia.* 1996;67:483-511.
6. Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res.* 2001;44(3):183-193. DOI:10.1006/phrs.2001.0847
7. Meyer-Bertenrath J, Kaffarnik H. Zur enteralen Resorption von Aescin. *Arzneimittelforschung.* 1970;20(1):147-8.
8. Madaus R, Erhring H, Winkler W, inventors; Madaus Holding GmbH, assignee. Reabsorbable aescin composition and method of making. United States Patent US3238104A. 1966 Mar 1. Available at: https://patentimages.storage.googleapis.com/f8/d6/c2/3ad7f18af4b2f3/US3238104.pdf. Accessed: 18.03.2022.
9. Panigati D. Farmacologia dell'escina, saponina dell'Aesculus Hippocastanum L. Parte II. Farmacologia dell'escina. Capitolo I. *Boll Chim Farm.* 1992;131(6):242-6 (in Italian)].
10. Panigati D. Farmacologia dell'escina, saponina dell'Aesculus hippocastanum L. Parte II – Farmacodinamica dell'escina (Capitolo II). *Boll Chim Farm.* 1992;131(7):284-93 (in Italian)].
11. Oschmann R, Biber A, Lang F, et al. Pharmakokinetik von beta-Aescin nach Gabe verschiedener Aesculus-Extrakt enthaltender Formulierungen. *Pharmazie.* 1996;51(8):577-81.
12. Kunz K, Lorkowski G, Petersen G, et al. Bioavailability of escin after administration of two oral formulations containing aesculus extract. *Arzneimittelforschung.* 1998;48(8):822-5.
13. Guillaume M, Padioleau V. Venotonic effect, vascular protection, antiinflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. *Arzneimittelforschung.* 1994;44:25-35.
14. Hitzenberger G. Die therapeutische Wirksamkeit des Rosskastaniensamenextraktes. *Wien Med Wochenschr.* 1989;139(17):385-9.
15. Bettendorff L, Wirtzfeld B, Makarchikov A, et al. Discovery of a natural thiamine adenine nucleotide. *Nat Chem Biol.* 2007;3(4):211-2. DOI:10.1038/nchembio867
16. Bettendorff L. Update on Thiamine Triphosphorylated Derivatives and Metabolizing Enzymatic Complexes. *Biomolecules.* 2021;11(11):1645. DOI:10.3390/biom11111645
17. Frederich M, Delvaux D, Gigliobianco T, et al. Thiaminylated adenine nucleotides. Chemical synthesis, structural characterization and natural occurrence. *FEBS J.* 2009;276(12):3256-68. DOI:10.1111/j.1742-4658.2009.07040.x
18. Satoh S, Kreutz R, Wilm C, et al. Augmented agonist-induced Ca(2+)-sensitization of coronary artery contraction in genetically hypertensive rats. Evidence for altered signal transduction in the coronary smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1994;94:1397-403. DOI:10.1172/JCI117475
19. Kuriyama H, Kitamura K, Nabata H. Pharmacological and physiological significance of ion channels and factors that modulate them in vascular tissues. *Pharmacol Rev.* 1995;47:391-573.
20. Tostes R, Wilde D, Bendhack L, Webb R. Calcium handling by vascular myocytes in hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 1997;30(3):315-23. DOI:10.1590/S0100-879X1997000300004
21. Arnould T, Michiels C, Janssens D, et al. Hypoxia induces PMN adherence to umbilical vein endothelium. *Cardiovasc Res.* 1995;30(6):1009-16.
22. Arnould T, Janssens D, Michiels C, Remacle J. Effect of aescin on hypoxia-induced activation of human endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 1996;315: 227-33. DOI:10.1016/s0014-2999(96)00645-0
23. Janssens D, Michiels C, Arnould T, Remacle J. Effects of hydroxyethylrutosides on hypoxia-induced activation of human endothelial cells in vitro. *Br J Pharmacol.* 1996;118(3):599-604. DOI:10.1111/j.1476-5381.1996.tb15443.x
24. Michiels C, Arnould T, Janssens D, et al. Interactions between endothelial cells and smooth muscle cells after their activation by hypoxia. A possible etiology for venous disease. *Int Angiol.* 1996;15(2):124-30.
25. Sirtori C. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res.* 2001;44(3):183-93. DOI:10.1006/phrs.2001.0847
26. Facino R, Carini M, Stefani R, et al. Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and sapogenins from Hedera helix, Aesculus hippocastanum, and Ruscus aculeatus: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency. *Arch Pharm (Weinheim).* 1995;328:720-4. DOI:10.1002/ardp.19953281006
27. Annoni F, Mauri A, Marincola F, Resele L. Venotonic activity of escin on the human saphenous vein. *Arzneimittelforschung.* 1979;29(4):672-5.
28. Mrwa U, Guth K, Haist C, et al. Calcium-requirements for activation of skinned vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive (SHRSP) and normotensive control rats. *Life Sci.* 1986;38:191-6. DOI:10.1016/0024-3205(86)90011-1
29. Pearson P, Vanhoutte P. Vasodilator and vasoconstrictor substances produced by the endothelium. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1993;122:1-67. DOI:10.1007/BFb0035273
30. Longiave D, Omini C, Nicosia S, Berti F. The mode of action of aescin on isolated veins: relationship with PGF2. *Pharmacol Res Commun.* 1978;10:145-52. DOI:10.1016/s0031-6989(78)80072-1
31. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological Treatment of Primary Chronic Venous Disease: Rationale, Results and Unanswered Questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41:117-125. DOI:10.1016/j.ejvs.2010.09.025
32. Dudek-Makuch M, Studzinska-Sroka E. Horse chestnut-efficacy and safety in chronic venous insufficiency: an overview. *Revista Brasileira de Farmacognosia.* 2015;25:533-41. DOI:10.1016/j.bjp.2015.05.009
33. Pittler M, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11(11):CD003230. DOI:10.1002/14651858.CD003230.pub4
34. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Part I. *International Angiology.* 2018;37(3):181-254. DOI:10.23736/S0392-9590.18.03999-8
35. Frick R. Three treatments for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutoside, and daflon. *Angiology.* 2000;51:197-205. DOI:10.1177/000331970005100303
36. Pittler M, Ernst E. Horse-chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. A criteria-based systematic review. *Arch Dermatol.* 1998;134:1356-60. DOI:10.1001/archderm.134.11.1356
37. Bielanski T, Piotrowski Z. Horse-chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *J Fam Pract.* 1999;48:171-2.
38. Diehm C, Trampisch HJ, Lange S, Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *Lancet.* 1996;347:292-4. DOI:10.1016/s0140-6736(96)90467-5
39. Rehn D, Unkauf M, Klein P, et al. Comparative clinical efficacy and tolerability of oxerutins and horse chestnut extract in patients with chronic venous insufficiency. *Arzneimittelforschung.* 1996;46:483-7.
40. Greeske K, Pohlmann BK. Rosskastaniensamenextrakt – ein wirksames Therapieprinzip in der Praxis. Medikamentose Therapie der chronisch venösen Insuffizienz. *Fortschr Med.* 1996;114(15):196-200.
41. Gianesini S, Obi A, Onida S, et al. Global guidelines trends and controversies in lower limb venous and lymphatic disease: Narrative literature revision and experts' opinions following the vWINter international meeting in Phlebology, Lymphology & Aesthetics, 23–25 January 2019. *Phlebology.* 2019;34(Suppl. 1):4-66. DOI:10.1177/0268355519870690

42. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63:184-267. DOI:10.1016/j.ejvs.2021.12.024
43. Клинические рекомендации. Варикозное расширение вен нижних конечностей. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/680_1. Ссылка активна на 18.03.2022 [Klinicheskie rekomendatsii. Varikoznoe rasshirenie ven nizhnikh konechnostei. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/680_1. Accessed: 18.03.2022 (in Russian)].
44. Pirard J, Gillet P, Guffens M, Defranceet P. Etude en double aveugle du Reparil en Proctologie. *Rev Med Liege.* 1976;31:343-5.
45. Tolino A. Trattamento medico della sindrome varicosa anorettale in ginecologia ed ostetricia. *Minerva Ginecol.* 1979;31(3):169-74.
46. Nini G, Di Cicco C. Valutazione clinica controllata di un nuovo antiemorroidario secondo un disegno sperimentale completamente randomizzato. *Clin Ter.* 1978;86(6):545-59.
47. Chand M, Nash G, Dabbas N. The management of haemorrhoids. *Br J Hosp Med (Lond).* 2008;69(1):35-40. DOI:10.12968/hmed.2008.69.1.28039
48. Popelka S, Runt M, Matejovsky Z. Uzití Rearilu v ortopedii a traumatologii. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 1973;40(3):256-8.
49. Otto H, Arfeen N. Behandlung postoperativer Oedeme mit Reparil. *Muensch Med Wochenschr.* 1974;116:1085-8.
50. Hefti F, Kappeler U. Klinischer Untersuchung von Aescin-Ampullen bei postoperativen und posttraumatischen Oedemen. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1975;64:73-7.
51. Wilhelm R, Feldmeier C. Postoperative und posttraumatische Oedemprophylaxe und therapie. *Med Klin.* 1975;70:2079-83.
52. Braga PC, Marabini L, Wang YY, et al. Characterisation of the antioxidant effects of Aesculus hippocastanum L. bark extract on the basis of radical scavenging activity, the chemiluminescence of human neutrophil bursts and lipoperoxidation assay. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(Suppl. 3):1-9.
53. Stajner D, Popovic BM, Calic D, Stajner M. Comparative study of antioxidant status in androgenic embryos of Aesculus hippocastanum and Aesculus flava. *Sci World J.* 2014;11:1-8. DOI:10.1155/2014/767392
54. Celep A, Yilmaz S, Coruh N. Antioxidant capacity and cytotoxicity of Aesculus hippocastanum on breast cancer MCF-7 cells. *Journal of Food and Drug Analysis.* 2012;20(3):692-8. DOI:10.6227/jfda.2012200318
55. Guney G, Kutlu H, Iscan A. The apoptotic effects of escin in the H-ras transformed 5RP7 cell line. *Phytother Res.* 2013;27(6):900-5. DOI:10.1002/ptr.4804
56. Mojzisova G, Mojzic J, Pilatova M, et al. Antiproliferative and antiangiogenic properties of horse chestnut extract. *Phytother Res.* 2013;27(2):159-65. DOI:10.1002/ptr.4688
57. Wang Y-W, Wang S-J, Zhou Y-N, et al. Escin augments the efficacy of gemcitabine through down-regulation of nuclear factor-κB and nuclear factor-κB-regulated gene products in pancreatic cancer both in vitro and in vivo. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(5):785-97. DOI:10.1007/s00432-012-1152-z
58. Zhang F, Li Y, Zhang L, Mu G. Synergistic protective effects of escin and low-dose glucocorticoids on blood-retinal barrier breakdown in a rat model of retinal ischemia. *Mol Med Rep.* 2013;7(5):1511-5. DOI:10.3892/mmr.2013.1374
59. Gallelli L. Escin: a review of its anti-edematous, antiinflammatory, and venotonic properties. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3425-37. DOI:10.2147/DDDT.S207720
60. Gallelli L, Zhang L, Wang T, Fu F. Severe Acute Lung Injury Related to COVID-19 Infection: A Review and the Possible Role for Escin. *J Clin Pharmacol.* 2020;60(7):815-25. DOI:10.1002/jcph.1644
61. Zampieron E. Horse chestnut (aesculus hippocastanum) for venous insufficiency. *Int J Complement Alt Med.* 2017;5(3):00153. DOI:10.15406/ijcam.2017.05.00153
62. Idris S, Mishra A, Khushtar M. Phytochemical, ethanomedicinal and pharmacological applications of escin from Aesculus hippocastanum L. towards future medicine. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2020; 31(5):/j/jbcpp.2020.31.issue-5/jbcpp-2019-0115/jbcpp-2019-0115.xml. DOI:10.1515/jbcpp-2019-0115

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.01.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2022

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201381

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Гериатрический синдром падений у коморбидных пациентов: «парадокс» нормотензии в пожилом возрасте

О.Н. Ткачева[1], Н.К. Рунихина[1], Л.И. Меркушева[✉1], А.В. Лузина[1], Н.В. Шарашкина[1], В.С. Остапенко[1], С.Н. Лысенков[1,2]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация
Обоснование. Падения как гериатрический синдром в пожилом и старческом возрасте сопряжены с высокими рисками для здоровья, включая серьезные травмы, длительное пребывание в стационаре, расходы на медицинскую помощь и последующий уход.
Цель. Изучить распространенность падений у пожилых пациентов с коморбидной патологией в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии (АГ).
Материалы и методы. В исследование были включены 5240 пациентов с 3 и более хроническими заболеваниями в возрасте 60 лет и старше, наблюдавшихся в различных поликлиниках г. Москвы с верифицированными диагнозами по данным амбулаторных карт в период с 2015 по 2018 г. Критериями исключения были острое заболевание или обострение хронических болезней, декомпенсация заболеваний, тяжелые сенсорные дефициты и деменция. Сравнение количественных переменных между группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента, бинарных – с помощью точного критерия Фишера.
Результаты. Возраст пациентов составил 71,0 ± 0,1 года, 72,4% были женщинами. Подавляющее большинство пациентов (99,3%, n=5202) наблюдались с диагнозом АГ, или гипертоническая болезнь, у 0,7% (n=38) пациентов данный диагноз отсутствовал. В группе лиц с АГ падения были у 16,4% (n=857), тогда как среди тех, кто не имел указаний на АГ, о падениях сообщили 42,1% (n=16), p=0,00018; отношение шансов составило 3,69 (95% доверительный интервал 1,80–7,38).
Заключение. «Парадокс», связанный с большей частотой падений в группе пожилых пациентов без эпизодов повышения артериального давления по сравнению с пациентами, имеющими АГ, на сегодняшний день до конца не изучен и может свидетельствовать о большем риске падений у пациентов этой категории. Данное наблюдение требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: коморбидность, гериатрические синдромы, падения, синдром старческой астении, артериальная гипертензия, пожилые люди
Для цитирования: Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Меркушева Л.И., Лузина А.В., Шарашкина Н.В., Остапенко В.С., Лысенков С.Н. Гериатрический синдром падений у коморбидных пациентов: «парадокс» нормотензии в пожилом возрасте. Consilium Medicum. 2022;24(1):49–52. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201381

ORIGINAL ARTICLE

Geriatric syndrome of falls in comorbid patients: paradox of normotension in the elderly

Olga N. Tkacheva[1], Nadezda K. Runikhina[1], Liudmila I. Merkusheva[✉1], Alexandra V. Luzina[1], Natalia V. Sharashkina[1], Valentina S. Ostapenko[1], Sergei N. Lysenkov[1,2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract
Background. Falls as geriatric syndrome in elderly age are associated with high health risks, including serious injury, prolonged hospital stays, and medical and follow-up costs. The prevalence of falls in comorbid elderly patients without hypertension remains uncertain.
Aim. To study the incidence of falls in the comorbid elderly with or without hypertension.
Materials and methods. The study included 5240 outpatients aged 60 and over with three or more chronic diseases treated at Moscow polyclinics with verified diagnoses according to medical records in 2015–2018. The exclusion criteria were acute illness, exacerbation of chronic diseases, disease decompensation, severe sensory impairment and dementia. Student's t-criterion was used to compare quantitative variables between groups and Fisher's exact test was used to compare binary variables.
Results. The age of study participants was 71.0 ± 0.1 years, 72.4% – women. The vast majority of patients (99.3%, n=5202) has been diagnosed with arterial hypertension or essential hypertension, and 0.7% of patients (n=38) had no such diagnoses. The incidence of falls in hypertensive patients was 16.4% (n=857), while 42.1% (n=16) of patients without hypertension reported falls (p=0.00018; odds ratio 3.69; 95% confidence interval 1.80–7.38).
Conclusion. The paradox of the greater frequency of falls in the group of elderly patients who experienced no blood pressure elevation episodes compared with hypertensive patients has not been fully understood yet and can indicate that the risk of falls in patients who experienced no blood pressure elevation is higher; however, further research is required.

Keywords: comorbidity, geriatrics, accidental falls, frailty, hypertension, aged
For citation: Tkacheva ON, Runikhina NK, Merkusheva LI, Luzina AV, Sharashkina NV, Ostapenko VS, Lysenkov SN. Geriatric syndrome of falls in comorbid patients: paradox of normotension in the elderly. Consilium Medicum. 2022;24(1):49–52. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201381

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Меркушева Людмила Игоревна** – канд. мед. наук, врач-гериатр отд-ния амбулаторной гериатрии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: dr.merkusheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2112-9164; SPIN-код: 9262-7711

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-4193-688X; SPIN-код: 6129-5809

✉**Liudmila I. Merkusheva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: dr.merkusheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2112-9164; SPIN code: 9262-7711

Olga N. Tkacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-4193-688X; SPIN code: 6129-5809

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201381

Обоснование

Падения как гериатрический синдром (ГС) наблюдаются у многих пациентов в пожилом и старческом возрасте и сопряжены с высокими рисками для здоровья, включая серьезные травмы, длительное пребывание в стационаре, расходы на медицинскую помощь и последующий уход. Даже после неосложненных падений значительно уменьшается подвижность пожилых пациентов и увеличивается количество летальных исходов. Страх падений приводит к потере уверенности при ходьбе, к социальной изоляции и депрессии. Падения являются предиктором снижения функционального статуса в пожилом возрасте и институализации [1, 2]. Среди причин падений – сенсорные дефициты, когнитивные нарушения, хронические сердечно-сосудистые заболевания, эндокринные болезни, патология опорно-двигательной системы, применение седативных, антигипертензивных препаратов, нейролептиков и диуретиков, а также внешние причины, в том числе и неподходящие вспомогательные средства.

Сердечно-сосудистые заболевания, сопровождающиеся нарушением сердечного ритма и мозгового кровообращения, могут привести к развитию ортостатической гипотензии и головокружению. Артериальная гипертензия (АГ) присутствует у подавляющего большинства коморбидных пожилых пациентов. Антигипертензивная терапия с применением диуретиков, β-адреноблокаторов или гипотензивных препаратов центрального действия может существенно увеличить риск падений у пожилых людей. Распространенность падений у коморбидных пожилых пациентов в отсутствие таких факторов риска, как повышенное артериальное давление (АД) и антигипертензивная терапия, изучена не до конца.

