

# КАРДИОЛОГИЯ

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

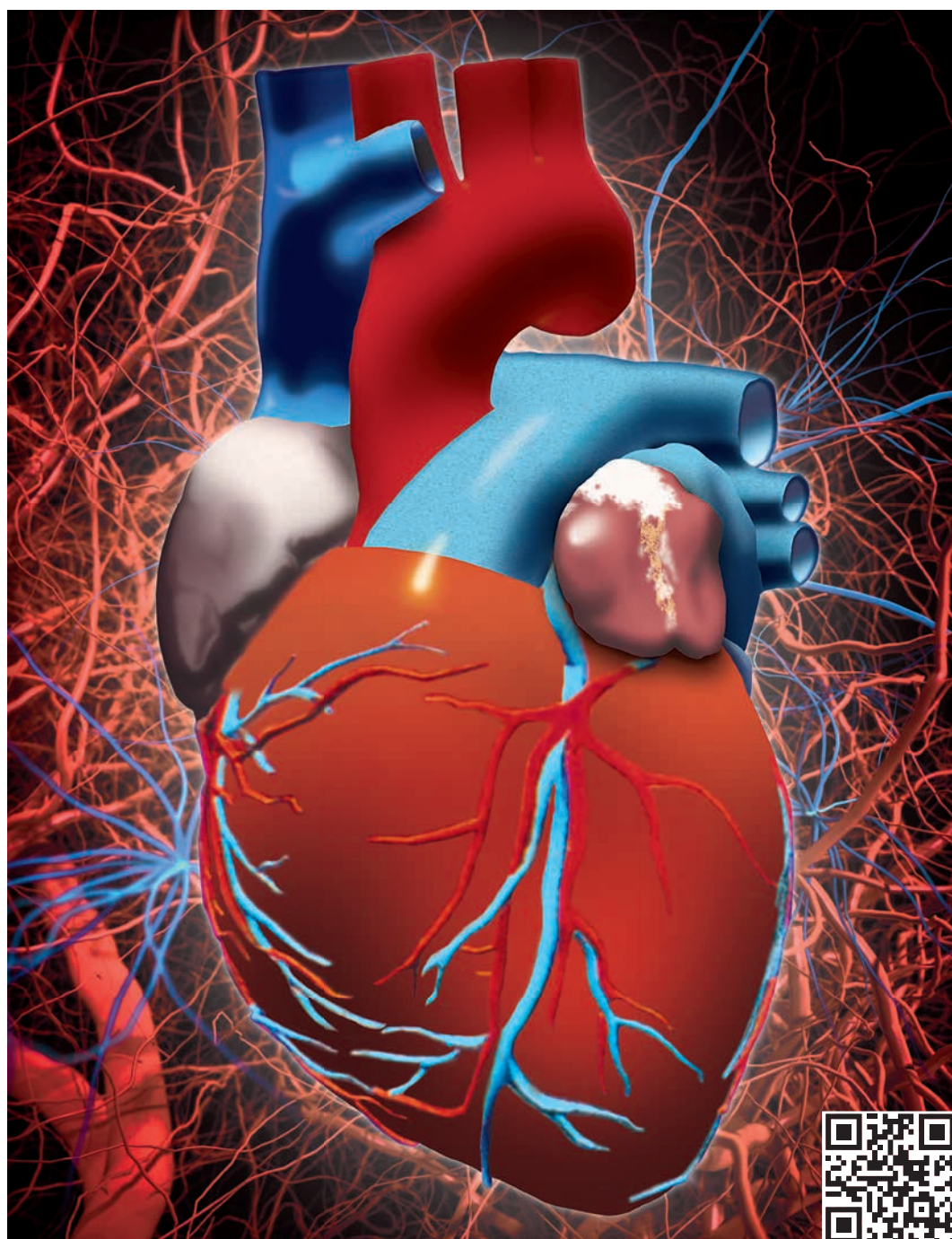
Недостаточный ответ тромбоцитов на применение ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела при ИБС; профилактика поражения слизистой ЖКТ у кардиологических больных

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Сопоставимость оригинальных и воспроизведенных препаратов; лечение отечного синдрома у больных с ХСН; сравнение влияния небиволола и метопролола на метаболические показатели

## КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ

Тревожные расстройства у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, перенесших COVID-19; кардиомиопатия Такоцубо



## PMJ

№9, 2021

### Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

### Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8  
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55  
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru  
URL: http://www.rmj.ru

### главный редактор

А.Д. Каприн

### шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

### медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

А.Ю. Канторова

### редактор-корректор

Т.В. Дека

### директор по развитию

А.М. Шутая

### коммерческий директор

О.В. Филатова

### отдел рекламы

М.М. Андрианова

### дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

### отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

### техническая поддержка и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3  
Тираж 50 000 экз. Заказ № 304050

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации  
ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,  
в связи с чем на него не распространяются требования  
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ  
«О защите детей от информации,  
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без  
письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных  
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,426

▲ – на правах рекламы

### Дата выхода в свет

15.12.2021

# Содержание

## ОБЗОРЫ

**Недостаточный ответ тромбоцитов на применение ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела при ишемической болезни сердца после коронарной реваскуляризации. Является ли резистентность к антитромбоцитарным препаратам обратимой?**

А.Н. Мальцева, Ю.И. Гринштейн ..... 1

**Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства: действительно ли они сопоставимы? Акцент на моксонидин**

А.П. Перверзев ..... 6

**Основные подходы к профилактике поражения слизистой желудочно-кишечного тракта у кардиологических больных**

Л.О. Минушкина ..... 12

**Лечение отеочного синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью: успехи есть, но проблемы остаются**

Н.В. Дробота, В.В. Калтыкова, А.А. Пироженко ..... 17

**Эффективная антигипертензивная терапия: на что врачу необходимо обратить внимание?**

М.Д. Смирнова, Д.В. Небиеридзе ..... 22

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Сравнительная оценка влияния небиволола и метопролола на метаболические показатели и вазомоторную функцию эндотелия у больных эссенциальной артериальной гипертензией**

А.А. Семенкин, Л.А. Живилова, А.Г. Назаров,  
Т.В. Притыкина, И.В. Друк, Е.Н. Логинова ..... 26

## КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Роль тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, перенесших COVID-19**

Е.В. Филиппов ..... 31

**Кардиомиопатия Такоцубо: клинический случай**

Д.Д. Азизова, А.М. Алдабергенова, К.Т. Жумабай,  
Г.Б. Канафина, Ж.П. Тургамбаева ..... 36

# Недостаточный ответ тромбоцитов на применение ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела при ишемической болезни сердца после коронарной реваскуляризации. Является ли резистентность к антитромбоцитарным препаратам обратимой?

А.Н. Мальцева<sup>1,2</sup>, Д.М.Н. Ю.И. Гринштейн<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

<sup>2</sup>КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск

## РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистая патология занимает ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности на протяжении многих десятилетий. На современном этапе развития кардиологии все большее внимание уделяется профилактике — как первичной, так и вторичной. В составе терапии, направленной на предотвращение развития первичных и повторных сердечно-сосудистых событий, ключевое место занимают антитромбоцитарные препараты. Однако, несмотря на современную терапию, возможности проведения коронарной реваскуляризации, сохраняются риски развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Выделяют различные причины повторных тромбозов, инфарктов миокарда, инсультов и т. д. Одна из причин — резистентность к антитромбоцитарным препаратам, в частности к ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелу. Для того чтобы предотвратить данный феномен, необходимо понимать механизмы его развития и факторы, способствующие его возникновению. В данной статье обсуждаются клинические, молекулярно-клеточные, метаболические, генетические и другие особенности, которые могут быть причиной данного феномена у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе после коронарной реваскуляризации. Приводятся данные о причинах обратимости резистентности и предполагаемые предикторы, на основании которых можно прогнозировать развитие сердечно-сосудистых катастроф и предотвращать их.

**Ключевые слова:** резистентность, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, коронарная реваскуляризация, тромбоциты, ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование.

**Для цитирования:** Мальцева А.Н., Гринштейн Ю.И. Недостаточный ответ тромбоцитов на применение ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела при ишемической болезни сердца после коронарной реваскуляризации. Является ли резистентность к антитромбоцитарным препаратам обратимой? РМЖ. 2021;9:1–5.

## ABSTRACT

Lack of platelet response to the use of acetylsalicylic acid and clopidogrel in coronary heart disease after coronary revascularization. Is resistance to antiplatelet drugs reversible?

A.N. Maltseva<sup>1,2</sup>, Yu.I. Grinshtein<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk

<sup>2</sup>I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional City Hospital No. 20, Krasnoyarsk

Cardiovascular pathology has occupied leading positions in the structure of morbidity and mortality for many decades. At the present stage of cardiology development, increasingly greater attention is paid to primary and secondary prevention. As part of therapy aimed at preventing the occurrence of both primary and recurrent cardiovascular events, the key place is occupied by antiplatelet drugs. However, despite modern therapy, the possibility of coronary revascularization remains the risk of adverse cardiovascular events. There are various causes of recurrent thrombosis, myocardial infarction, strokes, etc. One of the reasons is resistance to antiplatelet drugs, in particular, to acetylsalicylic acid and clopidogrel. In order to prevent this phenomenon, it is necessary to understand the mechanisms of its development and the factors contributing to its occurrence. This article discusses clinical, molecular and cellular, metabolic, genetic and other patterns that may be the cause of this phenomenon in patients with coronary heart disease, including after coronary revascularization. The data on the causes of resistance reversibility and the expected predictors, used to predict and prevent the occurrence of cardiovascular accidents are presented.

**Keywords:** resistance, acetylsalicylic acid, clopidogrel, coronary revascularization, platelets, coronary artery disease, coronary artery bypass graft.

**For citation:** Maltseva A.N., Grinshtein Yu.I. Lack of platelet response to the use of acetylsalicylic acid and clopidogrel in coronary heart disease after coronary revascularization. Is resistance to antiplatelet drugs reversible? RMJ. 2021;9:1–5.

## ВВЕДЕНИЕ

Широкое распространение сердечно-сосудистой патологии не вызывает сомнений. На этапе современной медицины разработаны способы профилактики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Вместе с тем контроль эффективности лекарственной терапии является одной из наиболее обсуждаемых проблем в повседневной клинической практике. При этом присутствует проблема развития осложнений и повторных событий, несмотря на лечение. Насколько эффективна антитромбоцитарная терапия и каковы причины ее неэффективности?

Хорошо известна решающая роль тромбоцитов в первичном гемостазе и восстановлении поврежденного эндотелия, как, впрочем, и их роль в атеротромбозе. Поэтому основу профилактики тромбозов при коронарной патологии составляют антитромбоцитарные препараты. К наиболее часто назначаемым относятся ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел. Изначально была доказана эффективность АСК во вторичной профилактике инсультов [1], а позже, по результатам первых крупных метаанализов [2, 3], выявлено снижение как фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. В 2007 г. было проведено исследование [4], показавшее, что около 20% взрослого населения США и до 50% пожилых людей применяют АСК ежедневно. Однако, несмотря на это, возникает другая проблема — резистентность к АСК и клопидогрелу.

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АСК

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АСК

Распространенность резистентности к АСК варьирует в зависимости от способа диагностики агрегационной активности тромбоцитов, патологии и составляет от 5% до 60% [5, 6]. При сравнении пациентов, чувствительных и устойчивых к АСК, у второй группы повышается риск летального исхода, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, а также возрастает число рестенозов стентов как при острых, так и при стабильных формах ИБС [7].