Цель исследования – изучить распространенность ГС у пациентов с коморбидной патологией (3 и более верифицированных хронических заболевания по данным амбулаторной карты) с АГ и без указаний на АГ.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе московских лечебно-диагностических центров – ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1» и его филиалов, ГБУЗ «Городская поликлиника №175» и ее филиалов, клинико-диагностического отделения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» в период с сентября 2015 г. по май 2018 г.

В исследование были включены пациенты с 3 и более верифицированными хроническими заболеваниями по данным амбулаторных карт в возрасте 60 лет и старше. Данные о наличии или отсутствии АГ были также взяты из медицинских карт пациентов.

Критериями исключения были острые заболевания или обострения хронических болезней, декомпенсация заболеваний, тяжелые сенсорные дефициты и деменция.

Данная научная работа имела характер многоцентрового наблюдательного проспективного исследования.

В ходе обследования были собраны социально-демографические данные (возраст, пол), а также данные о коморбидности. Опросник «Возраст не помеха» использовали для выявления старческой астении и других ГС, в том числе падений [3]. Анкета включает 7 вопросов, которые касаются физических, функциональных и психологических аспектов и таких проблем, как потеря веса, ограничения в повседневной жизни из-за ухудшения зрения и/или слуха, травматические падения, симптомы депрессии, ухудшение памяти и внимания, недержание мочи и ограниченная мобильность. За каждый положительный ответ на вопрос начисляется 1 балл. Таким образом, максимально можно набрать 7 баллов, минимально – 0. Использовали отрезную точку ≥3 баллам для отбора пациентов с вероятным синдромом старческой астении или хрупкости (frailty), так как она соответствует наивысшей чувствительности (85,7 и 93,3% по сравнению с фенотипической моделью по L. Fried и соавт., 2001 г., и моделью накопления дефицита по Mitnitski, Mogilner, Rockwood, 2001 г.) [4, 5].

Количественные данные представлены как среднее и стандартное отклонения, бинарные – как процент и частота. Сравнение бинарных признаков между группами проводили с помощью точного критерия Фишера, вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). При анализе факторов, независимо влияющих на вероятность падения, использовали логистическую регрессию и выбирали наилучшую модель с помощью информационного критерия Акаике. Статистический анализ проводили с помощью программы R 3.6.2 [6].

Скрининговый опрос пациентов для выявления ГС является частью рутинной врачебной практики. Этическую экспертизу не проводили.

Результаты

Были проанализированы данные 5240 пациентов в возрасте 71,0±0,1 года, из них 72,2% составили женщины. Среди коморбидных пациентов наиболее распространенным заболеванием была АГ (n=5202, 99,3%). В группе пациентов с АГ о падениях сообщили 16,4% (n=857).

Мы проанализировали частоту некоторых других ГС среди пациентов, имевших АГ и падения в анамнезе. У них почти в 2 раза чаще отмечалось снижение веса, депрессивное состояние, недержание мочи, проблемы с памятью и вниманием, чем у пациентов с АГ без падений (табл. 1). Доля пациентов с синдромом старческой астении в группе с АГ и падениями была в 3 раза больше, чем в группе с АГ без падений (64,2% против 22,2% соответственно; $p<2\times10^{-16}$).

Среди коморбидных пациентов «нормотоников» женщин было меньше (55% против 73%; p=0,027), возраст был сопоставим с возрастом пациентов в группе АГ – 69,14±7,35 года

Рунихина Надежда Константиновна – д-р мед. наук, проф. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: nkrunihina@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0001-5272-0454; SPIN-код: 7127-1801

Лузина Александра Вячеславовна – врач-кардиолог, мл. науч. сотр. лаб. сердечно-сосудистого старения ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: alexalav@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1695-9107

Шарашкина Наталья Викторовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием амбулаторной гериатрии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: sharashkina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-6465-4842; SPIN-код: 7695-0360

Остапенко Валентина Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием терапевтической гериатрии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ostapenkovalent@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1222-3351

Лысенков Сергей Николаевич – канд. биол. наук, мл. науч. сотр. лаб. заболеваний костно-мышечной системы ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», науч. сотр. биологического фак-та ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: s_lysenkov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5791-7712

Nadezda K. Runikhina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: nkrunihina@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0001-5272-0454; SPIN-code: 7127-1801

Alexandra V. Luzina – cardiologist, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: alexalav@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1695-9107

Natalia V. Sharashkina – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: sharashkina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-6465-4842; SPIN-code: 7695-0360

Valentina S. Ostapenko – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ostapenkovalent@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1222-3351

Sergei N. Lysenkov – Cand. Sci. (Biol.), Pirogov Russian National Research Medical University, Lomonosov Moscow State University. E-mail: s_lysenkov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5791-7712

Таблица 1. Частота ГС среди коморбидных пациентов с АГ в зависимости от наличия или отсутствия падений, n=5202

ГС, n (%)	Пациенты с АГ без падений, n=4345 (83,5%)	Пациенты с АГ и падениями, n=857 (16,4%)	p
Снижение веса	363 (8,4%)	211 (24,6%)	<0,001
Снижение настроения	1389 (32,0%)	646 (75,4%)	<0,001
Нарушения памяти, внимания	1544 (35,5%)	628 (73,3%)	<0,001
Недержание мочи	475 (10,9%)	185 (21,6%)	<0,001
Проблемы при передвижении	994 (22,9%)	262 (30,6%)	<0,001
Старческая астения	963 (22,2%)	550 (64,2%)	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: *p* – уровень статистической значимости.

Таблица 2. Частота ГС среди коморбидных пациентов в зависимости от наличия или отсутствия АГ, n=5240

ГС, n (%)	Пациенты без АГ, n=38 (100%)	Пациенты с АГ, n=5202 (100%)	p
Снижение веса	0 (0%)	574 (11,0%)	0,023
Снижение настроения	18 (47,4%)	2035 (39,1%)	0,504
Нарушения памяти, внимания	21 (55,3%)	2172 (41,8%)	0,189
Недержание мочи	0 (0%)	660 (12,6%)	0,001
Снижение зрения/слуха	3 (7,9%)	1737 (33,4%)	0,001
Проблемы при передвижении	1 (2,6%)	1256 (24,1%)	0,001
Падения	16 (42,1%)	857 (16,5%)	0,001
Старческая астения	4 (10,5%)	1513 (29,1%)	0,012

Таблица 3. Результаты анализа факторов, связанных с риском падений у всех пациентов

Фактор риска	ОШ	95% ДИ для ОШ		p
		нижняя граница	верхняя граница	
Возраст	1,015	1,004	1,026	0,079
Наличие АГ	0,176	0,087	0,355	0,001
Наличие ЦВБ	2,606	1,802	3,758	0,001

против 71,01±6,76 года; p=0,092 в соответствии с критерием Стьюдента. Пациенты группы «нормотоников» были более крепкими, реже отмечали снижение веса, сенсорные нарушения, трудности при передвижении и недержание мочи, но чаще жаловались на снижение настроения, однако разница не была статистически достоверной (табл. 2).

Однако частота эпизодов падений среди пациентов, не имевших указаний на АГ, вызывала удивление – из 38 человек падения отметили 16 (42,1%) пациентов (табл. 2), что было существенно выше, чем среди пациентов с АГ: ОШ 3,69, 95% ДИ 1,80–7,38. Таким образом, риск падений у пожилых пациентов без АГ оказался более чем в 3 раза выше по сравнению с пациентами, имевшими АГ.

Анализ основных хронических неинфекционных заболеваний у «нормотоников» в сравнении с пациентами с АГ выявил меньшую распространенность цереброваскулярных болезней (ЦВБ) – 42,1% против 92,2%; p<0,001, сахарного диабета 2-го типа – 13,1% против 34%; p=0,005, ишемической болезни сердца – 26,3% против 88,8%; p<0,001 соответственно.

При использовании лучшей многофакторной модели для предсказания вероятности падения оказалось, что при ЦВБ риск падений увеличивается в 2,6 раза, АГ уменьшает риск падений почти в 5,7 раза, а каждый дополнительный год жизни увеличивает шансы на падение в 1,015 раза (табл. 3).

Обсуждение

Известно, что АГ является широко распространенным состоянием среди пожилых больных, чем, вероятно, объясняется малочисленность группы «нормотензивных» коморбидных пациентов в нашем исследовании. Распространенность коморбидности среди пожилых людей составляет от 55 до 98% [7]. Однако качество жизни пожилых людей и прогноз определяются не только хроническими заболеваниями, но и ГС [8], которые могут отражать клиническую картину течения сразу нескольких заболеваний. ГС – клинические состояния у пожилых людей, которые нельзя выделить в качестве самостоятельных нозологий [9–12]. Среди ГС наиболее распространены падения, снижение веса, саркопения, нарушения памяти, недержание мочи и некоторые другие. Синдром старческой астении часто выделяется как ключевой ГС, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва, функций многих систем организма и приводящий к неблагоприятным исходам для здоровья, потере автономности и смерти [9].

В нашем исследовании мы обнаружили, что падения у пожилых пациентов с АГ сопряжены с большей частотой основных ГС, в том числе со старческой астенией, что делает их значительно уязвимее.

Повышенный риск падений у пожилых пациентов без АГ требует дополнительного изучения. Парадоксальность наблюдения связана с тем, что, по данным литературы, именно АГ сопряжена с высоким риском падений. Известно, что у людей с повышенным давлением быстрее нарушаются физические функции и возникает инвалидность [13–16]. Описана также связь гипертонической болезни со снижением скорости ходьбы [17] и саркопенией [18].

Лишь в единичных работах сообщалось, что более низкое систолическое АД было независимым предиктором падений у пожилых людей. Среднее систолическое АД тех, кто перенес падения, составило 128±17 мм рт. ст., в то время как те, кто не падал, имели среднее систолическое АД на уровне 137±22 мм рт. ст. Диастолическое АД оказалось не связанным с падениями. Падения происходили в 2,8 раза чаще в подгруппе с более низким АД (p<0,0001). Было также выявлено, что женский пол (относительный риск 2,1; p=0,02) выступал независимым предиктором падений в течение года наблюдений [19].

В крупном шведском исследовании, длившемся 10 лет, с участием 3 тыс. человек в возрасте 60 лет и старше, проживавших вне дома престарелых, авторы выявили, что связь между риском травматического падения и показателями АД в пожилом возрасте главным образом зависит от функционального статуса [20]. Частота травматических падений среди лиц с функциональными нарушениями составила 36,6%, в то время как среди тех, кто их не имел, травматические падения наблюдали лишь в 16,9% случаев. Было отмечено, что и у лиц с функциональными нарушениями, и у пациентов без таковых систолическое АД ниже 130 мм рт. ст. ассоциировалось с падениями [20].

Хотя ортостатическая гипотензия у «нормотоников» встречается реже, чем у пациентов с АГ (5,5% против 13,4% соответственно), необходимо учитывать ее наличие [21]. Ортостатическая гипотензия и падения связаны между собой, что было подтверждено рядом исследований. В крупном метаанализе, который был опубликован в 2018 г. и включил 50 отобранных исследований с общим числом участников, превысившим 49 тыс. пожилых людей, между ортостатической гипотензией и падениями описана положительная связь (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,50–1,99) [22]. Вероятно, ортостатические реакции у исходно «нормотензивных» пожилых пациентов являются причиной более частых падений, что было отмечено в нашем исследовании. Парадоксальность выявленных ассоциаций требует включить «нормотензивных» коморбидных пожилых пациентов в группу повышенного риска падений, проводить комплексную гериатрическую оценку и определять все вероятные предрасполагающие факторы – функциональные и когнитивные нарушения, сенсорные дефициты, полипрагмазию и влияние лекарственных препаратов центрального действия [23].

Заключение

Полученные в исследовании с участием 5240 людей пожилого возраста данные заставляют задуматься о создании мер, направленных на профилактику падений среди «нормотензивных» пациентов. Это могут быть повышение функционального статуса, улучшение физической формы, техническое оснащение (пристенные поручни, средства для передвижения) и коррекция лекарственной терапии.

Одним из слабых мест исследования стало то, что данные о ГС собирали с помощью анкеты и не проводили всестороннюю гериатрическую оценку старческой астении, а также то, что исследователи учитывали заболевания пациентов, но не учитывали их тяжесть.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. О.Н. Ткачева – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Н.К. Рунихина – концепция и дизайн статьи, анализ литературы, редактирование текста, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Л.И. Меркушева – графическое оформление случаев, анализ литературы, редактирование текста, написание статьи; А.В. Лузина – лечение пациентов, анализ литературы; Н.В. Шарашкина – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; В.С. Остапенко – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; С.Н. Лысенков – статистические расчеты, предоставление результатов исследования. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contribution. Olga N. Tkacheva – text editing, approval of the final version of the text of the manuscript; Nadezda K. Runikhina – concept and design of the article, literature analysis, text editing, article writing, approval of the final version of the manuscript text; Liudmila I. Merkusheva –graphic design of cases, literature analysis, text editing, article writing; Alexandra V. Luzina – treatment of patients, analysis of literature; Natalia V. Sharashkina – text editing, approval of the final version of the text of the manuscript; Valentina S. Ostapenko – text editing, approval of the final version of the text of the manuscript; Sergei N. Lysenkov – statistical calculations, presentation of research results.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Falls. World Health Organization. 2018. Available at: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/falls. Accessed: 26 April 2021.
2. Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г. Синдром падений у лиц пожилого возраста: учебное пособие. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014 [Safonova IuA, Zotkin EG. Sindrom padenii u lits pozhilogo vozrasta: uchebnoe posobie. Saint Petersburg: SZGMU im. II Mechnikova, 2014 (in Russian)] .
3. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В. Семь вопросов для пожилых в практике врача первичного звена. *Успехи геронтологии.* 2017;30(2):231-5 [Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, Sharashkina NV. Seven questions for elderly in the practice of primary care physicians. *Advances in Gerontology.* 2017;30(2):231-5 (in Russian)].
4. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56. DOI:10.1093/gerona/56.3.m146
5. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;1:11-46 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK. Clinical guidelines frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;1:11-46 (in Russian)]. DOI:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
6. R Core Team. A language and environment for statistical computing. Foundation for Statistical Computing. 2019. Available at: https://www.R-project.org/ Accessed: 26.11.2021.
7. Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011;10(4):430-9. DOI:10.1016/j.arr.2011.03.003
8. Koroukian SM, Warner DF, Owusu C, Given CW. Multimorbidity redefined: prospective health outcomes and the cumulative effect of co-occurring conditions. *Prev Chronic Dis.* 2015;12:E55. DOI:10.5888/pcd12.140478
9. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):780-91. DOI:10.1111/j.1532-5415.2007.01156.x
10. Bulut EA, Soysal P, Isik AT. Frequency and coincidence of geriatric syndromes according to age groups: single-center experience in Turkey between 2013 and 2017. *Clin Interv Aging.* 2018;13:1899-905. DOI:10.2147/CIA.S180281
11. Chen L-K, Hwang A-C, Liu L-K, et al. Frailty Is a Geriatric Syndrome Characterized by Multiple Impairments: A Comprehensive Approach Is Needed. *J Frailty Aging.* 2016;5(4):208-13. DOI:10.14283/jfa.2016.109
12. Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, et al. Prevalence of geriatric syndromes among people aged 65 years and older at four community clinics in Moscow. *Clin Interv Aging.* 2018;13:251-9. DOI:10.2147/CIA.S153389
13. Buford TW. Hypertension and aging. *Ageing Res Rev.* 2016;26:96-111. DOI:10.1016/j.arr.2016.01.007
14. Balzi D, Lauretani F, Barchielli A, et al. Risk factors for disability in older persons over 3-year follow-up. *Age Ageing.* 2010;39(1):92-8. DOI:10.1093/ageing/afp209
15. Dumurgier J, Elbaz A, Dufouil C, et al. Hypertension and lower walking speed in the elderly: the Three-City study. *J Hypertens.* 2010;28(7):1506-14. DOI:10.1097/HJH.0b013e328338bbec
16. Rosano C, Marsland AL, Gianaros PJ. Maintaining brain health by monitoring inflammatory processes: a mechanism to promote successful aging. *Aging Dis.* 2012;3(1):16-33.
17. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging.* 2009;13(10):881-9. DOI:10.1007/s12603-009-0246-z
18. Han K, Park Y-M, Kwon H-S, et al. Sarcopenia as a determinant of blood pressure in older Koreans: findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES) 2008–2010. *PLoS One.* 2014;9(1):e86902. DOI:10.1371/journal.pone.0086902
19. Kario K, Tobin JN, Wolfson LI, et al. Lower standing systolic blood pressure as a predictor of falls in the elderly: a community-based prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(1):246-52. DOI:10.1016/s0735-1097(01)01327-4
20. Welmer A-K, Wang R, Rizzuto D, et al. Associations of blood pressure with risk of injurious falls in old age vary by functional status: A cohort study. *Exp Gerontol.* 2020;140:111038. DOI:10.1016/j.exger.2020.111038
21. Fedorowski A, Burri P, Melander O. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals. *J Hypertens.* 2009;27(5):976-82. DOI:10.1097/hjh.0b013e3283279860
22. Mol A, Bui Hoang PTS, Sharmin S, et al. Orthostatic Hypotension and Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20(5):589-97.e5. DOI:10.1016/j.jamda.2018.11.003
23. Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К., Литвина Ю.С., и др. Падения и другие гериатрические синдромы у пожилых людей с коморбидной патологией. *Клиническая геронтология.* 2020;26(1-2):9-14 [Sharashkina NV, Runikhina NK, Litvina YS, et al. Falls and geriatric syndromes in older adults with comorbidity. *Clin Gerontol.* 2020;26(1-2):9-14 (in Russian)]. DOI:10.26347/1607-2499202001-02009-014

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2022

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201382

ОБЗОР

Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор

А.М. Алиева✉[1], Н.В. Теплова[1], М.А. Батов[2], К.В. Воронкова[1,3], Р.К. Валиев[4], Л.М. Шнахова[5], Т.В. Пинчук[1], А.М. Рахаев[6], М.Р. Калова[1], И.Г. Никитин[1]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ФГБНУ «Центральная клиническая больница» РАН, Москва, Россия;
[4]ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
[5]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[6]ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кабардино-Балкарской Республике» Минтруда России, Нальчик, Россия

Аннотация
По данным многих исследований, воспаление играет весьма значимую роль в патогенезе сердечной недостаточности. Продемонстрировано увеличение уровней циркулирующих воспалительных маркеров и цитокинов, таких как С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли-α (TNF-α) и интерлейкинов (ИЛ). СРБ вырабатывается в печени в ответ на стимуляцию различными цитокинами, в основном ИЛ-6, и является членом суперсемейства пентраксинов. Пентраксин-3, представляющий собой длинный пентраксин, имеет аналогичный с классическими короткими пентраксинами С-концевой домен пентраксина, но отличается от них наличием неродственного длинного N-концевого домена. Различные типы клеток могут продуцировать пентраксин-3 при воздействии первичных воспалительных сигналов, таких как ИЛ-1, TNF-α, окисленный липопротеин низкой плотности и микробные фрагменты (например, липополисахарид, липоарабиноманнаны). Данные на экспериментальных моделях животных продемонстрировали, что пентраксин-3 может выполнять кардиозащитные и атеропротекторные роли посредством влияния на воспалительный процесс. Пентраксин-3 изучали в нескольких клинических исследованиях в качестве потенциального биологического маркера сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, пентраксин-3, хроническое воспаление, фракция выброса левого желудочка, биомаркеры
Для цитирования: Алиева А.М., Теплова Н.В., Батов М.А., Воронкова К.В., Валиев Р.К., Шнахова Л.М., Пинчук Т.В., Рахаев А.М., Калова М.Р., Никитин И.Г. Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор. Consilium Medicum. 2022;24(1):53–59. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201382

REVIEW

Pentraxin-3 – a promising biological marker in heart failure: literature review

Amina M. Alieva✉[1], Natalia V. Teplova[1], Maxim A. Batov[2], Kira V. Voronkova[1,3], Ramiz K. Valiev[4], Lidia M. Shnakhova[5], Tatiana V. Pinchuk[1], Alik M. Rakhaev[6], Marina R. Kalova[1], Igor G. Nikitin[1]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;
[3]Central Clinical Hospital RAS, Moscow, Russia;
[4]Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia;
[5]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[6]Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkar Republic, Nalchik, Russia

Abstract
According to many studies, inflammation plays a very significant role in the pathogenesis of heart failure. Many studies have demonstrated an increase in circulating levels of inflammatory markers and cytokines such as C-reactive protein, tumor necrosis factor-α (TNF-α), and interleukins. C-reactive protein is produced in the liver in response to stimulation by various cytokines, mainly interleukin-6, and is a member of the pentraxin superfamily. Pentraxin-3, which is a long pentraxin, has a C-terminal domain of pentraxin similar to the classic short pentraxins, but differs from them in the presence of an unrelated long N-terminal domain. Various cell types can produce pentraxin-3 when exposed to primary inflammatory signals such as interleukin-1, tumor necrosis (TNF-α), oxidized low density lipoprotein, and microbial fragments (eg, lipopolysaccharide, lipoarabinomannans). Data in experimental animal models have demonstrated that pentraxin-3 can play cardioprotective and atheroprotective roles through its influence on the inflammatory process. Pentraxin-3 has been studied in several clinical protocols as a potential biomarker for cardiovascular disease.

Keywords: heart failure, pentraxin-3, chronic inflammation, left ventricular ejection fraction, biomarkers
For citation: Alieva AM, Teplova NV, Batov MA, Voronkova KV, Valiev RK, Shnakhova LM, Pinchuk TV, Rakhaev AM, Kalova MR, Nikitin IG. Pentraxin-3 – a promising biological marker in heart failure: literature review. Consilium Medicum. 2022;24(1):53–59. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201382

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN-код: 2749-6427

Теплова Наталья Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7181-4680

✉**Amina M. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN code: 2749-6427

Natalia V. Teplova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7181-4680

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201382

Биомаркеры сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность (СН) является важной медицинской, социальной и экономической проблемой [1]. Распространенность СН составляет 2–3% среди взрослого населения развитых стран мира. У пациентов пожилого возраста риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) составляет более 10% [2]. По данным протоколов ЭПОХА-АГ и ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в Российской Федерации приближается к 7% [3]. ХСН – комплексный и гетерогенный синдром, который развивается вследствие нарушения функции сердца или его структуры. Это приводит к уменьшению насосной функции сердца и/или увеличению внутрисердечного давления в покое и во время физических нагрузок. Основными синдромами, характерными для ХСН, являются слабость, одышка и периферические отеки [3].

Поиск новых биологических маркеров, анализ патофизиологической роли и изменения их концентрации при разных вариантах лечения позволили понять многие патогенетические особенности развития и течения ХСН [1]. За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении сердечно-сосудистых биомаркеров. Ключевым стало внедрение в широкую клиническую практику исследования концентрации натрийуретических пептидов (НУП), используемых в качестве маркеров для диагностической и прогностической оценки пациентов с ХСН [4]. В настоящее время оценка значений мозгового НУП (BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) является «золотым стандартом» для диагностики ХСН и прогнозирования ее течения, однако ограничения, которые обусловлены влиянием многих факторов на показатели NT-proBNP, неоднозначность пороговых уровней и низкая информативность при СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) диктуют необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и более специфичных маркеров [1, 4].

Новые биологические маркеры, такие как маркер фиброза галектин-3 (GAL3), пептидный гормон адреномедуллин, стимулирующий фактор роста ST2, хемокин CX3CL1, суррогатный маркер вазопрессина, с каждым годом становятся на шаг ближе к внедрению в медицинскую практику [5–7]. Чтобы найти новые маркеры для ранней диагностики и стратификации риска ХСН, были проведены исследования, посвященные анализу перспективного маркера воспаления пентраксина-3 (PTX3) [8, 9].

Воспаление является универсальной реакцией организма на различные повреждающие факторы, оно направлено на восстановление целостности тканей и минимизацию гибели клеток. Из поврежденных или погибших клеток выделяются окисленные продукты и белки поврежденного внеклеточного матрикса, их распознают сторожевые толл-подобные рецепторы (TLR), и это запускает провоспалительную реакцию. Активными участниками воспалительного ответа являются провоспалительные цитокины, в частности интерлейкины (ИЛ, IL) – ИЛ-1, 2, 6, 8, фактор некроза опухоли α (TNF-α), хемокины и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии (интегрины, селектины и др.), а также белки острой фазы: С-реактивный белок (СРБ), PTX3.

Воздействие провоспалительных цитокинов активирует фибробласты и кардиомиоциты в очаге воспаления. Активированные клетки начинают вырабатывать цитокины и факторы роста, которые служат мощными хемоаттрактантами и играют значительную роль в усилении воспалительной реакции. Нейтрофилы и моноциты выделяют трансформирующий фактор роста β, в том числе ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF15), который подавляет реакцию макрофагов и синтез протеолитических ферментов. У больных с ХСН воспалительные реакции приводят к повреждению кардиомиоцитов, их апоптозу и активации нейрогуморальных систем, которые способствуют запуску гибернации миокарда и его ремоделирования [8]. Выраженность воспалительного ответа в каждом конкретном случае определяется взаимодействием про- и противовоспалительных цитокинов (рис. 1) [8].

Батов Максим Александрович – врач-ординатор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: m.batov112@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3780-4358; SPIN-код: 5850-7711

Воронкова Кира Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ ЦКБ РАН. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru; SPIN-код: 1636-7627

Валиев Рамиз Камраддинович – канд. мед. наук, зав. онкохирургическим отд-нием №2 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: Radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716; SPIN-код: 2855-2867

Шнахова Лидия Мухамедовна – врач-терапевт ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: shnakhova_l_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-3000-0987

Пинчук Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doktor2000@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7877-4407

Рахаев Алик Магомедович – д-р мед. наук, рук. экспертного состава ФКУ «ГБ МСЭ по Кабардино-Балкарской Республике». E-mail: alikrahaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9601-1174

Калова Марина Ризуановна – аспирант каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: marina717717@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8949-4523

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

Maxim A. Batov – Medical Resident, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: m.batov112@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3780-4358; SPIN code: 5850-7711

Kira V. Voronkova – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Central Clinical Hospital RAS. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru; SPIN code: 1636-7627

Ramiz K. Valiev – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Research Center. E-mail: Radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716; SPIN code: 2855-2867

Lidia M. Shnakhova – therapist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: shnakhova_l_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-3000-0987

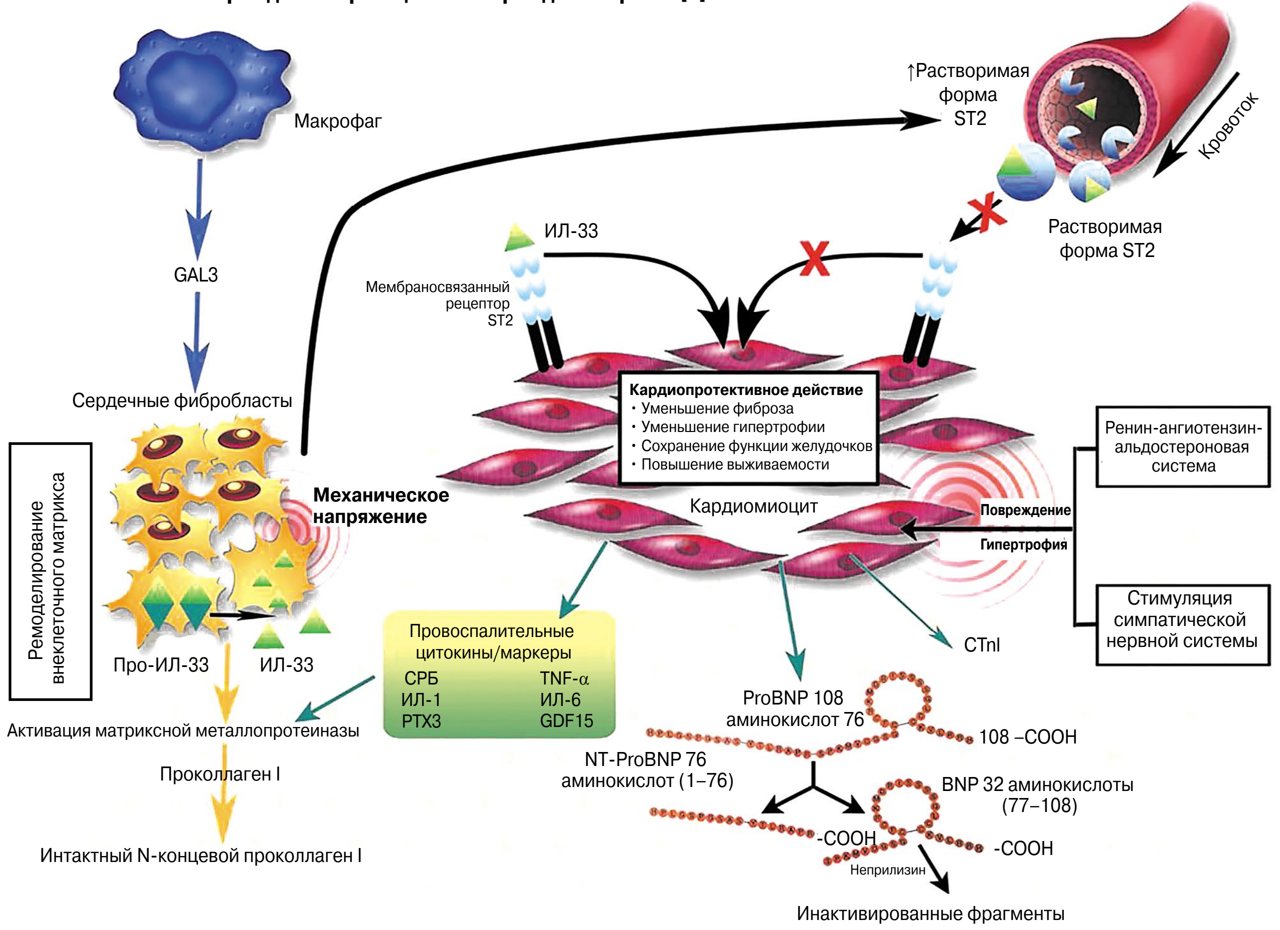
Tatiana V. Pinchuk – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doktor2000@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7877-4407

Alik M. Rakhaev – D. Sci. (Med.), Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkar Republic. E-mail: alikrahaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9601-1174

Marina R. Kalova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: marina717717@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8949-4523

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

Рис. 1. Механизмы повреждения и реакции на повреждение при СН [8].



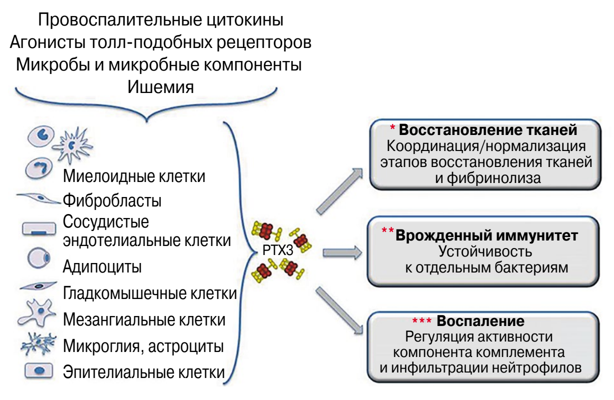
Роль PTX3 в развитии хронического воспаления при ХСН

PTX3 является членом суперсемейства пентраксинов с цикличной мультимерной структурой, которые включают СРБ и амилоидный компонент Р сыворотки (SAP). Пентраксины могут быть длинные и короткие. СРБ и SAP относятся к короткоцепочечным пентраксинам, а PTX3, нейтральные пентраксины и нейтральный рецептор пентраксина – к длинноцепочечным. Короткие и длинные пентраксины синтезируются разными генами. С-терминальный конец белковой молекулы PTX3 аналогичен СРБ и SAP; при этом N-терминальная часть отличается [9].

Фактически короткие и длинные пентраксины продуцируются разными типами клеток в ответ на разные стимулы и обладают разными молекулярными мишенями. Короткоцепочечные вырабатываются преимущественно печенью и индуцируются провоспалительными цитокинами, в основном ИЛ-6 [9]. Основными источниками PTX3 являются сосудистые эндотелиальные клетки, моноциты, макрофаги, альвеолярные клетки, миелоидные дендритные клетки, адипоциты, фибробласты, гладкомышечные клетки, хондроциты и синовиальные клетки (рис. 2) [10].

Провоспалительные цитокины ИЛ-1b и TNF-α, бактериальные фрагменты, взаимодействующие с TLR, такие как бактериальные липополисахариды, флагеллин и белки внешней мембраны, – это основные индукторы PTX3. ИЛ-6, который является основным индуктором СРБ и SAP, не принимает участие в активации PTX3 [10]. Полиморфно-ядерные лейкоциты, содержащие запас зрелого PTX3, который продуцируется во время дифференциации от предшественников костного мозга, накапливаются в гранулах и высвобождаются в ответ на распознавание микробных антигенов или при повреждении ткани [11]. PTX3 также участвует в отложении фибрина, уменьшает инфильтрацию нейтрофилов в воспаленных тканях и принимает участие в регуляции врожденного иммунитета. Противовоспалительные и атеропротекторные факторы, такие как липопротеины высокой плотности и ИЛ-10, индуцируют экспрессию PTX3. Это также говорит в пользу регулирующей роли PTX3 при врожденных и адаптивных иммунных ответах и о его антиатерогенных свойствах [12].

Рис. 2. Клеточные источники и основные функции длинного пентраксина PTX3 [10]

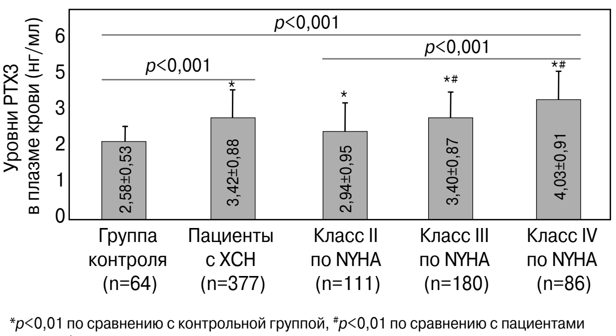


*Атеросклероз и острый инфаркт миокарда, **сепсис, ***атеросклероз, острый инфаркт миокарда, сепсис, остановка сердца, сердечная недостаточность

Для измерения уровней PTX3 в крови был разработан и используется высокочувствительный (нижний предел обнаружения 0,1 нг/мл), специфический (отсутствие перекрестной реакции с человеческим СРБ и SAP) иммуноферментный анализ на основе оригинальных реагентов [13]. Уровень PTX3 в плазме крови здоровых людей незначителен и

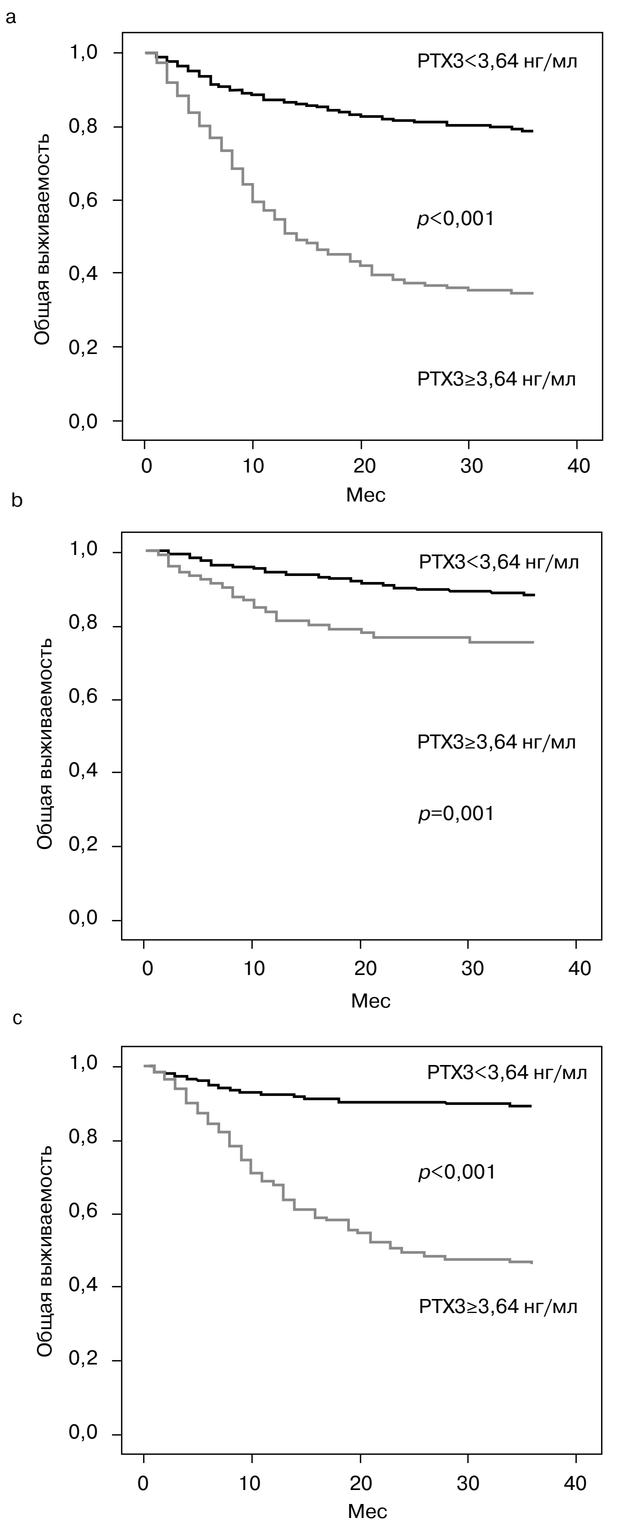
https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201382

Рис. 3. Уровни PTX3 в плазме крови в контрольной группе и у пациентов с ХСН.