Механизмы резистентности к АСК разнообразны, что обусловлено сочетанием генетических, биологических, клинических и фармакологических факторов, оказывающих влияние на функциональную активность тромбоцитов [8]. Несмотря на наличие генетической теории развития резистентности к АСК, она не может в полной мере объяснить возникновение данного феномена [8, 9]. Поэтому остается актуальным вопрос поиска маркеров резистентности к антитромбоцитарным препаратам для более эффективной профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Возникновение термина «резистентность к АСК» связано с необходимостью выяснения причин развития сердечно-сосудистых катастроф на фоне ее приема [10–12]. В литературе выделяют клиническую и лабораторную резистентность к антитромбоцитарным препаратам [13], при этом лабораторную делят на фармакокинетическую и фармакодинамическую, а также псевдоустойчивость. При фармакокинетической резистентности АСК *in vitro* полностью подавляет агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном, и формирование тромбосана, а при приеме препарата перорально выработка тромбосана полностью не блокируется. В случае фармакодинамической резистентности АСК пол-

ностью не подавляет агрегацию тромбоцитов и образование тромбосана ни при приеме перорально, ни *in vitro*. Псевдоустойчивость возникает в том случае, если *in vitro* низкие дозы коллагена приводят к агрегации тромбоцитов, при этом полностью блокирован синтез тромбосана. Клиническая резистентность обусловлена рядом факторов: некомплаентностью пациента, лекарственными взаимодействиями, генетическими полиморфизмами циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и других генов, участвующих в метаболизме тромбосана, увеличением биосинтеза тромбосана и другими факторами [14, 15]. При этом до сих пор точно не определены тесты и маркеры, которые с наилучшей эффективностью предсказывали бы данный феномен.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АСК

В литературе достаточно много исследований посвящено генетическим причинам устойчивости к АСК. Так, выделяют гены *PTGS1*, *PTGS2*, кодирующие ЦОГ-1 и ЦОГ-2, *ITGB3*, *ITGA2* — гены субъединицы тромбоцитарных рецепторов и рецепторов гликопротеидов GPIIb/IIIa. Однако в ходе исследований не выявлено достоверной связи между вышеописанными генами и эффективностью АСК [16]. В то же время остается актуальным вопрос: является ли резистентность обратимой или это устойчивое явление? Кроме того, изучалась связь между экспрессией различных видов микроРНК и развитием устойчивости к АСК. Было показано, что только низкая экспрессия *miR-19b-1-5p* связана с устойчивостью к АСК [17]. Отмечалась устойчивая агрегация тромбоцитов в присутствии АСК с учетом возраста, пола, этнической принадлежности и инсульта в анамнезе (отношение рисков (ОР) 44,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,20–86,80;  $p < 0,05$ ). Кроме того, более низкие значения *miR-19b-1-5p* независимо связаны с более высокими рисками развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 1,85; 95% ДИ 1,23–2,80;  $p < 0,05$ ). Также выявлена взаимосвязь между обратной экспрессией *miR-19b-1-5p* и семейным анамнезом ранней ИБС ( $p = 0,01$ ) в отношении риска развития серьезных неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Таким образом, авторы установили, что *miR-19b-1-5p* может быть подходящим маркером резистентности к АСК и предсказывать развитие сердечно-сосудистых событий.

### МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АСК

Важными представляются исследования, посвященные изучению молекулярно-клеточных и метаболических механизмов развития резистентности к антитромбоцитарным препаратам.

Ю.И. Гринштейн и соавт. [18, 19] представили данные, указывающие на различие метаболической активности тромбоцитов по продукции активных форм кислорода (АФК) у пациентов с ИБС в зависимости как от чувствительности к АСК, так и от вариантов антитромбоцитарной терапии (АСК или АСК + клопидогрел) после коронарного шунтирования (КШ). У чувствительных к АСК пациентов продукция АФК выше, чем у здоровых лиц в до- и послеоперационном периоде. У резистентных к АСК пациентов на монотерапии АСК уровень продукции АФК тромбоцитами ниже, чем у чувствительных к АСК пациентов с ИБС. Однако КШ и добавление к терапии АСК клопидогрела приводит к повышенной продукции АФК у резистентных

к АСК пациентов в послеоперационном периоде, что приравнивает данную группу пациентов к чувствительным к АСК пациентам с ИБС в отношении синтеза АФК. Такие результаты могут говорить о полном нарушении межклеточных взаимодействий тромбоцитов и лейкоцитов у резистентных к АСК пациентов с ИБС (монотерапия АСК) и частичном (только на уровне рецепторов) у резистентных к АСК пациентов (терапия АСК + клопидогрел) при сохранном транспорте веществ с помощью микровезикул, что является результатом блокировки рецепторов клопидогрелом как на тромбоцитах, так и на лейкоцитах. Чувствительность к АСК может зависеть не только от активности ЦОГ-1, но и от наличия и особенностей метаболизма субстрата данного фермента, от активности других клеток, способных взаимодействовать с тромбоцитами, что, соответственно, зависит от терапии лекарственными препаратами, инвазивных вмешательств, сопутствующих заболеваний и т. д. Дальнейшее изучение метаболических процессов, связанных с ответной реакцией на АСК, в тромбоцитах и взаимодействующих с ними клетках может привести к обнаружению дополнительных механизмов аспиринорезистентности, что способствует поиску новых методов преодоления данного явления.

### Влияние КШ на развитие резистентности к АСК

По данным оптической агрегации тромбоцитов, резистентность к АСК составляет 26,7%. Условия искусственного кровообращения, применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 в послеоперационном периоде, почечная дисфункция, воспалительный ответ после КШ, сниженная биодоступность кишечнорастворимой формы АСК — возможные причины резистентности к АСК после оперативного вмешательства. У 80% пациентов она носит транзиторный характер и, вероятно, является преодолимой после устранения перечисленных причин [20].

В литературе имеются работы [21–26] по изучению различных механизмов, которые могли бы объяснить развитие устойчивости к АСК. Так, в исследовании Н. Özkan et al. [21] изучалась роль ингибирования тромбосана  $A_2$  в развитии устойчивости к АСК у пациентов перед и после КШ, а также обратимость резистентности к АСК. Было установлено, что устойчивость тромбоцитов к АСК временная и имеет место неадекватное подавление тромбосана  $A_2$  в послеоперационном периоде. Вероятно, можно говорить о том, что механизм неадекватного ингибирования продукции тромбосана  $A_2$  участвует в развитии устойчивости к АСК в раннем послеоперационном периоде и после КШ с искусственным кровообращением. В ходе работы авторы отмечают, что АСК более эффективна после операции КШ на работающем сердце, чем после операции с искусственным кровообращением. В другом исследовании [22] было установлено, что резистентность к АСК развивалась также после КШ и обычно являлась обратимым процессом, наблюдаемым в течение 1-го месяца после операции. Следует отметить, что КШ и искусственное кровообращение оказывают самостоятельное влияние на агрегационную активность тромбоцитов, независимо от влияния антитромбоцитарных препаратов. А. Ballotta et al. [23] показали, что активация тромбоцитов была выше в раннем послеоперационном периоде после КШ с искусственным кровообращением: в течение 2 ч после операции на остановленном сердце агрегация тромбоцитов, вызванная АДФ, снизилась,

при этом уровень Р-селектина увеличился. В то же время другие авторы [24] отмечали, что агрегация тромбоцитов после КШ с искусственным кровообращением была снижена примерно на половину предоперационного значения, а после операции на работающем сердце была увеличена. F. Vednar et al. [25] обратили внимание не только на недостаточную эффективность АСК в подавлении агрегации тромбоцитов после КШ, но и на обратимость этого явления. Около 80–90% КШ выполняются с помощью искусственного кровообращения, которое оказывает влияние на тромбоциты, в том числе через системный воспалительный ответ и активацию тромбоцитов [26].

J.S. Paikin et al. [27] изучили, эффективнее ли дробный прием АСК по сравнению с однократным приемом препарата у пациентов, подвергшихся КШ. Авторы установили, что прием АСК дважды в день по сравнению с однократным приемом АСК в дозах 81 или 325 мг/сут более эффективно подавлял уровень тромбосана  $B_2$ , что приводило к уменьшению реактивности тромбоцитов и в дальнейшей перспективе способствовало лучшей профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако данный подход требует проверки в больших клинических исследованиях.

### Двойная антитромбоцитарная терапия и резистентность к АСК

В настоящее время существуют противоречивые данные о влиянии на исходы двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) после КШ. J.N. Rocha-Gomes et al. [28] изучили выживаемость после КШ на DAT по сравнению с приемом АСК. При сравнении с АСК DAT (АСК + клопидогрел) не оказала значительного влияния на долгосрочную выживаемость (средний период наблюдения 9 лет), но продемонстрировала свою безопасность. В метаанализе [29] были проанализированы результаты 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых участвовали 1677 пациентов, принимавших после КШ АСК или DAT (АСК + клопидогрел или АСК + тикагрелор). У пациентов, перенесших КШ с использованием для шунта подкожной вены, метаанализ продемонстрировал более эффективное применение DAT по сравнению с АСК для предотвращения отказа трансплантата. При этом отсутствовал риск увеличения кровотечений. Кроме того, в литературе имеются данные [30] о снижении абсорбции АСК после КШ, что сказывается на агрегационной активности тромбоцитов. В другом двухцентровом исследовании [31] анализировалась распространенность отсутствия ответа на АСК после КШ. Функцию тромбоцитов оценивали на 3-й и 5-й день после проведения оперативного вмешательства. Так, на 3-й день резистентность к АСК была отмечена у 51,5% пациентов, а на 5-й день — у 71,3% пациентов. Данных о влиянии резистентности к АСК на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 1 года после АКШ получено не было.

### Другие факторы, влияющие на развитие резистентности к АСК

Следует учитывать, что на резистентность к АСК может оказывать влияние ряд других факторов, не связанных с патологией пациента и операцией КШ. Известно повышение агрегации тромбоцитов при табакокурении, при этом не было выявлено статистически значимой корреляции между курением и развитием устойчивости к АСК [32].

Кроме того, не было выявлено статистически значимой связи между резистентностью к АСК и наличием сахарного диабета [33, 34].

Авторы из Китая [35] предложили прогностическую модель оценки риска резистентности к АСК. В исследовании было включено 1130 пациентов с хронической ИБС. Все пациенты получали АСК в дозе 100 мг/сут. По результатам световой агрегатометрии и тромбоэластографии пациенты были разделены на группы в зависимости от устойчивости к АСК. Согласно логистическому регрессионному анализу повышенный уровень креатинина в сыворотке, повышенный уровень глюкозы в сыворотке крови, натошак, дислипидемия, большое количество пораженных коронарных артерий, высокий индекс массы тела, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и курение были факторами риска резистентности к АСК.

## МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КЛОПИДОГРЕЛУ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КЛОПИДОГРЕЛУ

Клопидогрел — еще один антитромбоцитарный препарат, широко применяемый при ИБС. Это пролекарство, и для образования его активных метаболитов требуется участие системы цитохрома P450 *CYP2C19*. Генетические полиморфизмы в *CYP2C19* могут приводить к нарушению метаболизма клопидогрела и снижению уровня активных метаболитов, а также увеличению активности тромбоцитов. При наличии слабофункционального аллеля *CYP2C19* у пациентов с острым ИМ, получавших клопидогрел, имел место более высокий уровень сердечно-сосудистых событий — в 3,58 раза выше, чем у других пациентов. Особенно это было заметно среди пациентов, перенесших ЧКВ [36]. По результатам метаанализа [37] работ, посвященных данной проблеме, было установлено, что наличие мутации в гене *CYP2C19* приводит к снижению уровня активных метаболитов клопидогрела и увеличению агрегации тромбоцитов, однако не было выявлено статистически значимой зависимости между полиморфизмом гена *CYP2C19* и сердечно-сосудистыми событиями. Показано, что у пациентов, подвергшихся ЧКВ, нет связи между развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и резистентностью к клопидогрелу. Поэтому сделан вывод об отсутствии необходимости рутинного определения активности тромбоцитов у данной группы пациентов [38]. Однако, по мнению Н.Ф. Пучиньяна и соавт. [6], высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне ДАТ часто встречается в реальной клинической практике у больных ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий. Рутинное использование оптической агрегатометрии на фоне ДАТ может выявить пациентов с повышенным риском тромботических событий в послеоперационном периоде и рассмотреть у них назначение альтернативной антитромбоцитарной терапии.

В крупном рандомизированном исследовании TAILOR-PCI [39] была проанализирована целесообразность назначения генотип-ориентированной антитромбоцитарной терапии. Половина пациентов получали клопидогрел, остальным пациентам проведено генотипирование на месте. Участникам, которые имели один из двух аллелей потери функции *CYP2C19*, связанных с изменением метаболизма клопидогрела, был назначен тикагре-

лор или прасугрел при непереносимости тикагре-лора. Часть пациентов, не являвшихся носителями данных аллелей, принимали клопидогрел. В результате в группе пациентов, получавших терапию на основе генотипа, на 34% реже встречались неблагоприятные сердечно-сосудистые события, однако это не было статистически значимым. Но наиболее выраженный эффект был отмечен в первые 3 мес. после проведенного ЧКВ, а по истечении 12 мес. пациенты в группе приема тикагре-лора чаще переставали принимать данный препарат, чем в группе клопидогрела. При этом было показано, что пациенты — носители одного из аллелей потери функции метаболизма клопидогрела имели более высокий риск ишемических событий при приеме клопидогрела, в то время как тикагре-лор и прасугрел снижали риск их развития. Таким образом, авторы заключают, что назначение антитромботической терапии на основе генотипа не приводило к значительному снижению кардиоваскулярных событий, при этом пациенту с геном потери функции рекомендуется назначать тикагре-лор или прасугрел.