*$p<0{,}01$ по сравнению с контрольной группой, #$p<0{,}01$ по сравнению с пациентами с ХСН II ФК по NYHA [17].

Рис. 4. Анализ Каплана–Мейера для всех ССС (*a*), кардиальных смертей (*b*) и повторной госпитализации (*c*) в соответствии с верхней границей нормы уровня PTX3 в плазме крови (3,64 нг/мл) [17].



составляет менее 2 нг/мл, при этом отмечены более высокие показатели у женщин и увеличение концентрации маркера с возрастом. Концентрация PTX3 быстро возрастает с пиком в 6–8 часов до значительных величин – порядка 200–800 нг/мл – при воспалении и инфекционных процессах, в частности при сепсисе и эндотоксиновом шоке [13].

Роль воспаления в прогрессировании и исходе СН до конца неясна. Высокие уровни циркулирующих воспалительных молекул, в частности цитокинов и СРБ, связаны с более тяжелой СН и худшими исходами. Однако вопрос, является ли воспаление причиной или просто следствием заболевания, остается спорным. Кроме того, ни один из воспалительных цитокинов, измеряемых в плазме пациентов с СН, не может использоваться по отдельности в качестве прогностического маркера [14].

Предиктивная способность PTX3 при ХСН

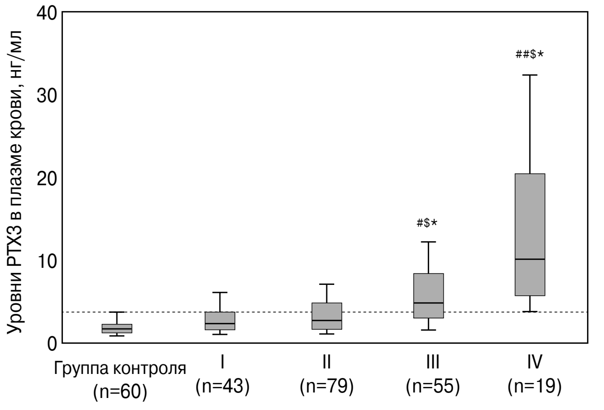
Прогностическая роль PTX3 при ХСН со сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ была описана в нескольких небольших исследованиях, включавших менее 200 пациентов [10]. Уровни PTX3 слабо коррелировали с показателями BNP; ROC-анализ (receiver operating characteristic) показал, что PTX3 превосходит BNP в прогнозировании неблагоприятных исходов [10]. Ряд других исследований продемонстрировал, что лучшим прогностическим эффектом обладает совокупное исследование трех биологических маркеров: BNP, H-FABP и PTX3 [15].

Уровни PTX3 плазмы крови были изучены во время рандомизации и через 3 мес у 1233 пациентов в исследовании GISSI-HF и у 1457 пациентов международного исследования CORONA, в котором изучали действие розувастатина при ХСН [16]. Согласно полученным данным PTX3 был независимо и значимо связан с тяжестью ХСН, уровни PTX3 были выше у пожилых людей с дисфункцией желудочков, у пациентов с более выраженными симптомами и у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Изменения концентрации PTX3 в плазме крови больных с ХСН через 3 мес после начала лечения по сравнению с первичными значениями были значимо связаны с риском летального исхода [16].

Задачей исследования H. Liu и соавт. [17] было изучение прогностической пользы PTX3 у 377 пациентов с ХСН. В течение 3 лет наблюдений оценивали неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ССС), которые включали летальные исходы, связанные с ССС, и повторную госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН. Уровни PTX3 в плазме были значительно выше у пациентов с СН по сравнению с уровнями PTX3 у пациентов без СН. Показатели PTX3 росли по мере увеличения функционального класса (ФК) ХСН согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – New York Heart Association, NYHA (рис. 3).

Уровни PTX3 в плазме крови пациентов с ХСН с неблагоприятными ССС были достоверно значимо выше, чем у больных без неблагоприятных ССС. Анализ Каплана–Мейера показал, что пациенты с уровнем PTX3 ≥3,64 нг/мл имели более высокий риск неблагоприятных ССС по сравнению с пациентами, у которых уровень PTX3 был ниже порогового значения. Многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса показала, что повышенный уровень PTX3 был независимым фактором риска неблагоприятных ССС у па-

Рис. 5. Уровни PTX3 в плазме крови обследованных людей (контрольная группа, больные с ХСН I–IV ФК по NYHA). Верхняя граница нормы PTX3 в плазме крови определена по среднему значению +2SD



Примечание. Пунктирной линией обозначен уровень PTX3 в плазме у лиц из группы контроля – 4,0 нг/мл; *p<0,01 по сравнению с контролем, #p<0,05 по сравнению с NYHA I, ##p<0,01 по сравнению с NYHA I, $\$p$<0,01 по сравнению с NYHA II [20].

циентов с ХСН (отношение рисков – ОР 4,224). Таким образом, уровень PTX3 в плазме крови показал себя как перспективный предиктор долгосрочного исхода у пациентов с ХСН независимо от сохранности функции ЛЖ (рис. 4) [17].

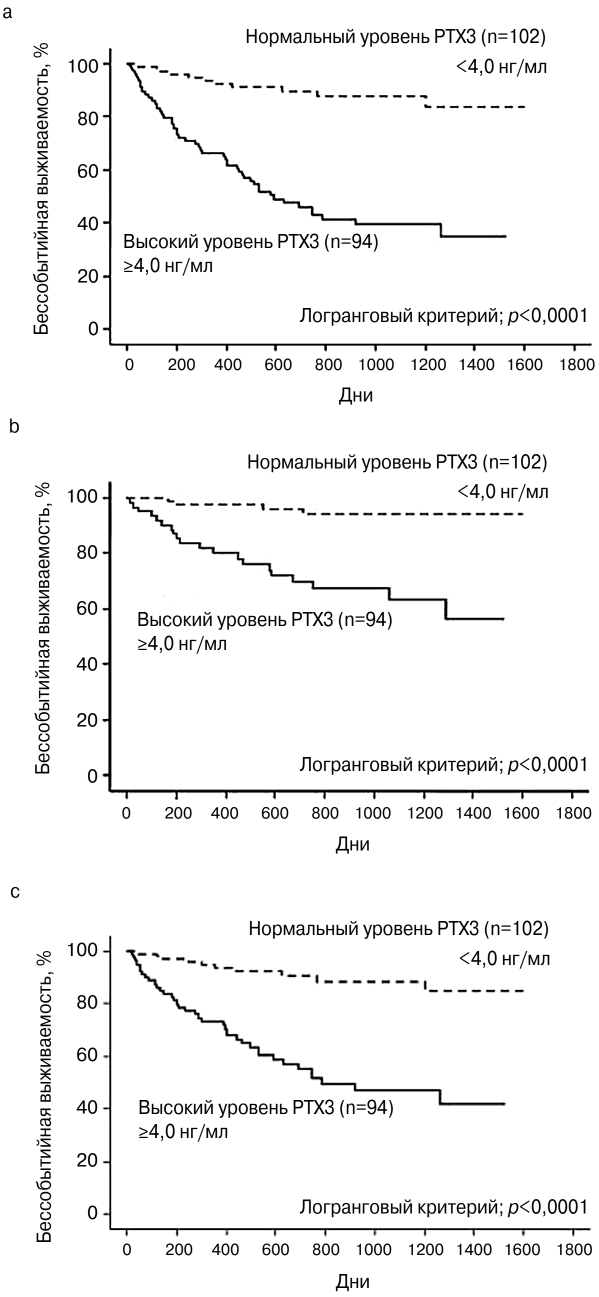
В 2014 г. были опубликованы данные исследования по оценке уровней PTX3, высокочувствительного СРБ и BNP в плазме крови 360 пациентов с ХСН с нормальной ФВ ЛЖ. Авторы изучали частоту неблагоприятных ССС (инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, ишемического инсульта, госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, коронарной реваскуляризации, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний). В течение 30-месячного наблюдения у 106 пациентов зафиксировали неблагоприятные ССС. Эти события чаще встречались у лиц с высокими уровнями PTX3 (>3,0 нг/мл), чем у больных с низкими показателями (≤3,0 нг/мл). Многофакторный анализ рисков показал, что PTX3 (ОР 1,16; p<0,01) и BNP (ОР 1,08; p<0,001) являются значимыми предикторами неблагоприятных ССС [18].

Недавние исследования выявили, что уровни PTX3 повышаются у пациентов с ХСН по мере увеличения ФК по NYHA. В рамках исследования была оценена экспрессия PTX3, NT-proBNP и СРБ в крови больных с СН и в группе здоровых добровольцев того же возраста. Экспрессия PTX3 была значительно выше у пациентов с СН на разных стадиях заболевания по сравнению со здоровыми людьми. Не было обнаружено статистически значимых отклонений уровней СРБ между группами, в то время как уровни NT-proBNP повышались в зависимости от тяжести заболевания (NYHA II ФК – 717±41 пг/мл, NYHA III/IV ФК – 2764±572 пг/мл; p=0,03), а также по сравнению с группой контроля (0–155 пг/мл) [19].

В 2018 г. в отделении кардиологии Медицинского университета Фукусимы S. Suzuki и соавт. оценивали клиническую значимость PTX3 у пациентов с ХСН. В исследование были включены 196 пациентов (112 мужчин и 84 женщины), средний возраст которых составил 68,3±13,3 года [20]. Уровни PTX3 в плазме крови были значительно выше у пациентов с СН, чем у лиц контрольной группы, и увеличивались с повышением ФК ХСН по NYHA (рис. 5).

Впоследствии участников исследования разделили на 2 подгруппы: в 1-ю вошли пациенты с нормальными значениями PTX3 в плазме крови (<4,0 нг/мл, n=102), во 2-ю – пациенты с высокими значениями (>4,0 нг/мл, n=94). Частота кардиальной смерти и повторной госпитализации из-за декомпенсации СН была значительно выше у пациентов с высоким уровнем PTX3, чем у пациентов с нор-

Рис. 6. Анализ Каплана–Мейера для всех ССС (a), кардиальных смертей (b) и повторных госпитализаций (c) у больных с высокими и нормальными значениями PTX3 в плазме крови [20].



мальным уровнем (рис. 6). Регрессионный анализ рисков показал, что концентрация PTX3 является независимым предиктором неблагоприятных ССС. Эти данные показывают, что PTX3 в плазме крови является многообещающим биомаркером, который может помочь в прогнозировании клинических исходов у пациентов с ХСН [20].

В 2021 г. W. Chen и соавт. провели экспериментальную работу, чтобы изучить особенности PTX3 у крыс с СН. Крыс лечили рекомбинантным белком PTX3 и измеряли артериальное давление и эхокардиографические параметры. В плазме крови определяли уровни предсердного и мозгового НУП и PTX3. У крыс с СН обнаружены повышенные значения PTX3. После инъекции рекомбинантного белка PTX3 отмечено улучшение параметров сердечной функции. Авторы пришли к выводу, что PTX3 может снижать давление и концентрации предсердного и мозгового НУП в плазме у крыс с СН, а также уменьшать выраженность воспаления, апоптоз кардиомиоцитов и патологические изменения в миокарде, что было подтверждено результатами морфологического и молекулярно-биологического исследований фрагментов миокарда крыс с СН, которым сделали инъекции рекомбинантного белка PTX3 [21].

Весьма интересные данные были получены в исследовании Е.В. Базаевой. Концентрация PTX3 в крови в состоянии покоя у пациентов с ХСН I–II ФК достоверно отличалась от этого показателя у здоровых людей в зависимости от величины ФВ ЛЖ. В ответ на физическую нагрузку уровень маркера у больных с ХСН достоверно увеличивался. Проведенный многофакторный анализ показал, что скручивание ЛЖ на высоте нагрузки, базальное кручение ЛЖ и уровень PTX3 в покое в наибольшей степени ассоциированы с величиной ФВ ЛЖ. Согласно данным ROC-анализа у лиц с ХСН III ФК со сниженной ФВ ЛЖ диагностическая значимость PTX3 в покое оказалась статистически достоверно высокой [22].

В 2020 г. отечественные ученые представили результаты исследования уровня PTX3 у пациентов с ХСН ишемического генеза II–IV ФК и метаболическим синдромом. Средний показатель маркера у больных с ХСН и метаболическим синдромом (1-я группа) составил 79 нг/мл, без метаболического синдрома (2-я группа) – 98 нг/мл (p=0,924). У пациентов 1-й группы уровень маркера продемонстрировал статистически значимую корреляцию с величиной ФВ ЛЖ (r=-0,281) и размером левого предсердия (r=0,198), а также с большим количеством баллов по шкале оценки клинического состояния при ХСН (r=0,246) и с меньшим значением теста 6-минутной ходьбы (r=-0,297; p<0,05). У лиц 2-й группы концентрация PTX3 показала значимую связь с величиной ФВ ЛЖ (r=-0,187) и размером левого предсердия (r=0,192), а также с большим количеством баллов по шкале оценки клинического состояния (r=0,232) и меньшим показателем теста 6-минутной ходьбы (r=-0,196; p<0,05), с выраженностью одышки (r=0,135), отеков нижних конечностей (r=0,175) и одышки в положении лежа (r=0,126; p<0,05). Авторы резюмировали, что больным с ХСН ишемического генеза II–IV ФК в клинических исследованиях следует оценивать уровни PTX3 в качестве критерия, ассоциированного с ее неблагоприятным течением [23].

Согласно данным Вермонтского университета, полученным при наблюдении за пациентами с СН с сохраненной ФВ ЛЖ, концентрации высокочувствительного СРБ, ИЛ-6 и PTX3 были значительно выше у больных при декомпенсации ХСН по сравнению с этими показателями у пациентов без декомпенсации ХСН. Уровень PTX3 в плазме крови положительно коррелировал с индексом объема левого предсердия (r=0,41, p=0,0017) и массой миокарда ЛЖ (r=0,26; p=0,0415), в то время как TNF-α обратно коррелировал с соотношением максимальной скорости потока крови в фазу быстрого наполнения к максимальной скорости потока в систолу предсердий – E/A (r=-0,31; p=0,0395) [24].

В 2021 г. M. Yamamoto и соавт. провели исследование по оценке уровней растворимого ST2, PTX3, GAL3 и высокочувствительного тропонина T у пациентов с декомпенсированной СН [25]. Получена статистически значимая корреляция значений ST2 с возрастом, полом, индексом массы тела, диаметром нижней полой вены, концентрациями BNP, PTX3, СРБ и уровнями GAL3. В ходе наблюдения констатировано 174 (28,4%) события, в том числе 58 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и 116 повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН. Однако после внесения статистических поправок ST2 предсказал ССС для 13 клинических переменных (ОР 1,422; p=0,018). Связь между ST2 и ССС перестала быть статистически значимой после корректировки после поправки на BNP (p=0,227) за исключением подгруппы пациентов с сохраненной ФВ (ОР 1,925, p=0,021). GAL3 и высокочувствительный тропонин T предсказывали риск конечной точки после поправки на возраст и пол, но не были значимыми после поправки на клинические переменные [25].

Связь PTX3 с другими биомаркерами хронического воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях остается малоизученной. В 2021 г. китайские ученые из Чжэнчжоуского университета провели исследование по оценке сывороточных уровней PTX3 и синдекана-4 у детей с ХСН. Авторы резюмировали, что сывороточный PTX3 и синдекан-4 участвуют в развитии и прогрессировании ремоделирования желудочков у детей с ХСН и могут использоваться в качестве маркеров для анализа сердечной деятельности и оценки результатов лечения детей с данной патологией [26].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день в арсенале биомедицинской практики находится большое количество современных биологических маркеров, которые позволяют понять патогенез СН, активность систем нейрорегуляции, выраженность повреждения миокарда, аспекты течения процессов воспаления и формирования фиброзной ткани в сердце, а также характер поражения других органов и систем человеческого организма [27, 28]. Представленный литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки нового маркера воспаления PTX3. Ожидается, что дальнейшие исследования PTX3 дадут ответ о возможности его использования в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования ССС у пациентов с ХСН [29, 30].