Изучалось наличие связи между резистентностью к клопидогрелу и рецептором фактора роста сосудистого эндотелия 2 типа (*VEGFR-2*). Пациенты были разделены на две группы: чувствительные и резистентные к клопидогрелу. Исследовалась ассоциация полиморфизма *rs1870377 VEGFR-2*. Наличие гетерозиготного полиморфизма было ассоциировано с резистентностью к клопидогрелу (ОШ 2,25, 95% ДИ 1,31–3,87,  $p=0,003$ ), так же как и наличие гомозиготного полиморфизма (ОШ 3,82, 95% ДИ 1,30–11,18,  $p<0,001$ ) с учетом таких факторов, как индекс массы тела, курение, сахарный диабет, артериальная гипертония, возраст и пол [40]. Исследование ограничено тем, что проводилось в одной этнической группе, поэтому потребуются более крупный анализ с включением пациентов разных национальностей.

В России также проводились фармакогенетические исследования клопидогрела. Один из метаанализов [41] показал, что носители полиморфизма *CYP2C19\*2* имели более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Небольшое исследование [42] в Китае показало корреляцию между уровнем экспрессии мРНК-26а на тромбоцитах с их повышенной активностью и последующим возможным развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов после ЧКВ. Авторы полагают, что тесты для определения уровня экспрессии данного вещества могут помочь в ранней диагностике и прогнозировании развития резистентности к клопидогрелу. Однако выборка пациентов была небольшой, и вопрос требует дальнейшего изучения. Еще одно исследование [43] было посвящено изучению связи между экспрессией различных мРНК и резистентностью к клопидогрелу. У пациентов, находившихся на ДАТ, была проведена оценка функции тромбоцитов с помощью анализатора VerifyNow, измерена концентрация клопидогрела и его активных метаболитов, а также профили экспрессии тромбоцитарной мРНК. В результате не было выявлено корреляционной связи между функциональной активностью тромбоцитов и концентрацией клопидогрела. Однако установлено, что такие мРНК, как мРНК-142–3р, мРНК-24–3р и мРНК-411–3р, могут быть маркерами развития резистентности к клопидогрелу.

Y.C. Chen et al. [44] изучали отсутствие ответа на ДАТ в целом у пациентов со стабильной ИБС. Авторы устано-

вили наличие корреляции между выраженностью экспрессии мРНК *365-3p* и адекватным ответом на ДАТ, т. е., по результатам исследования, степень экспрессии мРНК показывает ответ пациента на терапию.

Помимо генетических полиморфизмов изучалось влияние метилирования ДНК гена *CYP2C19* на развитие ишемических событий после проведения ЧКВ у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST [45]. Исследование показало, что наличие данного феномена коррелирует с низким уровнем коронарного кровотока по шкале TIMI. Но авторы отмечают также важность эпигенетических факторов развития сердечно-сосудистой патологии и наличие связи с сахарным диабетом, уровнем кровотока до проведения реваскуляризации по шкале TIMI, равным 1, классом острой сердечной недостаточности по Killip выше I и более 3 ч с момента развития острого ИМ с подъемом сегмента ST. Кроме того, изучались полиморфизмы гена *PON1* — промоторной ДНК параоксаназы, фермента, который препятствует окислению липидов. Ранее была опровергнута гипотеза, что у носителей гомозиготы по *PON1* выше риск тромбоза стента [46]. Тогда исследователи [47] стали искать эпигенетические факторы. Была исследована связь между метилированием промоторной ДНК параоксаназы 1 (*PON1*) и резистентностью к клопидогрелу. У пациентов с дислипидемией установлены более высокие уровни метилирования *SpG4* и низкий ответ на клопидогрел (случаи по сравнению с контролем (%):  $51,500 \pm 14,742$  против  $43,308 \pm 10,891$ ,  $p=0,036$ ). Таким образом, метилирование *SpG4* в промоторе *PON1* может приводить к низкой экспрессии мРНК *PON1*, что, возможно, является фактором риска развития резистентности к клопидогрелу у пациентов с дислипидемией.

### МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КЛОПИДОГРЕЛУ

Установлено, что метаболизм тромбоцитов у больных ИБС независимо от чувствительности к клопидогрелу характеризуется снижением активности анаэробной энергетики, глутатионзависимой антиоксидантной системы, а также реакций, осуществляющих перенос продуктов липидного катаболизма на гликолиз и НАДФН-зависимый отток субстратов с цикла лимонной кислоты на аминокислотный обмен. Метаболическими особенностями тромбоцитов, характеризующими состояние резистентности к клопидогрелу, являются низкая активность ключевой реакции пентозофосфатного цикла, отражающей состояние пластического обмена и субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот, определяющего интенсивность аэробной энергетики. Только у чувствительных к клопидогрелу больных ИБС в тромбоцитах повышается активность НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы (ключевой реакции липидного анаболизма) [48].

Также получены данные [49] о возможном маркере резистентности к клопидогрелу — триметиламин-N-оксиде (ТМАО), который участвует в активации тромбоцитов и увеличивает риск тромбозов. ТМАО — вещество, вырабатываемое рядом бактерий в кишечнике. В клинических исследованиях [49, 50] установлено, что ТМАО может способствовать развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и отмечается дозозависимый эффект. Увеличение концентрации ТМАО на каждые 10 мкмоль/л может приводить к росту смертности от всех причин на 7,6%. Кроме того, на этапе лабораторных исследований [51] на мы-

шах было показано, что ТМАО ускоряет развитие ИБС, повышает реактивность тромбоцитов и риск тромбоза. ТМАО может снижать ингибирующее воздействие клопидогрела на тромбоциты и способствовать развитию резистентности к клопидогрелу.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточный ответ тромбоцитов на антитромбоцитарную терапию остается серьезной проблемой при проведении первичной и вторичной профилактики у пациентов с ИБС. Причины резистентности многообразны и могут иметь генетическую или приобретенную природу и характеризуются изменением метаболизма тромбоцитов, их рецепторной активности, причем приобретенная резистентность нередко носит транзиторный характер. На чувствительность к антитромбоцитарным препаратам может влиять оперативное вмешательство на сердце с искусственным кровообращением, различные клинико-лабораторные факторы, при устранении которых возвращается чувствительность к антитромбоцитарным препаратам и повышается эффективность лечения. Необходимо более детальное изучение механизмов развития резистентности тромбоцитов к АСК и клопидогрелу. Дальнейшая разработка клинико-лабораторной диагностики данного феномена и поиск новых маркеров развития резистентности к антитромбоцитарным препаратам позволят применять оптимальную персонализированную терапию.

### Литература

1. Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfapyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med.* 1978;299(2):53–59. DOI: 10.1056/NEJM197807132990201.
2. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—II: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration.* *BMJ.* 1994;308(6921):81–106.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71–86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71.
4. Fuster V., Sweeny J.M. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation.* 2011;123(7):768–778. DOI: 1161/CIRCULATIONAHA.110.963843.
5. Snoop J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C. et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(15):1593–1599. DOI: 10.1001/archinte.167.15.1593.
6. Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.Ф., Долотовская П.В., Малинова Л.И. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии, выявленная методом оптической агрегометрии, и частота развития атеротромботических осложнений после стентирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(4):385–390. [Puchinyan N.F., Furman N.V., Dolotovskaya P.V., Malinova L.L. High residual platelet reactivity during dual antiplatelet therapy, found by optical aggregometry and the rate of atherothrombotic complications after coronary artery stenting in patients with ischemic heart disease in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(4):385–390 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-385-390.
7. Kukula K., Klopotoski M., Kunicki P. et al. Platelet aggregation and the risk of stent thrombosis or bleeding in elective percutaneous coronary intervention patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017;28(5):383–388. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000614.
8. Gremmel T., Michelson A.D., Frelinger A.L., Bhatt D.L. Novel aspects of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(3):439–449. DOI: 10.1002/rth2.12115.
9. Мартынов А.И., Акатова Е.В., Урлаева И.В., Николин О.П. Актуальные вопросы клинической фармакологии: истинная резистентность и псевдорезистентность к аспирину. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(3):301–305. [Martynov A.I., Akatova E.V., Urlyayeva I.V., Nicolin O.P. True resistance and pseudoresistance to aspirin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(3):301–305 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-3-301-305.
10. Campbell C.L., Steinhubl S.R. Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance? *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2005;3(4):665–669. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01119.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства: действительно ли они сопоставимы? Акцент на моксонидин

К.м.н. А.П. Переверзев

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Продолжительность жизни в мире растет, и, по данным Всемирной организации здравоохранения, к 2050 г. число людей старше 60 лет удвоится. С увеличением продолжительности жизни растет количество пациентов с артериальной гипертензией, это приводит к необходимости применения антигипертензивных препаратов, к числу которых относится моксонидин.

Лекарственный препарат (ЛП) с новым действующим веществом, который первым зарегистрирован и одобрен для применения в медицинской практике на основании результатов доклинических и клинических исследований, подтверждающих его качество, эффективность и безопасность, называется оригинальным ЛП. После истечения срока патентной защиты любые фармацевтические компании получают право на производство и реализацию ЛП, эквивалентных оригинальному по качественному и количественному составу действующих веществ, а также в эквивалентной лекарственной форме (воспроизведенные ЛП, дженерики). Для регистрации данных ЛП достаточно проведения исследований биоэквивалентности, т.е. подтверждения сопоставимых с оригинальным ЛП фармакокинетических показателей в одинаковых дозировках и способе введения. В статье на примере моксонидина рассмотрены отличия оригинальных и воспроизведенных ЛП, обусловленные различиями в составе вспомогательных веществ, и представлены потенциальные механизмы, лежащие в их основе.

**Ключевые слова:** биоэквивалентность, безопасность, вспомогательные вещества, воспроизведенные лекарственные средства, моксонидин.

**Для цитирования:** Переверзев А.П. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства: действительно ли они сопоставимы? Акцент на моксонидин. РМЖ. 2021;9:6–10.

## ABSTRACT

Original and reproduced medicinal products: are they comparable? Emphasis on moxonidine

A.P. Pereverzev

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Nowadays, life expectancy worldwide is growing and, according to the World Health Organization, the number of people over 60 will double by 2050. With increasing life expectancy, the number of patients with arterial hypertension increases, which leads to the need for antihypertensive drugs with moxonidine.

A medicinal product (MP) with a new active substance, which is the 1st registered and approved in clinical practice based on the preclinical and clinical study results confirming its quality, efficacy and safety, is called an original MP. After the expiration of the patent protection period, any pharmaceutical companies receive the right to manufacture and sell MPs equivalent to the original in terms of the qualitative and quantitative composition of active substances, as well as an equivalent dosage form (reproduced MPs, generics). To register the MP data, it is sufficient to conduct bioequivalence studies, i.e. confirmation of pharmacokinetic parameters comparable to the original MP in the same dosages and administration method. The article considers the differences between the original and reproduced MPs due to the difference in the composition of the excipients, using the example of moxonidine, and presents the potential mechanisms underlying them.

**Keywords:** bioequivalence, safety, excipients, reproduced medicinal products, moxonidine.

**For citation:** Pereverzev A.P. Original and reproduced medicinal products: are they comparable? Emphasis on moxonidine. RMJ. 2021;9:6–10.

## ВВЕДЕНИЕ

Продолжительность жизни в мире растет, и, по данным Всемирной организации здравоохранения, к 2050 г. число людей старше 60 лет удвоится [1]. Уже сейчас в экономически и социально развитых странах количество населения в возрасте старше 80 лет увеличилось в 4 раза, старше 90 лет — в 8 раз, а старше 100 лет — в 20 раз по сравнению с серединой прошлого века [2]. Во многом это обусловлено синтезом новых лекарственных средств, которые помогли в борьбе с инфекционными и неинфекционными заболеваниями и тем самым способствовали увеличению продол-

жительности жизни, а также уменьшению младенческой и детской смертности.

С момента открытия и синтеза молекулы, получения на нее компанией-производителем патента на изобретение и до масштабного применения в клинической практике проходит много лет, в течение которых в *in vitro* экспериментах и на моделях животных (доклинические исследования), а также на здоровых добровольцах и пациентах (клинические исследования) изучаются профиль эффективности и безопасности, а также режим дозирования будущего лекарственного препарата (ЛП) [3]. ЛП с новым действующим



ющим веществом, который первым зарегистрирован и одобрен для применения в медицинской практике на основании результатов доклинических и клинических исследований, подтверждающих его качество, эффективность и безопасность, называется оригинальным ЛП [4]. В течение срока действия патентной защиты только компания — держатель регистрационного удостоверения имеет право на производство и реализацию оригинального ЛП, однако по окончании срока действия патента другие фармацевтические компании также получают право на производство и реализацию ЛП, эквивалентных оригинальному по качественному и количественному составу действующих веществ, а также в эквивалентной лекарственной форме, — так называемых воспроизведенных ЛП или дженериков [4]. Данные ЛП не проходят доклинических и трех фаз клинических исследований и в основном регистрируются на основании исследований биоэквивалентности, т. е. клинического исследования, подтверждающего достижение дженериком сопоставимых показателей скорости всасывания, степени поступления к месту действия и скорости выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ, в эквивалентных оригинальному ЛП дозировках и при одинаковом способе введения [4].

В процессе подтверждения биоэквивалентности дженерика и оригинального ЛП анализируются AUC (area under curve, площадь под кривой) и  $C_{\max}$  (максимальная концентрация активного вещества в плазме крови) [5]. Воспроизведенный ЛП считается биоэквивалентным оригинальному в случае, если  $AUC_{(0-t)}$  или  $AUC_{(0-72 \text{ ч})}$  и  $C_{\max}$  лежат в интервале 80,00–125,00% при 90% доверительном интервале [6, 7]. Важно отметить, что хотя фармакокинетические параметры оригинального и воспроизведенных ЛП укладываются в диапазон 80,00–125,00% биоэквивалентности, тем не менее в ряде случаев может возникать необходимость изменения режима дозирования, а также клинически значимые различия профилей безопасности и эффективности [5].

## Оригинальный ЛП моксонидин и его дженерики

Оригинальный ЛП моксонидин (Физиотенз®) [8] является гипотензивным препаратом центрального действия. Моксонидин селективно стимулирует имидазолин-чувствительные рецепторы в стволовых структурах мозга, принимающие участие в тонической и рефлекторной регуляции симпатической нервной системы, приводя к снижению системного сосудистого сопротивления и артериального давления (АД). На сегодняшний день в России помимо оригинального ЛП моксонидина зарегистрировано еще 15 средств с данным действующим веществом [8].

В.В. Руксин и соавт. [9] сравнили эффективность, безопасность и время наступления антигипертензивного эффекта оригинального моксонидина и двух его дженериков у пациентов с нежизнеугрожающей артериальной гипертензией при оказании скорой медицинской помощи. Было выявлено, что все 3 ЛП могут эффективно и безопасно при-

меняться для снижения АД, однако оригинальный препарат имеет большую антигипертензивную эффективность и при его применении требуется меньше времени для достижения терапевтического эффекта по сравнению с дженериками. На основании полученных данных авторами был сделан вывод о том, что именно оригинальный моксонидин является антигипертензивным препаратом выбора как в работе выездных бригад скорой медицинской помощи, так и при оказании самопомощи (принцип «таблетка в кармане»).

В другом исследовании [10] авторы оценивали терапевтическую эффективность и безопасность однократного сублингвального приема оригинального моксонидина и его дженерика при оказании скорой медицинской помощи у пациентов с артериальной гипертензией. Выявлено, что оба ЛП могут быть использованы для снижения АД, особенно у пациентов с признаками активации симпатoadrenalовой системы, однако эффективность дженерика несколько ниже, а время наступления эффекта — длительнее по сравнению с оригинальным ЛП. По мнению авторов, при оказании скорой медицинской помощи предпочтительно использование именно оригинальных ЛП, эффективность и безопасность которых изучены в исследованиях с участием пациентов, находящихся в состоянии, требующем неотложной медицинской помощи, и только при их отсутствии — применение дженериков. Выявленные в приведенных выше двух исследованиях клинические отличия оригинального препарата и его дженериков могут быть частично обусловлены различиями в технологии производства препаратов (степень измельчения, уровень компрессионного давления при производстве лекарственной формы и т. д.), а также разницей в составе вспомогательных веществ [5–10].

В работе Г.В. Раменской и соавт. [11] был проведен сравнительный анализ кинетики растворения 4 дженериков, содержащих моксонидин, и референтного ЛП<sup>1</sup>. Исследователями обнаружено, что, несмотря на доказанную биоэквивалентность, *in vitro* наблюдались отличия кинетики растворения: ни один из исследуемых образцов ЛП не был полностью сопоставим с оригинальным препаратом. Наиболее выраженные отличия наблюдались в среде с pH=6,8, где исследуемые препараты Дженерик 1 и Дженерик 2 имели более «быструю», а препараты Дженерик 3 и Дженерик 4 — более «медленную» кинетику [11]. По мнению авторов, выявленные различия обусловлены разнообразием в составе вспомогательных веществ, вследствие которого изменяется скорость всасывания активного вещества в системный кровоток.

## Влияние вспомогательных веществ на метаболизм ЛП

Один из механизмов, с помощью которого вспомогательные вещества могут влиять на терапевтическую эффективность ЛП и профиль его безопасности, — изменение метаболизма ЛП (в том числе пресистемного) за счет ингибирования р-гликопротеина (P-gp) и/или изоферментов цитохрома P450 (CYP450) [12–17]. В таблице 1 приведены примеры изменения активности изофермен-

<sup>1</sup> Референтным считается оригинальный ЛП либо, если оригинальный ЛП не зарегистрирован или не находится в обороте в Российской Федерации и не находится в обороте в иностранных государствах, воспроизведенный ЛП или биоаналоговый (биоподобный) ЛП (биоаналог), который первым зарегистрирован из числа находящихся в обороте в Российской Федерации, биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность, качество, эффективность и безопасность которого оценивались по отношению к оригинальному ЛП, а также качество, эффективность и безопасность которого подтверждаются результатами фармаконадзора и проверок соответствия лекарственных средств, находящихся в гражданском обороте, установленным требованиям к их качеству [4].

**Таблица 1.** Примеры изменения активности изоферментов CYP450, участвующих в метаболизме ЛП, под действием некоторых вспомогательных веществ

Изофермент CYP450	Вещество	Действие	Источник
CYP3A4	Крахмал прежелатинизированный, гидроксипропилметилцеллюлоза и полисорбат 80	Снижение экспрессии мРНК и CYP3A4	[20, 21]
	АТВС, дибутилфталат и ацетилтриэтилцитрат	Активация PXR-опосредованной транскрипции и экспрессии белков изофермента CYP3A4	[22]
CYP3A5	Полисорбат 20, полисорбат 80, бромид цетилтриметил-аммония, дезоксихолат натрия и Pluronic® F68	Ингибирование активности CYP3A5 при IC50 ≥ 100–200 мкМ	[23, 24]
CYP2C9	Tween® 80, витамин E TPGS, лаурат сахарозы, Cremophor® EL и Cremophor® RH 40	Ингибирование 4-гидроксилирования диклофенака, опосредованное CYP2C9 с IC50 0,03–0,07 мМ	[27]
	Pluronic® F68, PEG (1000 г/моль), Sistrina® 16	Ингибирование активности CYP2C9 с IC50 250–560 мкМ	[23]
	PEG-40 стеарат	Ингибирование активности CYP2C9 в микросомах печени человека с IC50 30 мкМ	[28]
CYP2C19	PEG, Tween® 20, Tween® 80	Умеренное ингибирование активности CYP2C19 (IC50 120–230 мкМ)	[23]
	NaDC, AOT	Слабая ингибирующая активность CYP2C19 (IC50–350 мкМ)	[23]
	PEG-40	Ингибирование CYP2C19 при IC50 21 мкМ	[28]
CYP2D6	NaCAP, витамин E PEG, AOT и Kollicoat® Protect	Мощные ингибиторы CYP2D6 с IC50 40–100 мкМ	[23]
	Solutol® HS 15, NaDC, гексадециловый эфир полиэтиленгликоля (Brij 58)	Умеренное ингибирование активности CYP2D6 при IC50 100–300 мкМ	[23]
	PEG 1000	Слабое подавление активности CYP2D6 (IC50 410 мкМ)	[23]
	PEG-40 стеарат	Ингибирование активности CYP2D6 (IC50 490 мкМ)	[28]

**Примечание.** CYP — изоферменты цитохрома P450; PEG — полиэтиленгликоль; АТВС — ацетилтрибутилцитрат; Tween® — вспомогательное вещество, содержащее полисорбат; NaDC — натрия дезоксихолат; АОТ — 1,4-бис(2-этилгексокси)-1,4-диоксобутан-2-сульфонат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия; Kollicoat® Protect — сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля.

тов CYP450, участвующих в метаболизме ЛП под действием некоторых вспомогательных веществ [12–28]. Изофермент CYP3A4 участвует в метаболизме ~50% ЛП, применяемых в клинической практике [18], его транскрипция регулируется преимущественно прегнан-Х-рецептором (Pregnane X receptor, PXR) [19]. CYP3A5 является одним из изоферментов семейства CYP450, который преимущественно экспрессируется в кишечнике, в меньшей степени — в печени [12–17], большинство ЛП-субстратов CYP3A4 также метаболизируются CYP3A5. Изофермент CYP2C9 составляет более 10% от общего содержания CYP450 в тонком кишечнике человека [25–26], изофермент CYP2C19 — около 2% от общего содержания CYP450 в кишечнике [25], а изофермент CYP2D6 является одним из наименее распространенных — менее 1% CYP450 в кишечнике [25].

Изоферменты CYP450, участвующие в метаболизме моксонидина, на момент подготовки статьи не установлены [29, 30]. Однако, учитывая наличие в воспроизведенных ЛП моксонидина, вспомогательных веществ, которые отсутствуют в оригинальном препарате, например Tween® 80, и доказанную в экспериментальных работах их способность изменять активность изоферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, можно предположить, что отличия в фармакокинетике препаратов моксонидина, показанные в исследованиях В.В. Руксина и соавт. [9, 10], также потенциально

могли быть обусловлены изменениями метаболизма ЛП. Для подтверждения данной гипотезы требуется проведение дополнительных исследований.

## Влияние вспомогательных веществ на почечную элиминацию ЛП

Моксонидин выводится из организма в неизменном виде, преимущественно через почки, поэтому крайне важно, чтобы вспомогательные вещества, входящие в состав ядра ЛП и его оболочки, не изменяли функцию почек [8, 31–33]. Выделяют несколько механизмов, с помощью которых вспомогательные вещества могут изменять секрецию и/или реабсорбцию ЛП в почках, а следовательно, и влиять на элиминацию ЛП через почки:

- ♦ угнетение/активация белков-транспортёров, таких как р-гр, MRP2, MRP4, BCRP и др. на апикальной или базолатеральной мембране нефрона [12, 13, 31, 34];
- ♦ конкуренция с ЛП на уровне белков-переносчиков в почках [12, 13, 31, 34];
- ♦ токсическое действие на нефрон;
- ♦ снижение скорости клубочковой фильтрации.

В ряде работ [35–46] было показано, что вспомогательное вещество Cremophor® способно ингибировать Р-гр. Так, в экспериментальной работе [36] на модели клеток эпителия почек Madin–Darby (MDCK) было показано, что Cremophor® EL (Полиоксил-35, касторовое масло)

ингибирует активность как P-gr, так и MRP2. В более позднем исследовании G. Zhao et al. [37] на модели крыс было показано, что не только Cremophor® EL, но и самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SMEDDS) на основе Cremophor® RH 40 (Полиоксил 40, гидрогенизированное касторовое масло) могут увеличивать  $C_{max}$  этопозида на 28% и 33%, а его  $AUC_{0-24ч}$  — на 40% и 65% соответственно, именно путем ингибирования P-gr.