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архивъ внутренней медицины.* 2018;8(5):333-45 [Alieva AM, Reznik EV, Gasanova ET, et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archive of Internal Medicine.* 2018;8(5):333-45 (in Russian)]. DOI:10.20514 / 2226-6704-2018-8-5-333-345
2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;8(136):7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russ J Cardiol.* 2016;8(136):7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
3. Braunwald E. Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(1):1-20. DOI:10.1016/j.jchf.2012.10.002
4. Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахиаритмий и внезапной сердечной смерти у боль-

ных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(4):101-8 [Gasparyan AZh, Shlevkov NB, Skvortsov AA. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Kardiologiia*. 2020;60(4):101-8 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.4.n487

5. Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А., и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):145-9 [Aliyeva AM, Baykova IE, Kislyakov VA, et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(9):145-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000226
6. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И., и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-6 [Alieva AM, Pinchuk TV, Almazova II, et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.6.200606
7. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Фракталкин и сердечно-сосудистые заболевания. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83-6 [Alieva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. Fractalkin and cardiovascular disease. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200186
8. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(22):e1054-91. DOI:10.1161/CIR.0000000000000490
9. Авербах М.М. (мл.), Губкина М.Ф., Панова Л.В. Содержание пентраксина 3 и С-реактивного протеина в сыворотке крови у больных туберкулезом органов дыхания детей и подростков с деструктивными процессами и малыми формами туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(9):44-8 [Averbakh MM (J.), Gubkina MF, Panova LV. Content of pentraxin-3 and C-reactive protein in blood serum of children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis with destruction and minor forms of the disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(9):44-8 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2016-94-9-44-48
10. Ristagno G, Fumagalli F, Bottazzi B, et al. Pentraxin 3 in Cardiovascular Disease. *Front Immunol*. 2019;10:823. DOI:10.3389/fimmu.2019.00823
11. Jaillon S, Peri G, Delneste Y, et al. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *J Exp Med*. 2007;204(4):793-804. DOI:10.1084/jem.20061301
12. Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK, et al. Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2009;120(8):699-708. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.806547
13. Yamasaki K, Kurimura M, Kasai T, et al. Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(4):471-7. DOI:10.1515/CCLM.2009.110
14. Nymo SH, Aukrust P, Kjekshus J, et al. Limited Added Value of Circulating Inflammatory Biomarkers in Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2017;5(4):256-64. DOI:10.1016/j.jchf.2017.01.008
15. Ishino M, Takeishi Y, Niizeki T, et al. Risk stratification of chronic heart failure patients by multiple biomarkers: implications of BNP, H-FABP, and PTX3. *Circ J*. 2008;72(11):1800-5. DOI:10.1253/circj.cj-08-0157
16. Latini R, Gullestad L, Masson S, et al. Pentraxin-3 in chronic heart failure: the CORONA and GISSI-HF trials. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(9):992-9. DOI:10.1093/eurjhf/hfs092
17. Liu H, Guo X, Yao K, et al. Pentraxin-3 Predicts Long-Term Cardiac Events in Patients with Chronic Heart Failure. *Biomed Res Int*. 2015:817615. DOI:10.1155/2015/817615
18. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Incremental prognostic significance of the elevated levels of pentraxin 3 in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):e000928. DOI:10.1161/JAHA.114.000928
19. Cabiati M, Salvadori C, Verde A, Del Ry S. Pentraxin 3, a novel inflammatory marker in heart failure patients: its expression in whole blood as a function of clinical severity. *Frontiers Drug Chemistry Clinical Res*. 2018;1(3):1-5. DOI:10.15761/FDCCR.1000114
20. Suzuki S, Takeishi Y. Molecular mechanisms and clinical features of heart failure. *Fukushima J Med Sci*. 2018;64(3):116-24. DOI:10.5387/fms.2018-17
21. Chen W, Zhuang Y-S, Yang C-X, et al. The Protective Role of the Long Pentraxin PTX3 in Spontaneously Hypertensive Rats with Heart Failure. *Cardiovasc Toxicol*. 2021;21(10):808-19. DOI:10.1007/s12012-021-09671-0
22. Базаева Е.В., Мясников Р.П., Метельская В.А., Бойцов С.А. Диагностическая значимость биохимических маркеров при хронической сердечной недостаточности со сниженной, пограничной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2017;57(3):39-45 [Bazaeva EV, Myasnikov RP, Metelskaya VA, Boytsov SA. Diagnostic value of biochemical markers in patients with chronic heart failure with reduced, borderline and preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiologiia*. 2017;57(3):39-45 (in Russian)]. DOI:10.18565/cardio.2017.3.39-45
23. Шепель Р.Н., Драпкина О.М., Булгакова Е.С., и др. Анализ уровня пентраксина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II–IV функциональных классов и метаболическим синдромом. *Профилактическая медицина*. 2020;23(5):124-31 [Shepel RN, Drapkina OM, Bulgakova ES, et al. Pentraxin-3 level analysis in patients with functional class II–IV ischemic chronic heart failure and metabolic syndrome. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(5):124-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed202023051124
24. Abernethy A, Raza S, Sun J-L, et al. Pro-Inflammatory Biomarkers in Stable Versus Acutely Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e007385. DOI:10.1161/JAHA.117.007385
25. Yamamoto M, Seo Y, Ishizua T, et al. Comparison of Soluble ST2, Pentraxin-3, Galectin-3, and High-Sensitivity Troponin T of Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27(11):1240-50. DOI:10.1016/j.cardfail.2021.05.025
26. Zhang F-H, Zhao X-L, Feng S, An J-D. Change of serum levels of pentraxin-3 and syndecan-4 in children with chronic heart failure. *CJCP*. 2021;23(5):513-8. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2101108
27. Шепель Р.Н., Драпкина О.М. Ангиогенез у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: фокус на эндотелиальный фактор роста сосудов, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(3):439-48 [Shepel RM, Drapkina OM. Angiogenesis in Patients with Chronic Heart Failure: Focus on Endothelial Vascular Growth Factor, Pentraxin-3 and Transforming Growth Factor Beta. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(3):439-48 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446- 2020-05-02
28. Гареева Д.Ф., Хамитова А.Ф., Лакман И.А., и др. Прогностическая значимость комбинации новых биомаркеров в долгосрочной стратификации неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3948 [Gareeva DF, Khamitova AF, Lakman IA, et al. Prognostic significance of a combination of novel biomarkers in the long-term stratification of adverse outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3948 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3948
29. Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Анализ взаимосвязи иммунологических факторов и воспалительных маркеров с течением хронической сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита. *Кардиология*. 2018;58(S10):4-8 [Ankudinov AS, Kalyagin AN. Analysis of the interrelation between immune factors and inflammatory markers, and the course of chronic heart failiure in patients with rheumathoid arthritis. *Kardiologiia*. 2018;58(S10):4-8 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2495
30. Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Иммунологическая оценка процесса фиброзирования миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с ревматоидным артритом. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2021;1(57):16-24 [Ankudinov AS, Kalyagin AN. Immunological assessment of myocardial fibrosis in patients with chronic heart failure associated with rheumatoid arthritis. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2021;1(57):16-24 (in Russian)]. DOI:10.21685/2072-3032-2021-1-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2022

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201379

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Влияние активной диуретической терапии на баланс натрия у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

В.В. Давыдов✉[1], Е.Л. Арехина[2]

[1]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия;
[2]КГБУЗ «Городская больница №8», Барнаул, Россия

Аннотация

Обоснование. Активная дегидратация пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) часто сопровождается развитием гипонатриемии. Это увеличивает время госпитализации и ухудшает прогноз. Осложнение связывали с побочными эффектами фуросемида.

Цель. Сравнить эффект дегидратации и состояние баланса натрия после использования разных программ парентерального введения фуросемида на раннем этапе терапии ОДХСН.

Материалы и методы. Пациенты с ОДХСН (n=125) были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы получали фуросемид в виде болюсных инъекций, пациенты 2-й группы – в виде продленной инфузии. Процесс дегидратации ежедневно контролировали измерением суточного количества мочи и массы тела. Эффект терапии оценивали как удовлетворительный при снижении массы тела в течение суток на 1,0–2,0 кг. Уровень натрия плазмы изучали на 1, 5 и 10-е сутки.

Результаты. Во 2-й группе удовлетворительную скорость дегидратации наблюдали в 1,7 раза чаще, чем в 1-й группе (p<0,05). У пациентов 2-й группы на 5-е сутки терапии число случаев гипонатриемии было меньше в 2,3 раза (p<0,05). Гипонатриемия реже развивалась у пациентов с удовлетворительным эффектом дегидратации. На 10-е сутки число случаев гипонатриемии в группах статистически значимо не различалось.

Заключение. Продленная внутривенная инфузия фуросемида позволила лучше контролировать процесс дегидратации и уровень натрия плазмы на раннем этапе терапии у пациентов с ОДХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фуросемид, гипонатриемия

Для цитирования: Давыдов В.В., Арехина Е.Л. Влияние активной диуретической терапии на баланс натрия у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2022;24(1):60–65. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201379

ORIGINAL ARTICLE

The effect of active diuretic therapy on the sodium balance in patients with acute decompensation of chronic heart failure

Vladimir V. Davydov✉[1], Ekaterina L. Arehina[2]

[1]Altai State Medical University, Barnaul, Russia;
[2]City Clinical Hospital №8, Barnaul, Russia

Abstract

Background. Active dehydration of patients with acute decompensation of chronic heart failure (ADCHF) was often accompanied by the development of hyponatremia. This increased the time of hospitalization and worsened the prognosis. The complication was associated with the side effects of furosemide.

Aim. To compare the effect of dehydration and the state of sodium balance after using different methods of parenteral administration of furosemide at an early stage of treatment of ADCHF.

Materials and methods. Patients with ADCHF (n=125) were divided into two groups. Group 1 received furosemide as bolus injections, group 2 as an extended intravenous infusion. The process of dehydration was controlled by the amount of urine and body weight loss per day. The effect was considered satisfactory if the body weight decreased by 1.0–2.0 kg per day. The plasma sodium level was studied on 1, 5, 10 days.

Results. In group 2, the satisfactory effect of dehydration was observed 1.7 times more often than in group 1 (p<0.05). In group 2 patients on the 5th day of therapy, the number of cases of hyponatremia was 2.3 times less (p<0.05). Hyponatremia developed little in patients with a satisfactory effect of dehydration. On the 10th day, the number of cases of hyponatremia in the groups did not significantly differ.

Conclusion. Prolonged intravenous infusion of furosemide allowed more control of the dehydration process and the plasma sodium level at an early stage of therapy in patients with ADCHF.

Key words: chronic heart failure, furosemide, hyponatremia

For citation: Davydov VV, Arehina EL. The effect of active diuretic therapy on the sodium balance in patients with acute decompensation of chronic heart failure. Consilium Medicum. 2022;24(1):60–65. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201379

Введение

Наиболее частая причина госпитализации при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) – признаки и симптомы объемной перегрузки [1, 2]. Петлевые диуретики в этом случае – основной метод лечения пациентов со стабильной гемодинамикой [3]. Диуретики часто оказывались неэффективны при прогрессировании сердечной недостаточности, и это вынуждало

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Давыдов Владимир Валентинович** – д-р мед. наук, проф., доц. каф. анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: 6davv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7667-910X

Арехина Екатерина Леонидовна – зам. глав. врача по лечебной работе КГБУЗ ГБ №82. E-mail: arehina_katerina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7049-5585

✉**Vladimir V. Davydov** – D. Sci. (Med.), Prof., Altai State Medical University. E-mail: 6davv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7667-910X

Ekaterina L. Arehina –Deputy Chief doctor, City Clinical Hospital №8. E-mail: arehina_katerina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7049-5585

менять тактику их применения, приходилось повышать дозу фуросемида и увеличивать кратность его введения [4]. Несмотря на длительную историю использования препарата в клинической практике, терапия им остается в значительной степени эмпирической, и в настоящее время недостаточно фактических данных, чтобы принять соответствующие решения [5]. До сих пор не определен оптимальный режим дозирования фуросемида и не изучен механизм развития осложнений, связанных с активной дегидратацией больных [6].

Электролитный баланс у пациентов с ОДХСН нередко нарушался из-за рутинного применения диуретиков и нейрогуморальной активации, которая возникала вследствие их использования [7]. Гипонатриемию обнаруживали у 13–16% больных, госпитализированных с ОДХСН [8]. Нормальный уровень натрия, установленный в первые дни госпитализации, на фоне естественного течения заболевания и активной диуретической терапии снижался в 17% случаев [9]. Гипонатриемия ассоциировалась с увеличением сроков госпитализации, экономических затрат на лечение и ухудшением прогноза [10]. Одной из причин этого осложнения считают агрессивное противоотечное лечение [11]. Современные руководства по кардиологии рекомендуют проводить активную диуретическую терапию больным с ОДХСН с осторожностью и контролировать уровень электролитов крови [12].

Для профилактики осложнений, которые могут возникнуть при терапии петлевыми диуретиками, предлагалось изменить программу их введения. В клинических рекомендациях по терапии острой сердечной недостаточности 2017 г. было предложено использовать метод непрерывного медленного введения фуросемида, чтобы снизить резистентность к нему [13]. Эти рекомендации связаны с отдельными сообщениями о том, что фуросемид после непрерывной инфузии давал более высокий диуретический эффект, чем после струйной инъекции той же дозы. Исследователи нередко отмечали недостаточный эффект быстрых болюсов препарата. Непрерывная инфузия фуросемида со скоростью 20 мг/ч позволяла чаще достигнуть удовлетворительного результата. При этой скорости инфузии концентрация препарата в плазме крови была ниже 20 мг/л, что, с одной стороны, обеспечивало удовлетворительный диуретический эффект, с другой – позволяло избежать известных побочных эффектов [14].

Непрерывное, или болюсное, дозирование фуросемида – предмет давней дискуссии клиницистов, оказывающих помощь пациентам с ОДХСН [15]. В настоящее время недостаточно информации о том, как различные программы парентерального введения фуросемида начального этапа активной дегидратации влияют на баланс натрия при разном исходном уровне этого электролита в плазме. Неизвестно также, какой из методов введения препарата лучше восстанавливает исходно низкий уровень натрия, а какой влечет прогрессирование нарушения. Эти вопросы послужили основанием для данного исследования.

Цель исследования – сравнить эффект дегидратации и состояние баланса натрия после использования разных программ парентерального введения фуросемида на раннем этапе терапии ОДХСН.

Материалы и методы

Мы обследовали 125 пациентов (56 мужчин и 69 женщин), поступивших в терапевтическое отделение с ОДХСН. Медиана возраста пациентов составила 76 (74; 79) лет. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (good clinical practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования №8 от 28.09.2020 был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Перед исследованием все участники написали информированное согласие.

Диагноз ОДХСН устанавливали на основании по крайней мере одного симптома (удушья, ортопноэ, отеков) и одного клинического признака хронической сердечной недостаточности – ХСН (хрипов в легких, периферических отеков, увеличения печени, асцита, застоя в легких на рентгенограмме, набухания шейных вен). Дополнительным критерием включения служил анамнез ХСН. Критерии исключения: заболевания почек, сопровождавшиеся выраженной структурной перестройкой (хроническим пиело- и гломерулонефритом, поликистозом и врожденными аномалиями почек, гидронефрозом); V стадия хронической болезни почек (терминальная стадия почечной недостаточности); острые инфекционные или воспалительные заболевания; уровень систолического артериального давления (САД) ниже 100 мм рт. ст.; необходимость внутривенного применения инотропных средств; острый коронарный синдром или инсульт, перенесенный в последние 6 мес.

Причинами ОДХСН были тахисистолическая форма фибрилляции предсердий – у 31 (24,8%) пациента, несоблюдение водно-солевого режима – у 37 (29,6%), несоблюдение режима приема препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ), диуретиков, β-адреноблокаторов) – у 54 (43,2%). Сочетание указанных причин установлено у 34 (27,2%) пациентов. Причиной ХСН у всех была ишемическая болезнь сердца. Медиана продолжительности ХСН составила 7 (6; 8) лет. Медиана тяжести состояния пациентов при поступлении в стационар – 8 (6; 8) баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.). Это соответствовало III–IV функциональным классам (ФК) ХСН согласно критериям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association – NYHA).

Сопутствующая патология распределялась следующим образом: артериальная гипертензия была у 76,8% больных, инфаркт миокарда в анамнезе – у 61,6%, хроническая обструктивная болезнь легких – у 34,4%, фибрилляция предсердий – у 31,2%, сахарный диабет – у 24,8%, ожирение (индекс массы тела более 35) – у 32,8% пациентов. Всем больным провели стандартное клиническое обследование, в том числе контроль суточного количества мочи и массы тела; у всех пациентов отслеживали динамику уровня натрия плазмы, оценивали электрокардиограмму, фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ); при поступлении в стационар и в течение периода госпитализации (на 5 и 10-е сутки) определяли уровень натрия в сыворотке крови.

Исследование выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе «AU480» (Beckman Coulter, Япония). Концентрацию электролита выражали в ммоль/л. Гипонатриемию диагностировали при снижении уровня натрия в сыворотке крови <135 ммоль/л. Степень тяжести гипонатриемии оценивали в соответствии с общепринятыми рекомендациями: при уровне натрия 134–130 ммоль/л гипонатриемию расценивали как легкую, при 129–125 ммоль/л – как умеренную, при <125 ммоль/л – как тяжелую [16].

Догоспитальной считали гипонатриемию, обнаруженную при поступлении, госпитальной – развившуюся на фоне лечения в условиях стационара. Прогрессирование догоспитальной и госпитальной гипонатриемии диагностировали в случае изменения степени тяжести на более тяжелую и снижения уровня натрия на 3 ммоль/л и более по сравнению с предыдущим значением. Восстановление уровня натрия в плазме диагностировали при достижении показателя 135 ммоль/л и выше.

Включенные в исследование пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с современными стандартами лечения и соблюдали водно-солевой режим [3, 12, 13]. В период активной диуретической терапии пациентам рекомендовали умеренное ограничение натрия с пищей (<3 г/сут), после достижения компенсации состояния –

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201379

Таблица 1. Характеристика 1 и 2-й групп пациентов с ОДХСН; Me [Q25; Q75]

Показатели	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=65)
Возраст, лет	76 (75; 79)	76 (73; 78)
Мужчины, n	27	29
Женщины, n	33	36
Масса тела, кг	84, 5 (74,8; 92,3)	83,0 (74,8; 90,5)
Показатель ШОКС, баллы	8 (5; 8)	8 (6; 8)
ФВ ЛЖ, %	42 (36; 46)	43 (35; 46)
Систолическое АД, мм рт. ст.	140 (120; 160)	140 (125; 160)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90 (90; 100)	90 (90; 110)
ЧСС, уд/мин	100 (96; 116)	102 (96; 112)
SaO_2, %	93 (91; 96)	94 (91; 95)
Натрий плазмы, ммоль/л	139,0 (137,0; 141,7)	139,0 (136,3; 142,8)
sCr, мкмоль/л	118 (99; 156)	120 (96; 156)
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	48 (34; 57)	46 (40; 58)

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, SaO_2 – сатурация кислорода артериальной крови.