J. Huang et al. [38] и L. Ma et al. [39] показали, что Pluronic® F68 (Полоксамер 188) может в 2 раза снижать эффлюкс целипролола (вещество-субстрат P-gr) в клетках Caco-2. В исследовании L. Ma et al. [39] также продемонстрировано, что у крыс Pluronic® F68 снижает общий клиренс рифампицина в 1,8 раза и увеличивает его AUC в 1,5 раза. U. Hanke et al. [36] изучали влияние вспомогательных веществ на функцию MRP2 на модели клеток MDCK II. Было показано, что Cremophor® EL, витамин E TPGS 1000 (d- $\alpha$ -токоферил полиэтиленгликоля 1000 сукцинат), Cremophor® RH 40 и Tween® 80 ингибировали активность MRP2, а Pluronic® PE 10300 (блоксополимер этиленоксида и пропиленоксида) и сложный эфир сахарозы L-1695 угнетали активность P-gr. L. Li et al. [40] исследовали влияние вспомогательных веществ на активность MRP2 на модели клеток Caco-2 и везикулах клеточной мембраны Sf-9, сверхэкспрессирующих MRP2. Было выявлено, что Cremophor® EL, Cremophor® RH, Pluronic® F68, Labrasol® (моно-, ди- и триглицериды, моно- и диэфиры жирных кислот полиэтиленгликоля (PEG)-8 и свободного PEG-8, с каприловой (C8) и каприновой (C10) кислотами в качестве основных жирных кислот) и Pluronic® F127 (Полоксамер 407), Labrafac Lipophile® WL 1349 (среднецепочечные триглицериды каприловой (C8) и каприновой (C10) кислот), Carmul® MCM (глицерил каприлат / капрат), Maisine® 35-1 (смесь моно-, ди- и триглицеридов олеиновой и линолевой кислот (C18:1/C18:2)), PEG 400 и PEG 2000 (полиэтиленгликоль), Transcutol® (моноэтиловый эфир диэтиленгликоля) и  $\beta$ -циклодекстрин выраженно (в 2–4 раза) угнетали активность MRP2.

В работах M. Nauman et al. [41] и N.E. Yaucher et al. [42] описаны случаи нефротоксичности (включая острый тубулярный некроз) у пациентов, принимавших ЛП, в состав которых входил пропиленгликоль. Таким образом, потенциальные изменения функции почек под действием вспомогательных веществ также могут обуславливать отличия в биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности ЛП, особенно тех, которые преимущественно выводятся почками (например, моксонидин).

## ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Важно отметить, что наличие в составе дженериков вспомогательных веществ, которые отсутствуют в оригинальном препарате, может приводить к развитию серьезных осложнений фармакотерапии — например, аллергических реакций.

Проведенный поиск литературы не выявил описания клинических случаев с ЛП, содержащими моксонидин, которые бы наглядно демонстрировали эту точку зрения, однако была найдена публикация M. Greenhawt et al. [43], описывающая случай анафилаксии (отек глаз, зуд в области лица) через 90 мин после приема воспроизведенного азитромицина у 47-летней женщины с анамнезом брон-

хиальной астмы и аллергии на карминовый краситель в составе пищевых продуктов (малиновый йогурт красного цвета, тортеллини красного цвета) и косметических средств красного цвета. Оригинальный азитромицин, в отличие от воспроизведенного, не имел в составе кармина, а потому для верификации нежелательной реакции и уточнения возможности дальнейшего применения данного антибактериального средства у конкретной пациентки авторами статьи были выполнены кожные пробы с кармином, чистым азитромицином без оболочки и отдельно с оболочкой каждого из производителей. Было выявлено, что пациентка имела выраженную положительную реакцию на чистый кармин и оболочку воспроизведенного азитромицина, в состав которой также входил кармин [43].

Представленное клиническое наблюдение крайне интересно не только тем, что именно вспомогательное вещество, входящее в состав оболочки ЛП в крайне небольшом количестве, а не активное вещество, вызвало серьезную, жизнеугрожающую нежелательную реакцию, но также и тем, что пациентке, несмотря на установленную ранее аллергию на кармин, был назначен лекарственный препарат, содержащий это вещество. Если бы специалисты здравоохранения и сама женщина были более внимательны, этого осложнения можно было бы избежать, применяя оригинальный препарат, который не содержит в своем составе кармин.

В таблице 2 систематизированы данные о рисках развития осложнений, ассоциированных с применением некоторых часто используемых в фармацевтической отрасли вспомогательных веществ, полученные из открытых литературных источников и специализированных баз данных [8, 43–48].

Наличие данных вспомогательных веществ в составе воспроизведенных препаратов моксонидина может быть ассоциировано с риском развития осложнений. Лечащий врач и пациент могут расценить их как осложнение от применения активного вещества и отказаться от применения эффективного антигипертензивного средства. Однако терапия может быть продолжена при условии доказанной причинно-следственной связи между осложнением фармакотерапии и конкретным вспомогательным веществом и назначения оригинального ЛП, в составе которого оно отсутствует.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на подтвержденную биоэквивалентность, оригинальные и воспроизведенные ЛП имеют целый ряд отличий не только в терапевтической эффективности, но и в фармакокинетике, обусловленных разницей в способе производства и составе вспомогательных веществ, что было продемонстрировано на примере оригинального ЛП моксонидина и его дженериков [9–11]. Сами вспомогательные вещества, хотя и считаются фармакологически и химически инертными, тем не менее могут влиять на фармакодинамику и фармакокинетику ЛП за счет различий в скорости высвобождения вещества из лекарственной формы, изменения активности изоферментов CYP450 и влияния на элиминацию ЛП. Более того, в ряде случаев развития нежелательных реакций, которые возникают при применении воспроизведенных ЛП, можно избежать путем назначения оригинального ЛП, так как оригинальный препарат не содержит вспомогательных веществ, которые потенциально могли бы вызывать осложнения фармакотерапии.

**Таблица 2.** Нежелательные реакции, вызванные некоторыми часто применяемыми в фармацевтической отрасли вспомогательными веществами

Вспомогательное вещество	Нежелательная реакция	Источник
Кармин (например, кармин красный, Е120)	Анафилактическая реакция	[43]
Повидон К30, К90	Аллергические реакции, тошнота, рвота	[8]
Поливиниловый спирт	В экспериментах на животных: диарея, рвота, воспаление легких, вакуолярная дегенерация печени и эпителия почечных канальцев	[44]
Краситель солнечный закат желтый	Местное раздражающее действие; увеличение слепой кишки, потеря массы тела	[45]
Краситель индигокармин	Увеличение общего периферического сопротивления, диастолического и систолического АД и центрального венозного давления, а также снижение сердечного выброса, ударного объема и частоты сердечных сокращений	[46]
Целлюлоза микрокристаллическая	В экспериментах на животных: увеличение слепой и толстой кишки, уротелиальная гиперплазия, нефрокальциноз, диффузная эпителиальная гиперплазия в мочевом пузыре (не признаны токсикологически опасными)	[47]
Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)	В экспериментах на животных: увеличение слепой и толстой кишки, уротелиальная гиперплазия, нефрокальциноз, диффузная эпителиальная гиперплазия в мочевом пузыре (не признаны токсикологически опасными)	[47]
Клещевины обыкновенной семян масло	Аллергические реакции, авитаминоз А и D	[8]
Полисорбат 80	Транслокация кишечной флоры через эпителий кишечника, повышение риска болезни Крона, реакции гиперчувствительности, неаллергическая анафилаксия, сыпь	[48]
Натрия стеарилфумарат	Местное раздражающее действие	[45]
Маннитол	Аллергические реакции, включая анафилактический шок, тошнота, рвота	[8]

## Литература

1. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. Старение и здоровье. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (дата обращения: 30.09.2021). [WHO official cite. Aging and health. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (access date: 30.09.2021) (in Russ.)].
2. Tangestani Fard M., Stough C. A Review and Hypothesized Model of the Mechanisms That Underpin the Relationship Between Inflammation and Cognition in the Elderly. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:56. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00056.
3. Информационный портал для специалистов практического здравоохранения «msdmanuals». Разработка и создание лекарственных препаратов. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.msdmanuals.com/ru/дома/лекарственные-препараты/обзор-лекарственных-препаратов/разработка-и-создание-лекарственных-препаратов> (дата обращения: 30.09.2021). [Information portal for health care practitioners «msdmanuals». Development and creation of medicinal products. (Electronic resource.) URL: <https://www.msdmanuals.com/ru/дома/лекарственные-препараты/обзор-лекарственных-препаратов/разработка-и-создание-лекарственных-препаратов> (access date: 30.09.2021) (in Russ.)].
4. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ [Federal Law «On the Circulation of Medicines» dated 12.04.2010 N 61-FZ (in Russ.)].
5. Шулькин А.В., Попова Н.М., Черных И.В. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: современное состояние проблемы. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2016;2:30–35. [Shchulkin A.V., Popova N.M., Chernykh I.V. Original and generic drugs: current state of the problem. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium).* 2016;2:30–35 (in Russ.)].
6. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза. (Электронный ресурс.) URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207405/f5399e3a3dd204ad131fc04e7a39ec37db7bf8bd/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405/f5399e3a3dd204ad131fc04e7a39ec37db7bf8bd/) (дата обращения: 30.09.2021). [Guidelines for bioequivalence studies of medicinal products of the Eurasian Economic Union. (Electronic resource.) URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207405/f5399e3a3dd204ad131fc04e7a39ec37db7bf8bd/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405/f5399e3a3dd204ad131fc04e7a39ec37db7bf8bd/) (access date: 30.09.2021) (in Russ.)].
7. Официальный сайт Евразийской экономической комиссии. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза. (Электронный ресурс.) URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Правила%20БЭИ%20итог%2020.02.2015%20на%20сайт.pdf> (дата обращения: 07.02.2021). [Official website of the Eurasian Economic Commission. Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products of the Eurasian Economic Union. (Electronic resource.) URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Правила%20БЭИ%20итог%2020.02.2015%20на%20сайт.pdf> (access date: 07.02.2021) (in Russ.)].

8. Государственный регистр лекарственных средств. (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e8e2a933-bd9d-460e-b834-586aca3f2a61&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e8e2a933-bd9d-460e-b834-586aca3f2a61&t=) (дата обращения: 30.09.2021). [State register of medicines. (Electronic resource.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e8e2a933-bd9d-460e-b834-586aca3f2a61&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e8e2a933-bd9d-460e-b834-586aca3f2a61&t=) (access date: 30.09.2021) (in Russ.)].
9. Руксин В.В., Гришин О.В., Сятомов А.С. Скорая медицинская помощь при повышении артериального давления — оригинальный препарат или дженерик? Скорая медицинская помощь. 2015;3:16–20. [Rukhsin V.V., Grishin O.V., Syatomov A.S. Ambulance for high blood pressure — original drug or generic? *Skoraya medicinskaya pomoshh'.* 2015;3:16–20 (in Russ.)].
10. Руксин В.В., Гришин О.В., Онучин М.В. Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии. Системные гипертензии. 2015;12(2):8–12. [Rukhsin V.V., Grishin O.V., Onuchin M.V. Comparison of the efficacy of drugs containing moxonidine in emergency antihypertensive therapy. *Sistemny'e gipertenzii.* 2015;12(2):8–12 (in Russ.)].
11. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Оценка in vitro сравнительной кинетики растворения препаратов моксонидина как фактор, потенциально определяющий эффективность антигипертензивной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(6):951–957. [Ramenskaya G.V., Shokhin I.E., Gaponova N.I., Abdрахmanov V.R. Assessment of in Vitro Comparative Dissolution Kinetics of Moxonidine Products as a Factor Potentially Determining Effectiveness of Antihypertensive Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(6):951–957 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-951-957.
12. Zhang W., Li Y., Zou P. et al. The Effects of Pharmaceutical Excipients on Gastrointestinal Tract Metabolic Enzymes and Transporters—an Update. *AAPS J.* 2016;18(4):830–843. DOI: 10.1208/s12248-016-9928-8.
13. Patel R., Barker J., El Shaer A. Pharmaceutical Excipients and Drug Metabolism: A Mini-Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8224. DOI: 10.3390/ijms21218224.
14. Klaassen C.D., Slitt A.L. Regulation of hepatic transporters by xenobiotic receptors. *Curr Drug Metab.* 2005;6(4):309–328. DOI: 10.2174/1389200054633826.
15. Meyer U.A. Overview of enzymes of drug metabolism. *J Pharmacokin Biopharm.* 1996;24(5):449–459. DOI: 10.1007/BF02353473.
16. Lin J.H. Sense and nonsense in the prediction of drug-drug interactions. *Curr Drug Metab.* 2000;1(4):305–331. DOI: 10.2174/1389200003338947.
17. Wang H., LeCluyse E.L. Role of orphan nuclear receptors in the regulation of drug-metabolizing enzymes. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(15):1331–1357. DOI: 10.2165/00003088-200342150-00003.
18. Evans W.E., Relling M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science.* 1999;286(5439):487–491. DOI: 10.1126/science.286.5439.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ СРОЧНО КУПИРОВАТЬ РЕЗКИЕ ПОДЪЕМЫ АД