в соответствии с ФК ХСН. При ХСН I ФК пациентам рекомендовали не употреблять соленую пищу (ограничение натрия до 3 г/сут), при II ФК – не подсаливать пищу (ограничение натрия до 1,5–2 г/сут), при Ш–IV ФК – употреблять продукты с пониженным содержанием соли и готовить блюда без соли (ограничение натрия до 1 г/сут). Во время активного лечения диуретиками больным предписывали ограничить потребление жидкости до 1,5 л/сут, после достижения полной компенсации ХСН – ограничить до 2 л/сут. Все исследуемые вели тщательный учет потребленной жидкости, на основе чего осуществлялась оценка водного баланса организма.

Пациентов разделили на 2 группы. Их характеристика при поступлении в стационар представлена в табл. 1. Всем пациентам назначили традиционную терапию ОДХСН, которая включает в себя ИАПФ, β-адреноблокаторы, петлевые диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, при необходимости больным давали сердечные гликозиды и препараты калия. После стабилизации состояния парентеральную терапию петлевыми диуретиками дополняли, а затем полностью заменяли приемом per os (петлевых диуретиков и антагонистов минералокортикоидных рецепторов).

В 1-ю группу (n=60) вошли пациенты, у которых начальный этап парентеральной терапии диуретиками включал методику однократных болюсных инъекций фуросемида 2 раза в сутки. Пациентам проводили контроль положительного баланса выделенной жидкости над введенной, а также контроль темпа диуреза и массы тела в соответствии с Клиническими рекомендациями Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов 2018 г. Эффект терапии оценивали как удовлетворительный при снижении массы тела в течение суток на 1,0–2,0 кг. Олигурию констатировали, если показатель был ниже 1,0 кг/сут, полиурию – если показатель был более 2,0 кг/сут. Кратность введения и/или дозу увеличивали при олигурии и уменьшали при полиурии. В течение всех дней парентерального введения фуросемида оценивали число пациентов с удовлетворительным и неудовлетворительным эффектами (олигурией, полиурией). Учитывалась также продолжительность неудовлетворительных эффектов. Медиана разовой дозы препарата составила 0,50 (0,44; 0,53) мг/кг, суточной дозы – 0,72 (0,44; 1,0) мг/кг. Парентеральное применение диуретиков продолжалось 6 (5; 8) дней. Общая доза фуросемида, введенного внутривенно за курс терапии, составила 3,77 (2,55; 4,80) мг/кг.

Во 2-й группе (n=65) начальный этап парентеральной терапии диуретиками включал продленную внутривенную инфузию фуросемида с помощью инфузионной внутривенной помпы. Суточная доза была разделена на два введения. Средняя скорость одного введения составила 20 мг/ч, продолжительность – 2 ч. Перед началом инфузии предлагалось опорожнить мочевой пузырь (с контролем количества выделенной мочи). Эффект терапии оценивали непосредственно во время инфузии. Если у пациента во время введения фуросемида появлялись позывы на мочеиспускание и количество выделенной мочи было более 300 мл, – инфузия прекращалась. При достаточном диурезе до следующей инфузии препарат не вводили. При отсутствии позывов на мочеиспускание во время и после инфузии пациенту предлагалось опорожнить мочевой пузырь. Если количество выделенной мочи было менее 100 мл, дозу препарата увеличивали и продолжали его введение. Эффект терапии оценивали по тем же критериям, что и в 1-й группе. Медиана разовой дозы препарата составила 0,51 (0,45; 0,52) мг/кг, суточной дозы – 0,62 (0,44; 0,8) мг/кг. Парентеральное применение диуретиков продолжалось 5 (3; 6) дней.

Группы не отличались по возрасту, полу, тяжести клинического состояния ОДХСН по ШОКС, показателю ФВ ЛЖ, уровню натрия и креатинина плазмы, скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Продолжительность парентеральной терапии диуретиками и общая их доза в группах не имели статистически значимых различий.

Чтобы проанализировать, как часто госпитальная гипонатриемия развивалась после терапии диуретиками, из обеих групп исключали пациентов с догоспитальным нарушением баланса электролитов. Чтобы оценить, как связано восстановление уровня натрия при гипонатриемии с различными эффектами терапии, рассматривали только пациентов с догоспитальными нарушениями и нарушениями, которые развились на 3-и сутки в стационаре.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0, Excel 2013, ONLYOFFICE Desktop Editors 2016. Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов Me [Q25; Q75], где Me – медиана, Q25 – 25-й квартиль, Q75 – 75-й квартиль, n – объем выборки.

Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака и частота проявления признака в процентах. Статистическую значимость различий между признаками определяли с помощью критерия Манна–Уитни (U-test). Чтобы оценить силу связи между эффектами терапии диуретиками, в том числе связь между развитием гипонатриемии с ее вариантами течения и методом введения фуросемида, рассчитывали критерий Пирсона $\chi 2$ (для больших выборок) и точный критерий Фишера (если математическое ожидание значений было менее 10). Статистическую значимость различий частоты проявления олигурии, полиурии, удовлетворительного диуреза, гипонатриемии, ее прогрессирования и восстановления, выраженных в процентах, между группами определяли по t-критерию Стьюдента. Результаты считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

В 1-й группе удовлетворительный эффект терапии был отмечен у 25 (41,7%) пациентов. Медиана снижения массы тела за весь период терапии у них составляла 1,3 (1,1; 1,8) кг/сут. Олигурия в течение 1 сут за весь период парентерального введения фуросемида установлена у 11 (18,3%) пациентов, в течение 2 сут – у 3 (5,0%), в течение 3 сут – у 2 (3,3%).

Это проявлялось эпизодами низкого темпа снижения массы тела, медиана которого в эти дни составляла 0,5 (0,3; 0,6) кг/сут. Всего в 1-й группе таких больных было 16 (26,7%). Полиурию в течение 1 сут наблюдали у 10 (16,7%) пациентов, в течение 2 сут – у 7 (11,7 %), в течение 3 сут – у 2 (3,3%). Медиана снижения массы тела при этом составляла 4,3 (3,6; 4,7) кг/сут. Всего в 1-й группе с эпизодами полиурии было 19 (31,7%) больных. Число пациентов с удовлетворительным эффектом терапии фуросемидом, общее число пациентов с эпизодами полиурии и олигурии в группах показаны на рис. 1.

Догоспитальная гипонатриемия с показателем натрия плазмы 130,6±1,9 ммоль/л была определена у 10 (16,7%) пациентов 1-й группы. В 8 (13,3%) случаях регистрировали легкую степень тяжести, в 2 (3,3%) – умеренную. Динамика догоспитальной гипонатриемии в группах на этапах обследования показана на рис. 2. На 5-е сутки пониженный уровень натрия, 131,3±2,8 ммоль/л, был установлен у 17 (28,3%) больных. Из них новых случаев (госпитальная гипонатриемия) выявлено 8 (13,3%), а сохранившихся с догоспитального этапа – 9 (15,0%). Динамика госпитальной гипонатриемии в группах на этапах обследования показана на рис. 3.

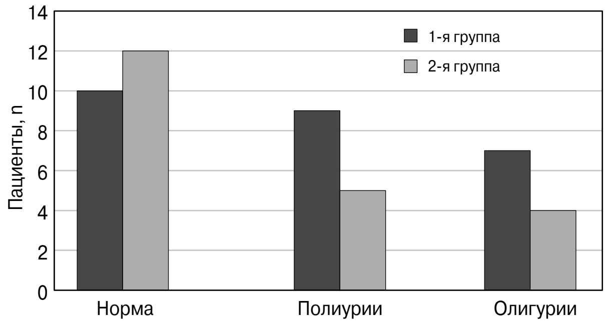
У 1 (1,7%) пациента из 1-й группы восстановился уровень натрия, но сохранялась умеренная степень тяжести гипонатриемии. Догоспитальная гипонатриемия прогрессировала от легкой степени тяжести до умеренной у 4 (6,7%) больных. Еще у 4 (6,7%) изменений не было. У 1 (1,7%) пациента отмечена положительная динамика, но уровень натрия не восстановился. У него умеренная гипонатриемия перешла в легкую. Всего на этом этапе зафиксировано 5 (8,3%) случаев догоспитальной гипонатриемии умеренной степени тяжести с показателем 127,4±0,9 ммоль/л.

На 10-е сутки низкий уровень натрия был у 19 (31,7%) пациентов. Было выявлено 5 (8,4%) новых госпитальных нарушений баланса этого электролита. Количество догоспитальных нарушений снизилось до 7 (11,7%), поскольку у 2 (3,3%) пациентов восстановился уровень натрия. У всех пациентов с ранее выявленной умеренной степенью тяжести наблюдалась положительная динамика, и догоспитальная гипонатриемия у них регистрировалась на уровне легкой с показателем 132,1±1,1 ммоль/л. Количество госпитальных нарушений, выявленных на предыдущем этапе, уменьшилось до 7 (11,7%), так как у 1 (1,7%) пациента восстановился уровень электролита. Нарушение ни у кого не прогрессировало.

Таким образом, в ходе терапии ОДХСН низкий уровень электролита сохранялся с догоспитального этапа у 7 (11,7%) больных 1-й группы, его уровень восстановился у 3 (5,0%). Госпитальных нарушений баланса натрия отмечено 13 (21,7%), и у 1 (1,7%) пациента его уровень пришел в норму. К концу терапии у 19 (31,7%) пациентов уровень натрия был ниже нормы (131,9±1,6 ммоль/л). Случаев умеренной и тяжелой гипонатриемии не установлено. Эпизоды прогрессирования наблюдали у 4 (6,7%) больных. У 41 (68,3%) пациента без нарушений баланса натрия уровень этого электролита в плазме в конце терапии составил 138,9±2,6 ммоль/л.

Во 2-й группе удовлетворительный эффект терапии наблюдали у 46 (70,8%) пациентов. Медиана снижения массы тела за весь период терапии у них составила 1,5 (1,3; 1,8) кг/сут. Олигурия в течение 1 сут за весь период парентерального введения фуросемида установлена у 5 (7,7%) пациентов, в течение 2 сут – у 1 (1,5%), в течение 3 сут – у 1 (1,5%). Это проявлялось эпизодами низкого темпа снижения массы тела, медиана которого в эти дни составляла 0,6 (0,4; 0,7) кг/сут. Таких больных было 7 (10,8%). Полиурию в течение 1 сут наблюдали у 8 (12,3%) пациентов, в течение 2 сут – у 4 (6,2%), в течение 3 сут не установлена ни у одного. Медиана снижения массы тела при этом составляла 3,2 (2,9; 3,4) кг/сут. Общее число больных с эпизодами полиурии в процессе терапии было 12 (18,5%).

Рис. 1. Сравнительная оценка эффекта терапии фуросемидом в группах.



Догоспитальная гипонатриемия с показателем натрия плазмы 129,8±2,9 ммоль/л была определена у 12 (18,5%) больных. В 8 (12,3%) случаях установлена легкая степень тяжести и в 4 (6,2%) – умеренная. На 5-е сутки пониженный уровень натрия, 131,8±1,7 ммоль/л, был у 8 (12,3%) пациентов. Из них новых случаев (госпитальная гипонатриемия) выявлено 3 (4,6%), а сохранившихся с догоспитального этапа – 5 (7,7%). Электролитный баланс на этом этапе исследования во 2-й группе восстановился у 7 (10,8%) пациентов. У остальных зарегистрирована легкая степень тяжести гипонатриемии с показателем натрия плазмы 131,6±0,8 ммоль/л.

На 10-е сутки низкий уровень натрия был выявлен у 12 (18,5%) пациентов. Было установлено 6 (9,2%) новых случаев госпитального нарушения баланса этого электролита. Количество догоспитальных нарушений на этом этапе снизилось до 4 (6,2%), поскольку у 1 пациента восстановился уровень натрия. Догоспитальная гипонатриемия была зарегистрирована на уровне легкой степени с показателем 130,9±0,7 ммоль/л. Количество госпитальных нарушений, выявленных на предыдущем этапе, уменьшилось до 2 (3,1%), так как у 1 (1,5%) пациента уровень натрия пришел в норму.

Таким образом, в ходе терапии ОДХСН низкий уровень натрия сохранялся с догоспитального этапа у 4 (6,2%) больных 2-й группы, его показатели пришли в норму у 8 (12,3%). У 9 (13,8%) пациентов было госпитальное нарушение баланса натрия, из них у 1 (1,5%) его показатель восстановился. К концу терапии у 12 (18,5%) пациентов была легкая степень тяжести гипонатриемии, уровень натрия в плазме составил 132,4±1,9 ммоль/л. Случаев умеренной и тяжелой гипонатриемии и эпизодов ее прогрессирования установлено не было. У 53 (81,5%) пациентов без нарушений баланса натрия уровень этого электролита в плазме к концу терапии составил 141,7±3,8 ммоль/л.

Обсуждение

В группе, где давали фуросемид путем продленной инфузии, было в 1,7 раза больше ($p<0,05$) пациентов, у которых масса тела снижалась в удовлетворительном темпе в течение всего периода терапии, чем в группе, где пациенты получали фуросемид болюсно. Удовлетворительная скорость снижения массы тела имела среднюю зависимость от этого метода введения препарата. Критерий Пирсона χ^2 составил 9,62 ($p<0,01$). Эпизодов олигурии во 2-й группе было в 2,5 раза ($p<0,05$) меньше. Число случаев полиурии не зависело от метода введения фуросемида на начальном этапе терапии. Но у пациентов, получавших продленную инфузию препарата, в дни, когда скорость снижения массы тела увеличивалась, медиана этого показателя была в 1,34 раза ниже ($p<0,01$).

При сравнении случаев догоспитальной гипонатриемии в 1 и 2-й группах на первом этапе исследования

 https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201379

Рис. 2. Динамика количества догоспитальных гипонатриемий у пациентов с ОДХСН.

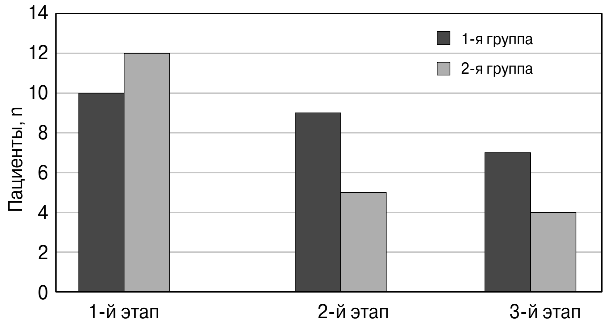
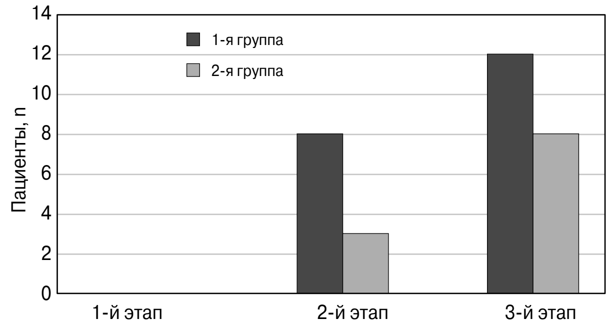


Рис. 3. Динамика количества госпитальных гипонатриемий у пациентов с ОДХСН.



статистически значимых различий не выявлено (16,7% в 1-й группе и 18,5% во 2-й). Статистически значимые различия наблюдались на 5-е сутки по эпизодам восстановления и прогрессирования догоспитальных нарушений уровня натрия, которые мы оценивали и сравнивали только у этой категории. В 1-й группе уровень натрия восстановился у 10,0% больных с госпитальной гипонатриемией, во 2-й – у 58,4%. Это показало, что у пациентов с догоспитальным нарушением баланса электролита после продленной инфузии фуросемида уровень натрия восстанавливался в 5,8 раза чаще (p<0,05), чем у пациентов, которым давали однократные болюсные инъекции. Мы считаем, что это связано с более эффективным купированием гипергидратации у пациентов 2-й группы.

Была также установлена сильная зависимость снижения количества случаев прогрессирования догоспитальной гипонатриемии от продленной внутривенной инфузии фуросемида. Прогрессирование в 1-й группе на этом этапе зарегистрировано у 40,0% больных, а во 2-й группе не наблюдалось. Точный критерий Фишера составил 0,029 (p<0,05). Госпитальные нарушения электролитного баланса у пациентов с разной программой терапии фуросемидом на этом этапе статистически значимо не различались. Но сравнение общего количества гипонатриемий (догоспитальных и госпитальных) показало, что во 2-й группе (12,3%) их было меньше, чем в 1-й (28,4%) в 2,3 раза (p<0,05).

Установлена сильная зависимость общего числа случаев восстановления на 10-е сутки при всех видах гипонатриемии, развившихся на 5-е сутки, от продленной внутривенной инфузии фуросемида. Точный критерий Фишера составил 0,025 (p<0,05). Перед выпиской сравнивали общее количество случаев гипонатриемии у пациентов, получавших фуросемид парентерально по разным программам. Было установлено, что среди пациентов, получавших продленную инфузию фуросемида на начальном этапе терапии, было меньше случаев гипонатриемии, чем среди других пациентов, но различия статистически значимо не различались (1-я группа – 31,7%, 2-я группа – 18,5%). Учитывая, что меньше всего гипонатриемий было во 2-й группе на 5-е сутки, можно предположить, что использованный метод введения фуросемида позволил в большей степени контролировать развитие нарушения на данном этапе. Такая возможность отсутствовала при переходе на энтеральное применение комплекса диуретиков, поскольку на 10-е сутки статистически значимых различий между отклонениями уровней натрия в группах не было.

Анализ взаимосвязи эффекта диуретической терапии с уровнем натрия плазмы среди всех пациентов показал, что госпитальная гипонатриемия развивалась у пациентов с отсутствием эпизодов быстрой скорости снижения массы тела в 7,1% случаев, а при наличии таких эпизодов – в 30,9% случаев. Оценка критерия Пирсона $\chi 2$ с поправкой Йейтса (10,41; p=0,002) показала сильную связь между эпизодами полиурии и развитием гипонатриемии. При догоспитальной гипонатриемии уровень натрия чаще всего восстанавливался у пациентов с отсутствием эпизодов медленной или быстрой скорости снижения массы тела (92,9% случаев).

Заключение

Продленная инфузия фуросемида на начальном этапе лечения позволила контролировать эффект терапии диуретиками:

- уменьшилось число пациентов с эпизодами быстрой и медленной скорости снижения массы тела в 1,7 раза;
- сократилось общее количество случаев гипонатриемии в 2,3 раза;
- увеличилось количество случаев восстановления пониженного уровня натрия при догоспитальной гипонатриемии.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., и др. Влияние величины дозы основных препаратов на риск повторной госпитализации пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2016;88(1):29-34 [Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. Impact of the dosing of basic drugs on the risk of rehospitalization in patients with chronic heart failure. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.).* 2016;88(1):29-34 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688129-34
2. Ларина В.Н. Выбор эффективного диуретика для терапии хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе: доводы в пользу торасемида. *Consilium Medicum.* 2018;20(10):29-35 [Larina VN. Choice of effective diuretic for congestive heart failure treatment at the outpatient stage: arguments for torasemide use. *Consilium Medicum.* 2018;20(10):29-35 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2018.10.29-35

3. Бойцов С.А., Готье С.В., Жиров И.В., и др. Рекомендации по ведению пациентов с острой сердечной недостаточностью на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи (часть 2). *Неотложная кардиология.* 2017;1:34-59 [Boitsov SA, Gauthier SV, Zhirov IV, et al. A clinical guideline for management of patients with acute heart failure at pre-hospital and hospital stages of care delivery (part 2). *Emergency Cardiology.* 2017;1:34-59 (in Russian)].
4. Costanzo MR. The Cardiorenal Syndrome in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2020;16(1):81-97. DOI:10.1016/j.hfc.2019.08.010
5. Hsu S, Bansal N. Updates in the management of heart failure for the chronic kidney disease patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(3):262-6. DOI:10.1097/MNH.0000000000000497
6. Chitturi C, Novak JE. Diuretics in the Management of Cardiorenal Syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(5):425-33. DOI:10.1053/j.ackd.2018.08.008
7. Курлыкина Н.В., Середенина Е.М., Орлова Я.А. Современные аспекты применения петлевых диуретиков при сердечной недостаточности. *Терапевтический архив.* 2017;89(9):115-9 [Kurlykina NV, Seredenina EM, Orlova YaA. Use of loop diuretics in heart failure: current aspects. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.).* 2017;89(9):115-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2017899115-119
8. Sturdik I, Adamcova M, Kollerova J, et al. Hyponatraemia is an independent predictor of in-hospital mortality. *Eur J Intern Med.* 2014;25(4):379-82. DOI:10.1016/j.ejim.2014.02.002
9. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Загоруйко А.Н. Клиническая и прогностическая значимость гипонатриемии у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Архивъ внутренней медицины.* 2018;8(5):372-81 [Vatutin NT, Shevelyok AN, Zagoruiko AN. Clinical and prognostic value of hyponatremia in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018;8(5):372-81 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2018-8-5-372-381
10. Holland-Bill L, Christiansen CF, Heide-Jørgensen U, et al. Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(1):71-81. DOI:10.1530/EJE-15-0111
11. Palazzuoli A, Ruocco G. Heart-Kidney Interactions in Cardiorenal Syndrome Type 1. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(5):408-17. DOI:10.1053/j.ackd.2018.08.013
12. Пониковский П., Вурс А.А., Анкер С.Д., и др. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал.* 2017;1(141):7-81 [Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;1(141):7-81 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
13. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Сердечная недостаточность.* 2017;18(1):3-40 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal.* 2017;18(1):3-40 (in Russian)]. DOI:10.18087/RHFJ.2017.1.2346
14. Mariano F, Mella A, Vincenti M, Biancone L. Furosemide as a functional marker of acute kidney injury in ICU patients: a new role for an old drug. *J Nephrol.* 2019;32(6):883-93. DOI:10.1007/s40620-019-00614-1
15. Jalaba S, Palermo J, Budavari AI. Which dosing of furosemide is better in acute decompensated heart failure? *JAAPA.* 2017;30(3):11-2. DOI:10.1097/01.JAA.0000512242.43624.7a
16. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med.* 2014;40(3):320-31. DOI:10.1007/s00134-014-3210-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.11.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2022

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201380

ОБЗОР

Коллагенассоциированные побочные эффекты фторхинолонов: аневризма и расслоение аорты (систематический обзор)

М.В. Леонова✉

Клиническая фармакология – филиал ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия
МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Москва, Россия

Аннотация

Известно, что фторхинолоны вызывают развитие коллагенассоциированных побочных эффектов – тендопатий – и риск разрыва сухожилия и отслоения сетчатки, что связано с повреждающим действием и деградацией коллагена I и III типа. Аорта содержит до 80–90% коллагена I и III типа, что потенциально может влиять на развитие аортопатий при использовании фторхинолонов. С 2015 г. стали появляться первые публикации результатов исследований о коллагенассоциированном влиянии фторхинолонов на развитие аневризмы и расслоение аорты, называемых аортопатией. В статье представлен систематический обзор наблюдательных исследований и 5 метаанализов, изучавших случаи развития нового побочного эффекта фторхинолонов. Показаны абсолютная частота данного побочного эффекта 1,1% и вдвое повышенный относительный риск (ОР) развития аневризмы/расслоения аорты (ОР 2,04–2,23), аневризмы аорты (ОР 1,74–2,83) и расслоения аорты (ОР 1,88–2,79). При анализе возрастных подгрупп увеличение риска аневризмы/расслоения аорты отмечалось уже с 35 лет и было более значительным у пожилых пациентов (старше 65 лет). Изучение длительности курсового применения фторхинолонов (3–14 дней или >14 дней) проведено в двух исследованиях и выявило повышение риска аневризмы/расслоения аорты по мере увеличения продолжительности терапии фторхинолоном (ОР 1,72 против ОР 1,92). Риск развития фторхинолон-ассоциированной аортопатии был самым высоким в течение первых 30 дней после применения фторхинолонов и несколько снижался в течение 60–90 дней после курса. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) подтвердило эти данные во время анализа случаев аневризмы/расслоения аорты на фоне применения фторхинолонов. Международные регуляторные органы (FDA и Европейское агентство по лекарственным средствам) анонсировали официальные документы с предупреждением об увеличении частоты редких, но серьезных случаев расслоения аорты или разрывов аневризмы аорты на фоне перорального применения фторхинолонов. Фторхинолоны не следует назначать пациентам с повышенным риском, если нет других доступных вариантов лечения. К категории повышенного риска относятся пациенты с анамнезом аневризмы аорты или других кровеносных сосудов, высоким кровяным давлением и пожилые люди.

Ключевые слова: фторхинолоны, побочные эффекты, коллаген, аневризма аорты, расслоение аорты, аортопатия, метаанализ

Для цитирования: Леонова М.В. Коллагенассоциированные побочные эффекты фторхинолонов: аневризма и расслоение аорты (систематический обзор). Consilium Medicum. 2022;24(1):66–70. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201380

REVIEW

Collagen-associated side effects of fluoroquinolones: aneurysm and aortic dissection (systematic review)

Marina V. Leonova✉

Clinical Pharmacology – branch of the Scientific Center of Biomedical Technologies, Moscow, Russia
Association of Clinical Pharmacologists, Moscow, Russia

Abstract

Well known for fluoroquinolones cause the development of collagen-associated side effects – tendopathies – with the risk of tendon rupture and retinal detachment, which is associated with the damaging effect and degradation of type I and type III collagen. The aorta is also rich in collagen type I and type III up to 80–90%, which has the potential to play a role in the development of aortopathies in cases of fluoroquinolone use. Since 2015, the first publications of research results on the collagen-associated effect of fluoroquinolones on the development of aneurysm and aortic dissection, often called aortopathy, began to appear. A systematic review of observational studies and 5 meta-analyzes of the development of a novel side effect of fluoroquinolones is presented. An absolute incidence of this side effect of 1.1% and a twofold increased relative risk of developing aneurysm/aortic dissection (RR 2.04–2.23), aortic aneurysm (RR 1.74–2.83), and aortic dissection (RR 1.88–2.79). When analyzing age subgroups, an increase in the risk of aneurysm/aortic dissection was noted already from the age of 35 years and was more significant in elderly patients (over 65 years). Analisys of the course duration of fluoroquinolone use (3–14 days or >14 days) was carried out in two studies and showed an increase in the risk of aneurysm/aortic dissection with increasing duration of fluoroquinolone therapy (RR 1.72 versus RR 1.92). The risk of developing a fluoroquinolone-associated aortopathy was highest during the first 30 days after the course use of fluoroquinolones, with a slight decrease within 60–90 days after the course. The signal was confirmed by the FDA pharmacovigilance system (USA) during the analysis of cases of aneurysm/aortic dissection against the background of fluoroquinolones use. International regulatory authorities (FDA and EMA) have announced official documents warning of an increased incidence of rare but serious cases of aortic dissection or ruptured aortic aneurysm with oral fluoroquinolones. Fluoroquinolones should not be given to patients at increased risk unless other treatment options are available. The increased risk category includes patients with a history of aortic or other blood vessel aneurysm, high blood pressure, and the elderly.

Keywords: fluoroquinolones, side effects, collagen, aortic aneurysm, aortic dissection, aortopathy, meta-analysis

For citation: Leonova MV. Collagen-associated side effects of fluoroquinolones: aneurysm and aortic dissection (systematic review). Consilium Medicum. 2022;24(1):66–70. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201380

Информация об авторе / Information about the author

✉**Леонова Марина Васильевна** – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клин. фармаколог филиала «Клиническая фармакология» ФГБУН НЦБМТ, член МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

✉**Marina V. Leonova** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Clinical Pharmacology – branch of the Scientific Center of Biomedical Technologies, Association of Clinical Pharmacologists. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

Введение

Фторхинолоны – одни из наиболее часто используемых антибиотиков во всем мире. Их применяют в лечении широкого спектра инфекций, включая инфекции мочевыводящих и дыхательных путей, кожи, костей и суставов. Обычно их назначают терапевты и семейные врачи, узкие специалисты и хирурги. Популярность фторхинолонов определяется широким антибактериальным спектром и бактерицидным действием, а также благоприятными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками, такими как высокая биодоступность при пероральном введении, хорошее проникновение в ткани, длительный период полувыведения. Однако результаты фармаконадзора, обсервационных исследований и систематических обзоров показали, что применение фторхинолонов связано с развитием коллагенассоциированных побочных эффектов, включая разрыв сухожилия и отслоение сетчатки.

Известно, что фторхинолоны вызывают развитие тендинопатий с возможным разрывом сухожилия [1, 2]. По данным систематического обзора 16 исследований (2013 г.) относительный риск (ОР) травмы сухожилия на фоне применения фторхинолонов варьировал в диапазоне от 1,1 до 7,1 [1]. В метаанализе 2019 г., объединившем 15 исследований, установлено, что лечение фторхинолонами связано со статистически значимо высоким риском тендинита ахиллова сухожилия (ОР 3,95; $p<0,001$), разрыва ахиллова сухожилия (ОР 2,52; $p<0,001$) и повышенным риском любых повреждений сухожилий (ОР 1,98; $p<0,001$) [2]. В связи с повышенным риском разрыва сухожилий на фоне приема фторхинолонов Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 2008 г. выпустило предупреждение о риске осложнений со стороны сухожилий, связанных с применением фторхинолонов [3].

Выделяют несколько механизмов развития тендинопатий, связанных с фторхинолоном, причем главным образом со стороны коллагена I типа, включая окислительное повреждение, вызванное структурными и функциональными изменениями фермента каталазы [4], а также активацию матриксных металлопротеиназ в сухожилиях, ведущую к деградации коллагена [5].

Есть отдельные сообщения в наблюдательных и фармакоэпидемиологических исследованиях о связи применения фторхинолонов с риском развития отслоения сетчатки, но 2 метаанализа не привели убедительных доказательств в эту пользу. При этом абсолютный риск отслоения сетчатки при пероральном лечении фторхинолоном оценивается от 1,5 до 4,85 на 1 млн назначений [6, 7]. Другой тропизм действия фторхинолонов на определенный тип коллагена в ткани сетчатки может объяснять отсутствие убедительных доказательств отслоения сетчатки на фоне применения фторхинолонов. В частности, коллаген II типа может быть доминирующим в витреоретинальных тканях коллагена и адгезии сетчатки [8], тогда как в сухожилиях до 90% преобладает коллаген I типа.

Коллагениндуцированная аневризма аорты и расслоение аорты, связанные с применением фторхинолонов

В аорте содержится до 80–90% коллагена I и III типа [9]. Заболевания аорты, включая аневризму и расслоение, относятся к дегенеративным заболеваниям, связанным с изменениями в содержании и структуре коллагена [10]. Они могут затрагивать как проксимальную часть аорты (тип А), так и дистальную часть аорты за пределами дуги аорты (тип В). Расслоение аорты и аневризма могут иметь серьезные и опасные для жизни последствия, включая внезапную смерть, если не диагностировать и не лечить на ранней стадии.

Аневризма аорты и расслоение аорты – редкие явления. По данным когортных исследований, частота развития аневризмы аорты среди европейцев составляет 9,1–16,3/100 тыс. случаев на пациента в год [11, 12], а частота расслоения аорты – 2,9/100 тыс. в год [13]. Несмотря на их низкую частоту, аневризма и расслоение аорты считаются наиболее серьезными коллагениндуцированными побочными эффектами и приводят к жизнеугрожающим состояниям, таким как разрыв аневризмы или острое расслоение аорты. При этом смертность может существенно увеличиваться от 4,2% при плановом хирургическом вмешательстве при аневризме аорты до 55% при разрыве аневризмы [12].

Учитывая высокий риск летального исхода от аневризмы или расслоения аорты и широкое использование фторхинолонов, изучение связи между фторхинолонами и развитием коллагениндуцированной аортопатии представляет особый клинический интерес. В 2015 г. стали появляться первые публикации результатов когортных исследований о коллагенассоциированном влиянии фторхинолонов на развитие аневризмы и расслоения аорты, часто называемого аортопатией.

Так, в первом крупном популяционном когортном исследовании (n=1 744 360) в Канаде в период наблюдения с 1997 по 2012 г. 657 950 (38%) пожилых пациентов старше 65 лет получали фторхинолон (ципрофлоксацин – примерно в 50% случаев, норфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин). Лечение составило 22 380 515 дней [14]. Первичные критерии оценки включали тяжелые коллагенассоциированные побочные эффекты, определяемые как разрывы сухожилий, отслоение сетчатки и аневризмы аорты, возникшие во время и в течение 30 дней после курса лечения фторхинолонами и диагностированные в стационаре. Выявлено 37 338 (2,1%) случаев разрыва сухожилий, 3246 (0,2%) – отслоения сетчатки и 18 391 (1,1%) случай аневризмы аорты.

Частота развития тяжелых коллагенассоциированных эффектов была статистически значимо выше в группе, где пациенты получали фторхинолоны, чем в контрольной группе: 0,82/100 человеко-лет против 0,26/100 человеко-лет ($p<0,001$) для разрыва сухожилий, 0,35/100 человеко-лет против 0,13/100 человеко-лет ($p<0,001$) для аневризмы аорты, 0,03/100 человеко-лет против 0,02/100 человеко-лет, ($p=0,003$) для отслоения сетчатки. Средний период до развития побочного эффекта, связанного с приемом фторхинолона, составил 18±24,5 дня, 19 дней прошло до развития разрыва сухожилия и 20 дней – до развития аневризмы аорты и отслоения сетчатки. Скорректированный ОР разрыва сухожилия и аневризмы аорты на фоне приема фторхинолонов оказался вдвое повышен и составил 2,40 (95% доверительный интервал – ДИ 2,24–2,57; $p<0,001$) и 2,24 (ДИ 2,02–2,49; $p<0,001$). При отслоении сетчатки ОР был ниже: 1,47 (ДИ 1,08–2,00). Таким образом, было установлено развитие коллагенассоциированного побочного эффекта фторхинолонов в виде аневризмы аорты, который ранее не был известен.

В 2017 г. был опубликован первый систематический обзор и метаанализ по оценке побочного действия фторхинолонов, выражавшегося в виде развития аневризмы и расслоения аорты [15]. В метаанализ было включено 2 наблюдательных исследования с общим числом пациентов более 3,5 млн. Результаты показали, что пациенты, принимавшие фторхинолоны, имели более чем в 2 раза высокий риск аневризмы и расслоения аорты по сравнению с лицами, не принимавшими фторхинолоны (ОР 2,25, ДИ 2,03–2,49 и ОР 2,79, ДИ 2,31–3,37 соответственно). Однако абсолютный риск данного побочного эффекта фторхинолонов невелик, и число больных, которых требуется пролечить определенным препаратом, чтобы получить клинический эффект у 1 пациента (Number Needed to Treat to Harm – NNT), составляет 618 (в сравнении с NNT 178 для случаев разрыва сухожилий). С тех пор на эту тему опубликованы

 https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201380

Таблица 1. Результаты метаанализов наблюдательных исследований по оценке риска развития фторхинолон-ассоциированной аневризмы и расслоения аорты

Авторы, год	Количество исследований	Число пациентов	ОР (ДИ)	NNT
S. Singh и соавт., 2017 [15]	2	>3 500 000	2,25 (2,03–2,49) – аневризма; 2,79 (2,31–3,37) – расслоение	618
P. Rawla и соавт., 2019 [16]	4	>2 600 000	2,14 (1,93–2,36) – аневризма/расслоение; 2,23 (2,01–2,45) – аневризма; 1,88 (0,11–3,65) – расслоение	–
A. Noman и соавт., 2019 [17]	3	941 639	2,04 (1,67–2,48) – аневризма/расслоение	1376
X. Dai и соавт., 2020 [18]	5	2 829 385	2,23 (1,80–2,77) – аневризма/расслоение; 1,74 (1,13–2,66) – аневризма; 2,07 (1,33–3,21) – расслоение	1301
A. Latif и соавт., 2020 [19]	6	>2 600 000	2,11 (1,62–2,75) – аневризма/расслоение; 2,83 (2,02–3,95) – аневризма; 1,99 (1,23–3,06) – расслоение	–
X. Yu и соавт., 2020 [20]	3	2 633 685	2,20 (1,92–2,52) аневризма/расслоение	–

Таблица 2. Сигналы аневризмы и расслоения аорты, ассоциированных с фторхинолонами [22]

Препарат	Число пациентов	Аневризма аорты; ОР (ДИ)	Число пациентов	Расслоение аорты; ОР (ДИ)
Ципрофлоксацин	31	2,31 (1,62–3,29)*	7	1,40 (0,66–2,94)
Левофлоксацин	70	5,03 (3,97–6,38)*	17	3,26 (2,02–5,26)*
Моксифлоксацин	27	4,18 (2,86–6,11)*	4	1,66 (0,62–4,42)
Цефуроксим (контроль)	3	1,68 (0,54–5,23)	1	1,51 (0,21–10,72)

*Сигнал подтвержден.