# ИЛИ НАЗНАЧИТЬ ПЛАНОВУЮ ТЕРАПИЮ



Реклама

## ФИЗИОТЕНЗ® ДЛЯ ЭКСТРЕННЫХ СЛУЧАЕВ И ЕЖЕДНЕВНОГО КОНТРОЛЯ АД<sup>1</sup>

- КУПИРУЕТ РЕЗКИЕ ПОДЪЕМЫ АД<sup>2</sup> • ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ АД<sup>3</sup>
- РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА<sup>4</sup>

### ФИЗИОТЕНЗ®

Регистрационный номер: П N015691/01. МНН: моксонидин, 0,2 мг; 0,3 мг; 0,4 мг. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакодинамика<sup>1</sup>: моксонидин является гипотензивным средством гипотензивного действия. Моксонидин улучшает на 21 % индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. Показания к применению: артериальная гипертензия. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; ангионевротический отек в анамнезе; синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада; тяжелая печеночная недостаточность; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд/мин); атриовентрикулярная блокада II или III степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). С осторожностью: Атриовентрикулярная блокада I степени (риск развития брадикардии), заболевания коронарных артерий (в т.ч. ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, ранний постинфарктный период), заболевания периферического кровообращения (в т.ч. перемежающаяся хромота, синдром Рейна), эпилепсия, болезнь Паркинсона, депрессия, глаукома; умеренная почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин), кратковременная задержка мочи (105-160 ммоль/л), печеночная недостаточность; беременность. Применение при беременности в период грудного вскармливания: Беременность: клинические данные о применении лекарственного препарата Физиотенз у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз следует назначать беременным, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания: моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения лекарственного препарата Физиотенз® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе – 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза переносимости суточная доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). Побочное действие: головная боль, головокружение (вертиго), сонливость, сухость во рту, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожная сыпь, зуд, бессонница, боль в спине, астения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка<sup>2</sup>: имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. Взаимодействие с другими лекарственными средствами<sup>3</sup>: совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. Во время лечения необходим регулярный контроль АД. Особые указания<sup>4</sup>: в постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. Влияние на способность к вождению автомобиля и на управление машинами и механизмами: имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. Условия отпуска: по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 23.09.2021 на основании ИМП от 28.09.2020.

### Список литературы

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. <http://cr.rsmnzd.ru/#!/recomend/687>. 2. Руксин В.В. и др. Дифференцированная терапия неотложных состояний, связанных с повышением АД // Артериальная гипертензия. — 2010. — Т. 16. — № 3. — С. 2-7. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.09.2020 г. 4. Дедов И. И. et al. Дедов И. И. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм, [S.I.], v. 18, n. 1, p. 9-99, фев. 2021. ISSN 2306-5524. Доступно на: <https://www.omet-endojournals.ru/jour/article/view/12714>. Дата получения: 17 ноя. 2021 doi:10.14341/omet12714.

RUS 2179457-2 (v.2.2)

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.  
ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ С  
ПОВЫШЕНИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ  
РАБОТНИКОВ, ВКЛЮЧАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

ООО «Эбботт Лэбораториз».

125171, Ленинградское шоссе, 16А. Строение 1, БЦ «Метрополис»  
Тел.: +7 (495) 258 42 80, факс +7 (495) 258 42 81.

[www.abbott-russia.ru](http://www.abbott-russia.ru).

# Основные подходы к профилактике поражения слизистой желудочно-кишечного тракта у кардиологических больных

Д.м.н. Л.О. Минушкина

ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

## РЕЗЮМЕ

Данный обзор посвящен проблемам безопасности антитромботической терапии у кардиологических больных. Наиболее часто используемым в кардиологической практике антитромботическим препаратом является ацетилсалициловая кислота (АСК). Повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) у кардиологических пациентов встречаются нередко. Проанализированы основные варианты профилактики осложнений — использование блокаторов секреции и защищенных форм АСК. В качестве основного способа профилактики поражения ЖКТ и профилактики ЖКК современные рекомендации рассматривают назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП). ИПП эффективны в основном как средства профилактики поражения верхних отделов ЖКТ, требуется достаточно длительное их применение с профилактической целью при кардиологических заболеваниях. Для защиты слизистой ЖКТ используются формы АСК, в составе которых содержится небольшое количество антацида, — буферные формы, которые, как и обычная АСК, растворяются в желудке, и формы с кишечнорастворимой оболочкой (покрытые), которые растворяются и всасываются в щелочной среде тонкой кишки, что может влиять на биодоступность препаратов. Проанализированы особенности фармакокинетики и фармакодинамики буферных и покрытых форм препарата.

**Ключевые слова:** ацетилсалициловая кислота, желудочно-кишечное кровотечение, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, диспепсия, антитромботическая терапия, буферные формы.

**Для цитирования:** Минушкина Л.О. Основные подходы к профилактике поражения слизистой желудочно-кишечного тракта у кардиологических больных. РМЖ. 2021;9:12–16.

## ABSTRACT

Key preventive approaches to gastrointestinal mucosal injury in cardiological patients

L.O. Minushkina

Central State Medical Academy, Moscow

This paper reviews the aspects of the safety of antithrombotic therapy in cardiological patients. The most common antithrombotic agent used in cardiology is acetylsalicylic acid (ASA). Gastrointestinal (GI) mucosal injury and GI bleedings are relatively common in these individuals. Primary tools to prevent complications, i.e., gastric acid secretion inhibitors and coated ASA, are described. According to current guidelines, proton pump inhibitors (PPIs) are the primary tools to prevent GI tract injury and GI bleedings. In general, PPIs are effective in preventing upper GI tract damage. Therefore, their long-term use is required in cardiological diseases. ASA containing antacid (buffered ASA which dissolves in the stomach) and enteric-coated ASA (which dissolves and is absorbed in the intestinal alkaline environment, thereby affecting drug bioavailability) are prescribed to protect GI mucosa. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of buffered and coated formulations are discussed.

**Keywords:** acetylsalicylic acid, gastrointestinal bleeding, gastrointestinal mucosa, dyspepsia, antithrombotic therapy, buffered formulations.

**For citation:** Minushkina L.O. Key preventive approaches to gastrointestinal mucosal injury in cardiological patients. RMJ. 2021; 9:12–16.

## ВВЕДЕНИЕ

Повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) у кардиологических пациентов встречаются достаточно часто. По данным Российского регистра больных со стабильной ишемической болезнью сердца (РЕГАТА), частота серьезных кровотечений у таких пациентов составляет 1,9 на 100 пациентов в год [1]. По данным Российского многоцентрового исследования ОРАКУЛ, частота серьезных кровотечений у больных, перенесших острый коронарный синдром, составила 0,8%, клинически значимых — 2,4%. Из них около 20% представлены ЖКК [2]. Известно, что риск смерти и атеротромботических ослож-

нений у пациентов, перенесших кровотечения, выше [3]. Наиболее часто используемым в кардиологической практике антитромботическим препаратом является ацетилсалициловая кислота (АСК). В недавно опубликованном метаанализе проанализированы риски кровотечений, связанных с длительным применением АСК в реальной клинической практике. Анализ был проведен по исследованиям, опубликованным в 1946–2015 гг. В целом частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ оценивалась как 0,48–3,64 случая на 1000 человеко-лет. Частота весьма заметно варьировала в зависимости от дозы АСК. Ни форма, ни общая длительность применения существенно на риске кровотечений не сказывались.

Риск поражений ЖКТ увеличивался при совместном использовании АСК и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), антикоагулянтов, ингибиторов обратного захвата серотонина [4]. Все это заставляет искать возможные пути минимизации риска кровотечений без ущерба для антитромботической терапии («стратегия избегания кровотечений»).

## Профилактика кровотечений и ингибиторы протонной помпы

В качестве основного способа профилактики поражения ЖКТ и профилактики ЖКК современные рекомендации рассматривают назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП). Российские рекомендации по ведению больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) сообщают, что «у пациентов со стабильной ИБС с высоким риском кровотечений из ЖКТ или при наличии кровотечения из ЖКТ в анамнезе, получающих АСК или комбинацию нескольких антитромботических средств, для защиты слизистой желудка и профилактики ЖКК рекомендуется использовать ИПП (по показанию — профилактика эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов)» [5]. Метаанализ исследований по профилактике поражений ЖКТ показал, что в целом ИПП более эффективны с точки зрения профилактики кровотечений и эрозивно-язвенных поражений ЖКТ. На фоне терапии блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов риск кровотечений был выше в 2,102 раза, а риск других поражений ЖКТ — в 2,257 раза [6]. Ранее существовавший подход предлагал в качестве средства профилактики ЖКК использовать замену АСК на другие антиагреганты, прежде всего на клопидогрел. В настоящее время такой подход не используется, так как у больных высокого риска, уже переносивших кровотечение, он оказался менее эффективным, чем добавление к АСК ИПП. Это было показано в метаанализе 2 небольших исследований, включавших 490 больных, перенесших ЖКК на фоне приема низких доз АСК. Риск повторных кровотечений на фоне терапии ИПП оказался намного ниже, чем на фоне терапии клопидогрелом (ОР 0,06; ДИ 95% 0,01–0,34) [7].

Использование ИПП — эффективный, но не абсолютный способ профилактики патологии ЖКТ. Среди больных, длительно получающих низкие дозы АСК и ИПП, были проанализированы факторы риска развития эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ. Из 237 наблюдавшихся пациентов тяжелые поражения ЖКТ выявлены у 65. Независимыми предикторами поражения ЖКТ оказались прием антикоагулянтов и исходная анемия. Курение и наличие в анамнезе хронического гастрита демонстрировали тенденцию к влиянию на риск поражений ЖКТ [8]. Таким образом, у значимого числа больных из категорий наиболее высокого риска, несмотря на профилактическую терапию, сохраняется вероятность осложнений.

Ингибиторы протонной помпы эффективны в основном в качестве средства профилактики поражения верхних отделов ЖКТ. В рандомизированном многоцентровом исследовании было показано, что применение ИПП пантопразола у больных, получающих ривароксабан или АСК, приводило к уменьшению риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ, но не к уменьшению риска развития любых

поражений ЖКТ, включавших эрозивно-язвенные поражения без кровотечений, пенетрантность и т. п. [9].

Нужно отметить, что профилактика поражения ЖКТ при кардиологических заболеваниях требует достаточно длительного использования ИПП. В частности, профилактическое назначение ИПП рекомендуется на весь период проведения тройной антитромботической терапии, включающей 2 антиагреганта и антикоагулянт. Максимальная продолжительность такой терапии может достигать 6 мес. [10]. При необходимости длительного лечения встает вопрос о безопасности и рисках, связанных с этой терапией.

В недавно опубликованном метаанализе были представлены данные о побочных эффектах длительного применения ИПП. При длительном профилактическом приеме этих препаратов описано увеличение риска инфекционных заболеваний, прежде всего кишечных инфекций, что связано с подавлением кислотопродукции желудка. Риск развития инфекции *Clostridioides difficile* увеличивается в 1,74 раза, других гастроэнтеритов — в 3,3 раза, сальмонеллеза — в 4,2 раза. Достоверного увеличения риска заболеваний печени в метаанализе показано не было. В 2 исследованиях показано достоверное увеличение риска пневмоний. Снижение кислотности желудочного сока может приводить к снижению ионизации соединений кальция и нарушению его всасывания. Это теоретическое предположение, хотя и подтверждено несколькими исследованиями, однако полученные в них доказательства оказались слабыми и недостаточно достоверными. Также противоречивы данные, касающиеся и нарушения всасывания витамина  $B_{12}$ . Более однородные данные получены относительно риска гипомagneзмии, особенно выраженной при сочетанном назначении ИПП и диуретиков. Теоретически возможно и нарушение всасывания ионов железа, однако клинического значения это, по-видимому, не имеет. Описаны и случаи развития острого почечного повреждения, однако они единичные и их риск не связан с длительностью назначения препарата [11]. Также в наблюдательных исследованиях были получены данные об увеличении риска деменции при длительной терапии ИПП [12]. Необходимо отметить, что подтверждения ассоциации риска деменции с приемом ИПП в контролируемых исследованиях нет. В целом, несмотря на наличие риска некоторых неблагоприятных эффектов, терапия ИПП остается основным средством снижения геморрагических рисков при проведении антитромботического лечения.

## Проблема желудочной диспепсии и приверженности терапии

Надо отметить, что только проблемой кровотечений не исчерпываются риски, связанные с применением антитромботических препаратов, и в особенности наиболее часто назначаемой АСК. Значительно большее число больных, получающих антиагреганты, имеют патологию ЖКТ (гастрит, эрозии, язвы). Так, по данным японского исследования, среди 400 пациентов, получавших низкие дозы АСК (75–325 мг/сут), при проведении эндоскопии различные патологические изменения желудка или двенадцатиперстной кишки были выявлены у 64% обследованных, а язвенные дефекты — у 10% [13]. В целом симптомы желудочной диспепсии при использовании АСК возникают в 1,46 раза чаще, чем при использовании НПВС, антипиретиков и пр. Это показано в метаанализе, включавшем более

19 000 больных [14]. Наличие патологии ЖКТ даже при отсутствии кровотечений представляет собой очень существенную для практикующего врача проблему, поскольку наличие клинических симптомов желудочной диспепсии, как правило, снижает приверженность больных лечению. Следует отметить, что низкая приверженность часто определяет феномен псевдорезистентности к АСК, когда за счет несоблюдения режима приема препарата не удается достичь нужной эффективности терапии. Как показал метаанализ исследований, в которых АСК использовалась у больных со стабильной ИБС, низкая приверженность лечению может увеличить риск основных атеротромботических событий в 2,4 раза [15].

Низкая приверженность терапии больных, получающих АСК, часто бывает связана с наличием клинической симптоматики поражения верхних отделов ЖКТ — с изжогой, отрыжкой, болями в эпигастрии и т. п. Вторично могут развиваться чувство тревоги, нарушения сна. У пациентов, имеющих низкую приверженность лечению АСК, назначение ИПП для курации поражения ЖКТ часто не приводит к успеху, так как приверженность применению ИПП также оказывается низкой на фоне уже существующей симптоматики [16]. Популяционное исследование, проведенное в Китае в 2000–2009 гг., показало, что назначение НПВС несколько сокращается, а число лиц, получающих по разным показаниям низкие дозы АСК, увеличивается, при этом 76% пациентов, получающих АСК, относятся к категории высокого риска кровотечений. Приверженность гастропротективной терапии среди пациентов, получающих АСК, оказалась низкой (лишь около 35%), что может влиять на частоту ЖКК и поражений ЖКТ у этих больных [17].

## Защищенные формы АСК: особенности их эффективности и безопасности

Ацетилсалициловая кислота в кардиологической практике может использоваться как в простой (незащищенной) форме, так и в защищенных формах. Для защиты слизистой ЖКТ используются формы АСК, в составе которых содержится небольшое количество антацида, — буферные формы, которые, как и обычная АСК, растворяются в желудке, а также формы с кишечнорастворимой оболочкой (покрытые), которые растворяются и всасываются в щелочной среде тонкой кишки, что может влиять на биодоступность препаратов. К числу буферных форм относится такой препарат, как Кардиомагнил («Штада»).

Наличие кишечнорастворимой оболочки может менять форму АСК и биодоступность препарата. Современные эксперименты с использованием электронной микроскопии показали, что при использовании покрытых форм АСК высвобождение препарата может снижаться на 10–20%, при этом происходит изменение его кристаллической структуры, что может сказываться на его эффективности и ставит вопрос о разработке новых форм защищенной АСК [18].

С помощью масс-спектрометрии была проведена оценка параметров фармакокинетики АСК у пациентов, получавших покрытые и обычные формы препарата. При использовании кишечнорастворимых форм в целом отмечалась большая вариабельность фармакокинетики препарата. У одного из пациентов отмечалась значимая (на 8 ч) отсрочка начала нарастания концентрации препарата в плазме крови. Площадь под кривой концентрации АСК

при использовании покрытых форм также оказалась меньше, хотя в целом снижение концентрации тромбоксана отмечалось в обеих группах [19].

Эксперимент на животных (крысах) также показал, что буферные формы АСК по кинетике практически не отличаются от простых форм, при этом кишечнорастворимая оболочка может снижать адсорбцию АСК за счет щелочного рН кишечника [20].

Анализ особенностей эффективности кишечнорастворимой формы АСК был проведен на группе из 131 пациента, получавшего кишечнорастворимую форму АСК в дозе 75 мг/сут в связи с ИБС. В этой группе 44% пациентов на фоне приема АСК имели высокий уровень тромбоксана  $A_2$ . У этих пациентов чаще встречался высокий уровень агрегации тромбоцитов. Предикторами недостаточной эффективности АСК были возраст пациентов и масса тела. По-видимому, недостаточная эффективность АСК связана со снижением абсорбции препарата [21].

Недостаточная эффективность кишечнорастворимых форм может быть особенно значимой для пациентов с сахарным диабетом (СД). У таких пациентов, с одной стороны, существенно выше риск сердечно-сосудистых осложнений, а с другой стороны, изменения слизистой ЖКТ обуславливают нарушения биодоступности препаратов. Исследование фармакокинетики и фармакодинамики 3 форм АСК было проведено на группе из 40 больных с СД. Использовалась обычная, кишечнорастворимая форма АСК и новая, жирорастворимая форма с замедленным высвобождением. При использовании кишечнорастворимой формы более 50% больных демонстрировали резистентность к АСК (при использовании других форм доля таких пациентов была 15% и 8%). О резистентности судили по уровню тромбоксана. Большое число больных с недостаточным ответом на кишечнорастворимую форму АСК коррелировало со сниженными параметрами кинетики АСК в плазме крови у этих пациентов [22]. Схожие данные были получены в российском одноцентровом исследовании, где сравнивались кишечнорастворимая и буферная формы АСК. У пациентов с СД снижение чувствительности к кишечнорастворимой форме оказалось существенным [23].

Был проведен метаанализ 7 исследований, в которых изучались параметры фармакодинамики незащищенной и кишечнорастворимых форм АСК. Исследования включали небольшое число пациентов, однако было показано, что применение кишечнорастворимых форм АСК приводит к снижению эффективности АСК, меньшим оказалось влияние на уровень тромбоксана и агрегацию тромбоцитов. Эти эффекты могут быть связаны со снижением биодоступности. При использовании кишечнорастворимых форм АСК могут потребоваться большие дозы, чем при использовании простых и буферных форм [24].

В небольшом метаанализе 3 исследований применения кишечнорастворимой формы АСК сниженный ответ на препарат показали 54% пациентов. При использовании обычной формы АСК доля больных с недостаточным ответом составила лишь 8%. Предиктором недостаточной эффективности препарата была избыточная масса тела пациента [25].

Похожие данные получены при лечении больных с эссенциальной тромбоцитемией. Использование АСК с кишечнорастворимой оболочкой в данном случае приводило не только к большей вариабельности параметров фармакокинетики, но и к снижению антиагрегантного эффекта по сравнению с обычной формой препарата [26].



# КАРДИОМАГНИЛ

НАДЕЖНЫЙ ПОМОЩНИК В ЗАЩИТЕ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ ОТ ТРОМБОЗОВ И ИНФАРКТОВ<sup>1</sup>



ТЕПЕРЬ  
В НОВОЙ  
УПАКОВКЕ



Длительный ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты 75 мг — доказанная профилактика сердечно-сосудистых осложнений<sup>2</sup>

Кардиомагнил 75 мг — благоприятный профиль безопасности за счет оптимальной дозы ацетилсалициловой кислоты<sup>3</sup>

Защита желудка благодаря антациду в составе<sup>1</sup>

Адаптировано из материалов:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кардиомагнил. РУ П № 013875/01 от 25.12.07.

2. Консенсус экспертов по антитромботическим препаратам. Британский медицинский журнал. 2002; 324: 71–86.

3. Серебряный В. и соавт. Американский гематологический журнал. 2004; 75: 40–47.

Сокращенная информация по применению. Торговое название: Кардиомагнил®. МНН: ацетилсалициловая кислота (АСК) + магния гидроксид. Лек. форма и дозировка: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг + 15,2 мг, 150 мг + 30,39 мг. Показания к применению: нестабильная стенокардия и стабильная стенокардия; профилактика повторного инфаркта миокарда; профилактика повторной ТИА и повторного ишемического инсульта у пациентов, ранее перенесших нарушение мозгового кровообращения; профилактика тромботических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП; кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению (недостаточность витамина К, тромбоцитопения, геморрагический диатез); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК или других НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжелое нарушение функции печени; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); ХСН III-IV ФК по классификации NYHA; беременность (I триместр, в сроке более 20 недель; период грудного вскармливания; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом (>15 мг в неделю); детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: внутрь. 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75–150 мг, 1 раз в сутки. Побочное действие: головокружение, шум в ушах, носовое кровотечение, ринит, диспепсия, боль со стороны ЖКТ и в животе, желудочно-кишечное воспаление, кровотечения из ЖКТ, кожная сыпь, кожный зуд, кровотечения из мочеполовых путей и др. С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений, нарушении функции печени, нарушении функции почек, бронхиальной астме, сенной лихорадке, полипозе носа, во II триместре беременности до 20 недель и др. Условия хранения: в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: отпускают без рецепта. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

На правах рекламы

101029. Дата выпуска: декабрь 2021

АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7. Тел.: +7 831 278 80 88, +7 800 250 50 00. E-mail: med@stada.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

STADA

Следует отметить, что основным механизмом повреждения слизистой ЖКТ при лечении препаратами АСК связан с системными эффектами АСК, влиянием на синтез защитных факторов слизистой. Это продемонстрировано, в частности, в экспериментах на животных. В эксперименте на крысах было показано, что инфузия АСК вызывает у животных дозозависимое повреждение слизистой ЖКТ, а добавление клопидогрела и тиклопидина увеличивает риск ЖКК [27]. Частота выявления и тяжесть поражений слизистой желудка при лечении низкими дозами АСК была проанализирована в наблюдательном исследовании, в котором участвовали 259 исходно здоровых лиц в возрасте старше 45 лет, получающих АСК. Средний срок наблюдения составил около 5 лет. В рамках исследования было выполнено более 2000 эндоскопических исследований. Показано, что максимальная частота и тяжесть поражений слизистой отмечаются в первые 2 года приема АСК. Наиболее часто фиксируются эрозии. Частота выявления поражений слизистой желудка увеличивается с возрастом больных [28].

Есть данные некоторых исследований, показавших преимущество защищенных форм, прежде всего буферной. В небольшом 12-недельном исследовании сравнили данные эндоскопии пациентов, принимавших обычную АСК, буферные и кишечнорастворимые формы. В отношении поражения слизистой желудка несколько более безопасной оказалась буферная форма, а в отношении повреждения слизистой двенадцатиперстной кишки особых различий между препаратами не получено [29]. При анализе 550 случаев ЖКК и 1220 контрольных случаев показано, что риск кровотечений увеличивается при использовании АСК, причем при дозировках менее 325 мг/сут существенных различий в риске кровотечений на фоне использования обычных, буферных и кишечнорастворимых форм АСК не обнаружено. Для дозировок более 325 мг/сут данные доступны только для обычных и буферных форм АСК. Риск кровотечений при использовании больших доз выше, однако значительных различий между обычной и защищенной формами также не обнаружено [30]. В большом метаанализе 50 исследований антитромботической терапии было показано, что при использовании АСК в дозе 100 мг и менее риск всех кровотечений меньше, чем при использовании более высоких доз АСК и других антитромботических агентов. Следует отметить, что при использовании разных доз АСК отличался в основном риск незначительных («малых») кровотечений, риск же значимых кровотечений существенных отличий не имел [31].