результаты новых крупных исследований и метаанализов с более детальной оценкой влияющих факторов, дозы и длительности курса лечения фторхинолонами.

Метаанализ P. Rawla и соавт. включал 4 наблюдательных исследования с участием более 2,6 млн пациентов [16]. Оценивали комбинированный эффект развития аневризмы/расслоения аорты и в период до 60 дней после курса фторхинолонов. Результаты выявили значительное повышение комбинированного риска развития аневризмы/расслоения аорты (скорректированный ОР 2,14, ДИ 1,93–2,36), риск развития аневризмы аорты (ОР 2,23, ДИ 2,01–2,45) и расслоения аорты (ОР 1,88, ДИ 0,11–3,66). У женщин отмечен более выраженный риск развития аневризмы/расслоения аорты, чем у мужчин (ОР 1,87 против ОР 1,58 соответственно). В анализе возрастных подгрупп увеличение риска аневризмы/расслоения аорты было более значительным у пожилых пациентов в сравнении с молодыми (ОР 1,72 против ОР 1,47 соответственно). В двух исследованиях изучали длительность курсового применения фторхинолонов (3–14 дней или >14 дней) и выявили повышение риска аневризмы/расслоения аорты по мере увеличения продолжительности терапии фторхинолоном (ОР 1,72 против ОР 1,92). Кроме того, риск развития фторхинолон-ассоциированной аортопатии был самым высоким в течение первых 60 дней после применения фторхинолонов, чем в более отдаленный период – до 365 дней (ОР 1,75 против 1,19 соответственно).

Другие метаанализы, включавшие от 3 до 6 наблюдательных исследований, также подтвердили удвоение ОР развития фторхинолон-ассоциированной аневризмы и расслоения аорты (табл. 1) [17–20]. В метаанализе X. Yu и соавт. выявили увеличение риска развития аневризмы/расслоения аорты у пожилых людей: ОР 1,72 для возрастной группы >65 лет против ОР 1,58 для возрастной группы <65 лет [20]. Анализ сроков развития побочного эффекта после использования фторхинолонов позволил четко проследить времязависимое развитие аневризмы/расслоения аорты: наибольший риск приходился на период <30 дней (ОР 2,24) и постепенно уменьшался в период 30–60 дней (ОР 2,02) и в период 60–365 дней (ОР 1,74) [21].

После первых сообщений о фторхинолон-ассоциированном побочном эффекте FDA в мае 2017 г. опубликовало заявление, в котором сообщалось, что подтвержденных данных об этом нет [21]. В дальнейшем комитет по побочным эффектам инициировал анализ сигналов о случаях аневризмы или расслоения аорты на фоне приема фторхинолонов. Данные за период с 2004 по 2016 г. о действии трех фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина) были получены с помощью системы фармаконадзора Adverse Event Reporting System FDA; отрицательным контролем был выбран цефуроксим [22].

Было обнаружено 2713 случаев аневризмы и 1008 случаев расслоения аорты, из них 128 сигналов аневризмы и 28 сигналов расслоения аорты на фоне применения фторхинолонов (в контроле – 3 и 1 случай соответственно). С помощью фундаментальных аналитических методов фармаконадзора был рассчитан ОР развития аневризмы/расслоения аорты, связанный с применением фторхинолонов (табл. 2). Результаты показали, что риск развития аневризмы и число случаев ее возникновения были существенно выше, чем риск и случаи расслоения аорты. Для всех трех фторхинолонов был подтвержден риск развития аневризмы, а для левофлоксацина – риск расслоения аорты. Анализ влияния пути введения фторхинолонов выявил большую вероятность развития этих побочных эффектов при пероральном приеме в сравнении с внутривенным введением.

Таким образом, анализ данных системы фармаконадзора FDA показал, что использование фторхинолонов связано с повышенным риском аневризмы или расслоения аорты.

В 2018 г. FDA опубликовало предупреждение, что «фторхинолоновые антибиотики могут увеличивать частоту редких, но серьезных случаев разрывов аорты, называемых расслоением аорты или разрывами аневризмы аорты, могут привести к опасному кровотечению или даже смерти. Они могут возникать при системном применении фторхинолонов, вводимых перорально или в виде инъекций. Фторхинолоны не следует назначать пациентам с повышенным риском, только если нет других доступных вариантов лечения. К людям с повышенным риском относятся те, у кого в анамнезе были закупорки или аневризмы аорты или других кровеносных сосудов, высокое кровяное давление, определенные генетические нарушения, которые включают изменения кровеносных сосудов, и пожилые люди» [23].

В 2018 г. из административной базы был опубликован ретроспективный анализ данных 22 млн госпитализированных взрослых в США за период с 2009 по 2015 г. [24]. В анализ включили 99 818 госпитализированных пациентов с аневризмой/расслоением аорты и 338 пациентов с синдромом Марфана и аневризмой/расслоением аорты; из этой группы 6% были госпитализированы в связи с расслоением аорты. Фторхинолоны назначили 20% пациентов, в том числе 18% лиц с расслоением аорты и 12% пациентов, госпитализированных для пластики аорты в связи с аневризмой/расслоением аорты. Анализ последней подгруппы пациентов показал, что частота применения фторхинолонов до вмешательства пластики аорты была значительно выше, чем во время или после операции (19% против 11%, p<0,001). Значительная часть пациентов с аневризмой/расслоением аорты подвергалась терапии фторхинолонами во время госпитализаций в связи с наличием инфекций (пневмонии, мочевой инфекции), что увеличивало риск возникновения побочного эффекта.

В ответ на эти дополнительные доказательства Комитет по оценке рисков фармаконадзора Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMEA) опубликовал официальное предупреждение, высказавшись против использования фторхинолонов у пациентов с диагностированными аневризмой/расслоением аорты или состояниями, предрасполагающими к развитию аневризмы [25].

Одно из последних исследований оценки риска развития аневризмы аорты, связанной с применением фторхинолонов, проведено в США на основе анализа когорты 27 827 254 взрослых пациентов (до 64 лет), у которых ранее не было аневризмы или расслоения аорты [26]. С 2005 по 2017 г. выявлено 47 596 545 эпизодов назначения антибиотиков, из которых 19% были фторхинолоны и 81% – антибиотики сравнения (амоксициллин-клавуланат, азитромицин, цефалексин, клиндамицин и сульфаметоксазол/триметоприм). Оценивали частоту случаев развития аневризмы аорты в течение 90 дней после применения антибиотиков. Так, частота вновь диагностированной аневризмы аорты составляла 7,5 случая на 10 тыс. назначений фторхинолонов по сравнению с 4,6 случая на 10 тыс. назначений антибиотиков сравнения.

Применение фторхинолонов было связано с повышенным скорректированным риском образования аневризмы (ОР 1,20, ДИ 1,17–1,24), в частности аневризмы брюшной аорты (ОР 1,31, ДИ 1,25–1,37), аневризмы подвздошной артерии (ОР 1,60, ДИ 1,33–1,91) и других артерий брюшной полости (ОР 1,58, ДИ 1,39–1,79), а также более высоким риском пластики аневризмы (ОР 1,88, ДИ 1,44–2,46). Стратификация по возрасту выявила, что риск развития аневризмы аорты повышается с 35 лет: ОР 0,99 – для возраста 18–34, ОР 1,18 – для возраста 35–49, ОР 1,24 – для возраста 50–64. Таким образом, данное исследование подтвердило повышенный риск аневризмы аорты на фоне применения фторхинолонов даже в более молодом возрасте без анамнеза данного заболевания.

Механизмы фторхинолон-ассоциированной аневризмы аорты и расслоения аорты

Существуют предполагаемые биологические механизмы, с помощью которых фторхинолоны могут усиливать развитие аневризм и расслоение аорты. Они близки к тем, которые участвуют в разрыве сухожилия.

Фторхинолоны, как известно, оказывают неблагоприятное воздействие на коллагеновые структуры, индуцируя матриксную металлопротеиназу, что является одним из возможных механизмов повышения риска аневризмы и расслоения аорты.

Известно, что матриксные металлопротеиназы играют роль в патогенезе аневризм аорты. Протеолитическая активность матриксных металлопротеиназ, в частности матриксной металлопротеиназы-2 и металлопротеиназы-9, доказала свою роль в индукции аневризмы аорты в экспериментах на мышах [27]. Матриксные металлопротеиназы также влияют на развитие аневризмы аорты у людей через деградацию коллагеновых фибрилл [28]. В экспериментальном исследовании на мышиной модели умеренной спорадической аневризмы и расслоения аорты, подвергшейся воздействию ципрофлоксацина, была показана повышенная восприимчивость к расслоению и разрыву аорты в виде повышенной фрагментации эластичных волокон и повреждения клеток с параллельным снижением экспрессии и активности лизилоксидазы, повышенными уровнями и активностью металлопротеиназ, которые подавляли пролиферацию клеток и вызывали их гибель [29].

При этом у контрольных мышей ципрофлоксацин не вызывал развитие спонтанной аневризмы аорты. Лечение ципрофлоксацином культивированных гладкомышечных клеток аорты снижает уровни белков экстрацеллюлярного матрикса, включая тропоэластин, коллаген и лизилоксидазу. Роль внутриклеточного фермента лизилоксидазы связана с окислением остатков лизина в эластине и коллагене и образованием ковалентных поперечных связей, что обеспечивает участие в сборке и стабилизации эластичных волокон [30]. Показано, что активность лизилоксидазы играет важную роль в поддержании целостности стенки аорты, а снижение активности фермента предрасполагает к развитию аневризмы и расслоения аорты [31].

В другом небольшом исследовании после обработки культивируемых клеток гладких мышц аорты человека ципрофлоксацином в терапевтической концентрации 5 нг/мл выявлено значительное увеличение общей активности матричных металлопротеиназ в 2,2 раза (p<0,05) [32]. Кроме того, ципрофлоксацин ингибирует пролиферацию клеток и индуцирует апоптоз в различных клетках, включая тендоциты, что приводит к индукции цитотоксичности. Эти данные нашли подтверждение в эксперименте in vivo у мышей, в котором ципрофлоксацин индуцировал гибель культивируемых гладкомышечных клеток аорты [29].

Заключение

Проведенные за последние 5 лет наблюдательные исследования выявили новый коллагенассоциированный побочный эффект фторхинолонов – развитие аневризмы или расслоения аорты – и установили, что их возникновение связано с использованием фторхинолонов. В нескольких метаанализах и системах фармаконадзора данный побочный эффект фторхинолонов был подтвержден и показал повышение ОР более чем вдвое.

Несмотря на относительную редкость, но серьезность неблагоприятного исхода случаев аневризмы/расслоения аорты в популяции, такое значимое повышение риска на фоне применения фторхинолонов может вызывать опасения. В исследованиях на больших когортах пациентов изучались факторы, предрасполагающие к увеличению ОР, в том числе клинические и фармакотерапевтические. Так, риск возрастает с возрастом пациентов, причем начиная с 35 лет, и наиболее высокий риск выявлен у пожилых больных старше 65 лет; риск возрастает при наличии в анамнезе данного состояния и других заболеваний соединительной ткани (синдрома Марфана). Наиболее значимыми фармакотерапевтическими факторами, повышающими риск развития аневризмы/расслоения аорты, являются пероральное применение фторхинолонов, длительность курса >14 дней, повторные курсы (для случаев расслоения аорты); наиболее опасным периодом для развития данного побочного эффекта следует считать первые 30 дней после применения антибиотиков.

Коллагенассоциированный эффект фторхинолонов в виде аневризмы/расслоения аорты с учетом представленных доказательств был признан EMEA и FDA, и в 2018 г. были анонсированы официальные документы с предупреждением о риске развития фторхинолон-ассоциированного побочного эффекта и об ограничениях использования фторхинолонов в группах повышенного риска.

Учитывая, что фторхинолоны широко используются среди населения при различных распространенных инфекциях, представленные результаты должны побудить клиницистов соблюдать осторожность при лечении определенных пациентов фторхинолонами, особенно пациентов с имеющимися аортопатиями и высоким риском аневризмы/расслоения аорты.

https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201380

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Stephenson AL, Wu W, Cortes D, Rochon PA. Tendon Injury and Fluoroquinolone Use: A Systematic Review. *Drug Saf. 2*013;36(9):709-21. DOI:10.1007/s40264-013-0089-8
2. Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(10):1431-43. DOI:10.1007/s00228-019-02713-1
3. Food U. S. Drug Administration Information for Healthcare Professionals Black Box Warning Fluoroquinolones and Tendinitis and Tendon Rupture. Available at: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm. Accessed: 28.01.2022.
4. Qin P, Liu R. Oxidative stress response of two fluoroquinolones with catalase and erythrocytes: a combined molecular and cellular study. *J Hazard Mater.* 2013;252-253:321-9. DOI:10.1016/j.jhazmat.2013.03.006
5. Tsai W-C, Hsu C-C, Chen CPC, et al. Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *J Orthop Res.* 2011;29(1):67-73. DOI:10.1002/jor.21196
6. Chui CSL, Wong ICK, Wong LYL, Chan EW. Association between oral fluoroquinolone use and the development of retinal detachment: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(4):971-8. DOI:10.1093/jac/dku507
7. Alves C, Penedones A, Mendes D, Batel Marques F. A systematic review and meta-analysis of the association between systemic fluoroquinolones and retinal detachment. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(5):e251-9. DOI:10.1111/aos.12931
8. Ponsioen TL, van der Worp RJ, van Luyn MJA, et al. Packages of vitreous collagen (type II) in the human retina: an indication of postnatal collagen turnover? *Exp Eye Res.* 2005;80(5):643-50. DOI:10.1016/j.exer.2004.11.014
9. Berillis P. The Role of Collagen in the Aorta's Structure. *Open Circulation Vascular Journal.* 2013;6:1-8. DOI:10.2174/1877382601306010001
10. de Figueiredo Borges L, Jaldin RG, Dias RR, et al. Collagen is reduced and disrupted in human aneurysms and dissections of ascending aorta. *Hum Pathol.* 2008;39(3):437-43. DOI:10.1016/j.humpath.2007.08.003
11. Olsson C, Thelin S, Ståhle E, et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation.* 2006;114(24):2611-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630400
12. Kurz SD, Falk V, Kempfert J, et al. Insight into the incidence of acute aortic dissection in the German region of Berlin and Brandenburg. *Int J Cardiol.* 2017;241:326-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.05.024
13. Mészáros I, Mórocz J, Szlávi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest.* 2000;117(5):1271-8. DOI:10.1378/chest.117.5.1271
14. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open.* 2015;5(11):e010077. DOI:10.1136/bmjopen-2015-010077
15. Singh S, Nautiyal A. Aortic Dissection and Aortic Aneurysms Associated with Fluoroquinolones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med.* 2017;130(12):1449-57.e9. DOI:10.1016/j.amjmed.2017.06.029
16. Rawla P, El Helou ML, Vellipuram AR. Fluoroquinolones and the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2019;17(1):3-10. DOI:10.2174/1871525717666190402121958
17. Noman AT, Qazi AH, Alqasrawi M, et al. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2019;274:299-302. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.09.067
18. Dai X-C, Yang X-X, Ma L, et al. Relationship between fluoroquinolones and the risk of aortic diseases: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):49. DOI:10.1186/s12872-020-01354-y
19. Latif A, Ahsan MJ, Kapoor V, et al. Fluoroquinolones and the Risk of Aortopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *WMJ.* 2020;119(3):185-9.
20. Yu X, Jiang D-S, Wang J, et al. Fluoroquinolone Use and the Risk of Collagen-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf.* 2019;42(9):1025-33. DOI:10.1007/s40264-019-00828-z
21. US Food and Drug Administration FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. Available at: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-updates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antibiotics. Accessed: 05.10.2017.
22. Meng L, Huang J, Jia Y, et al. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *Int J Clin Pract.* 2019;73(5):e13331. DOI:10.1111/ijcp.13331
23. US Food and Drug Administration FDA Drug Safety Communication: FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients. Available at: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics. Accessed: 20.12.2018.
24. Frankel WC, Trautner BW, Spiegelman A, et al. Patients at Risk for Aortic Rupture Often Exposed to Fluoroquinolones during Hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(2):e01712-18. DOI:10.1128/AAC.01712-18
25. European Medicines Agency. 2018. PRAC recommendations on signals. London, United Kingdom: European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf. Accessed: 20.12.2018.
26. Newton ER, Akerman AW, Strassle PD, Kibbe MR. Association of Fluoroquinolone Use With Short-term Risk of Development of Aortic Aneurysm. *JAMA Surg.* 2021;156(3):264-72. DOI:10.1001/jamasurg.2020.6165
27. Longo GM, Xiong W, Greiner TC, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest.* 2002;110(5):625-32.
28. Liapis CD, Paraskevas KI. The pivotal role of matrix metalloproteinases in the development of human abdominal aortic aneurysms. *Vascular Medicine.* 2003;8(4):267-71. DOI:10.1172/JCI15334
29. LeMaire SA, Zhang L, Luo W, et al. Effect of Ciprofloxacin on Susceptibility to Aortic Dissection and Rupture in Mice. *JAMA Surg.* 2018;153(9):e181804. DOI:10.1001/jamasurg.2018.1804
30. Kagan HM, Li W. Lysyl oxidase: properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell. *J Cell Biochem.* 2003;88(4):660-72. DOI:10.1002/jcb.10413
31. Guo D-C, Regalado ES, Gong L, et al. LOX Mutations Predispose to Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. *Circ Res.* 2016;118(6):928-34. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.307130
32. Wang D, Jahangir A, Tajik JK. Ciprofloxacin enhances matrix metalloproteinases activity in human aortic smooth muscle cells. *J Patient-Centered Res Rev.* 2014;1:58-9.

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.12.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2022