Использование защищенных форм АСК все же может влиять на выраженность клинической симптоматики и симптомы диспепсии. В работе Э.П. Яковенко и соавт. [32] показано, что болевой синдром и желудочные диспепсические расстройства значительно чаще выявлялись у пациентов, принимавших АСК с кишечнорастворимой оболочкой. Буферная форма АСК переносилась лучше. Частота выявления эритематозно-геморрагических изменений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки без язв и эрозий в группе пациентов, получавших буферную форму АСК, оказалась гораздо ниже. Частота выявления эрозий и язв, а также степень тяжести поражения слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки в группах существенно не различались. В большом датском популяционном исследовании на основании опроса больных были проанализированы симптомы желудочной диспепсии, связанные с приемом разных форм

АСК. Было распространено более 50 000 анкет, получено 16 715 опросников (32%): 911 (5%) больных сообщили о приеме обычной формы АСК, 633 (4%) — о приеме кишечнорастворимой формы АСК. Частота симптомов диспепсии на фоне приема защищенной формы АСК была даже несколько выше, чем при использовании простой формы (27,5% и 26,3% соответственно). Частота отдельных симптомов также не отличалась, таким образом, кишечнорастворимая форма АСК не защищала от желудочной диспепсии [33].

Поражения ЖКТ при применении АСК не ограничиваются только слизистой желудка. Из исследований, проведенных с использованием капсульной эндоскопии, известно, что при применении АСК растет и частота поражений тонкого кишечника. При этом было показано, что при использовании кишечнорастворимых форм увеличивается число язвенных поражений кишечника. Частота эрозивных поражений при использовании кишечнорастворимых форм также была выше, чем при использовании буферных форм [34].

Частота эрозивно-язвенных поражений ЖКТ изучалась у пожилых больных (старше 60 лет) и больных среднего возраста (45–60 лет). Все пациенты были сопоставимы по основным клиническим характеристикам (кроме возраста) и получали низкие дозы АСК в форме с кишечнорастворимой оболочкой. Состояние тонкого кишечника изучено с использованием капсульной эндоскопии. Частота эрозивных поражений ЖКТ была достоверно выше у пожилых (88,2% и 44,1%;  $p < 0,001$ ), также существенно различалась частота тяжелых повреждений слизистой кишечника (32,4% и 8,8%;  $p = 0,033$ ) [35].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подходы к снижению геморрагических рисков описаны в большом числе клинических рекомендаций по ведению пациентов кардиологического профиля. Назначение ИПП, рассматриваемое как основное профилактическое мероприятие, часто не приводит к успеху у пациентов с низкой приверженностью применению АСК. В связи с этим использование защищенных форм АСК (прежде всего буферных, как Кардиомагнил) действительно ассоциировано с более низким риском кишечной диспепсии и лучшей приверженностью лечению. Применение препаратов АСК без кишечнорастворимой оболочки позволяет получить более предсказуемый антиагрегантный эффект, снизить риск неэффективности терапии. Имеющиеся данные могут помочь практикующему врачу выбрать препарат для длительного использования у пациентов кардиологического профиля.

**Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA). Мнение автора может не совпадать с мнением компании.**

## Литература

1. Комаров А.Л., Шахматова О.О., Коробкова В.В. и др. Факторы риска и исходы желудочно-кишечных кровотечений у больных стабильной ишемической болезнью сердца: данные наблюдательного регистра длительной антитромботической терапии REGATA-1. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4465. [Komarov A.L., Shakhmatova O.O., Korobkova V.V. et al. Risk factors and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease: data from the observational registry of long-term antithrombotic therapy REGATA-1. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4465 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4465.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Лечение отечного синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью: успехи есть, но проблемы остаются

Профессор Н.В. Дроботя, к.м.н. В.В. Калтыкова, к.м.н. А.А. Пироженко

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону

## РЕЗЮМЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из самых острых проблем современной терапии и кардиологии. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ХСН, достаточно высоким является процент больных с низкой фракцией выброса, и, как следствие, с декомпенсацией. На первый план у них выступает отечный синдром, который усугубляет кардиогемодинамические нарушения, резко снижает толерантность к физической нагрузке и качество жизни. Основной группой препаратов, применяемых для лечения отечного синдрома, являются диуретики. В последние годы предпочтение отдается петлевым диуретикам, к которым относятся основные представители данного класса — фуросемид и торасемид. Результаты исследований, в которых сопоставлялись их эффекты (TORIC, ДУЭЛЬ-ХСН и др.), продемонстрировали отчетливые преимущества торасемида, способного не только снижать клинические проявления ХСН, но и положительно влиять на прогноз. Проблемой в лечении отечного синдрома остается адекватная дозировка препарата, которая должна обеспечить достижение и поддержание эуволемического состояния больного. Высказывается предположение, что наличие дозировки торасемида 20 мг могло бы способствовать повышению не только его диуретической эффективности, но и комплаентности больных ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, отечный синдром, эуволемическое состояние, петлевые диуретики, торасемид, Тригрим.

**Для цитирования:** Дроботя Н.В., Калтыкова В.В., Пироженко А.А. Лечение отечного синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью: успехи есть, но проблемы остаются. РМЖ. 2021;9:17–21.

## ABSTRACT

Edema syndrome treatment in patients with chronic heart failure: obtained successes vs. remained problems

N.V. Drobotya, V.V. Kaltykova, A.A. Pirozhenko

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Chronic heart failure (CHF) remains one of the most acute problems of modern therapy and cardiology. Despite the successes achieved in the CHF treatment, the rate of patients with a low ejection fraction, and, as a consequence, with decompensation, remains quite high. In the foreground, they have the edema syndrome problem, which exacerbates cardio-hemodynamic disorders, dramatically reduces exercise tolerance and life quality. The main group of drugs used for edema syndrome treatment is diuretics. In recent years, preference is given to loop diuretics, which include the main representatives of this class — furosemide and torasemide. The study results on the comparison of their effects (TORIC, DUEL-CHF, etc.) demonstrated distinct torasemide advantages, which can not only reduce the CHF clinical manifestations but also positively affect the prognosis. The problem in the edema syndrome treatment remains an adequate dosage of the drug, which should ensure the achievement and maintenance of euvolemia condition of the patient. It is suggested that the dosage presence of torasemide 20 mg could contribute not only to improving its diuretic efficacy, but also CHF patient's compliance.

**Keywords:** chronic heart failure, edema syndrome, euvolemia condition, loop diuretics, torasemide, Trigrim.

**For citation:** Drobotya N.V., Kaltykova V.V., Pirozhenko A.A. Edema syndrome treatment in patients with chronic heart failure: obtained successes vs. remained problems. RMJ. 2021;9:17–21.

## ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С ПОЗИЦИЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Статистика сердечной недостаточности (СН) хорошо известна, и можно было бы в очередной раз не приводить ее цифры, если бы не тревожная тенденция к сохранению стабильно высокого процента больных с данной патологией. Обновленные Рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по диагностике и лечению хронической СН (ХСН) 2021 г. [1] и Клинические рекомендации Минздрава России 2020 г., разработанные Российским кардиологическим обществом

при участии Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда и Общества специалистов по сердечной недостаточности [2], в очередной раз актуализировали данную проблему. Одной из новых позиций данных рекомендаций является введение категории больных с умеренно сниженной (промежуточной) фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) в диапазоне 40–49%, что представляется весьма целесообразным с точки зрения своевременного выявления того пограничного контингента больных ХСН, которые имеют высокий риск перехода в группу с низкой ФВ (менее 40%).

Таблица 1. Диагностические критерии ХСН с различными ФВЛЖ [2]

Тип ХСН	ХСН с низкой ФВ	ХСН с промежуточной ФВ	ХСН с сохраненной ФВ
1	Симптомы ± клинические проявления	Симптомы ± клинические проявления	Симптомы ± клинические проявления
2	ФВЛЖ <40%	ФВЛЖ 40–49%	ФВЛЖ ≥50%
3	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>Повышенный уровень натрий-уретических пептидов (BNP &gt;35 пг/мл; pro-BNP &gt;125 пг/мл)</li> <li>1 из 2 дополнительных критериев:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ и/или расширение левого предсердия);</li> <li>- диастолическая дисфункция</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Повышенный уровень натрий-уретических пептидов (BNP &gt;35 пг/мл; pro-BNP &gt;125 пг/мл)</li> <li>1 из 2 дополнительных критериев:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ и/или расширение левого предсердия);</li> <li>- диастолическая дисфункция</li> </ul> </li> </ul>

Тем не менее результаты эпидемиологических исследований последних лет, равно как и данные статистики, свидетельствуют о высоком проценте больных ХСН со сниженной ФВ и высоким функциональным классом (ФК). Так, по данным исследований ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН, за последние годы распространенность ХСН в РФ выросла практически в 2 раза, количество пациентов с III–IV ФК возросло примерно в 4 раза, а общая смертность больных ХСН составила 25,1%. Таким образом, общее количество больных ХСН в России составляет на сегодняшний день около 5 млн человек [3].

Увеличение количества больных ХСН, несомненно, имеет объективные причины. Это, прежде всего, увеличение продолжительности жизни населения России и, как следствие, доли лиц пожилого и старческого возраста. Немаловажным фактором является также улучшение качества оказания медицинской помощи больным в острой стадии инфаркта миокарда и инсульта, что, в свою очередь, приводит к развитию у них более поздних осложнений, в частности ХСН. Бремя СН для российского общества обусловлено крайне неблагоприятным прогнозом для больных, высокой степенью летальности, высокой частотой госпитализации, что с экономической точки зрения резко увеличивает затраты на лечение и реабилитацию данного контингента больных [4].

### Хроническая сердечная недостаточность в свете национальных рекомендаций 2020 г.

В соответствии с национальными рекомендациями 2020 г. СН определяется клинически как синдром, при котором пациенты имеют типичные жалобы (одышка, отеки лодыжек, усталость) и симптомы (повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких, периферические отеки), вызванные нарушением структуры и/или функции сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса, и/или повышению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки.

Одна из основных классификаций ХСН базируется на величине ФВЛЖ, в соответствии с которой, как указывалось выше, в настоящее время выделяют 3 категории больных: с сохраненной, промежуточной (средней) и сниженной ФВ (табл. 1) [2].

Расширение представлений о патогенезе ХСН позволяет в настоящее время использовать в лечении больных как традиционные, так и новые препараты, эффективность которых подтверждена результатами многоцентровых клинических исследований и проспективных наблюдений [5–7].

К ним прежде всего относятся нейрогуморальные антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой (САС) систем, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), патогенетическая эффективность которых широко обсуждается в литературе [8–10]. Данные препараты имеют большую доказательную базу, свидетельствующую об их способности к улучшению прогноза, увеличению продолжительности жизни и снижению количества госпитализаций у больных ХСН [11–13]. Следует также подчеркнуть возрастающую роль инвазивных и хирургических методов лечения данного контингента больных (сердечная ресинхронизирующая терапия, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, трансплантация сердца и др.).

В целом же стратегия лечения ХСН базируется на комплексном подходе, который включает в себя активную титрацию базисной терапии и своевременное подключение хирургических методов, проведение мероприятий по физической и психологической реабилитации с обязательным вовлечением родственников на всех этапах лечения [14].

### Современные подходы к лечению отечного синдрома при декомпенсации ХСН

В то же время при декомпенсации ХСН на первый план выходят проявления отечного синдрома — периферические отеки, застой в малом круге кровообращения, одышка, которые требуют эффективной симптоматической терапии. Патогенез отеков при СН представлен на рисунке 1.

Сердечная недостаточность развивается вследствие снижения сердечного выброса и уменьшения венозного возврата, что приводит к активации РААС, задержке натрия и воды в организме. В свою очередь, уменьшение венозного возврата сопровождается венозным застоем в тканях, повышением давления в капиллярах, снижением лимфооттока и повышением проницаемости капилляров. Параллельно происходит нарушение синтеза белка в печени и снижение онкотического давления крови. Совокупность вышеперечисленных патологических процессов в конечном итоге проявляется формированием отеков.

Симптомы СН, обусловленные задержкой жидкости, служат предикторами риска госпитализации в течение 1 мес. и существенно ухудшают прогноз и качество жизни больного. Соответственно, одним из основных компонентов лечения пациентов с декомпенсированной ХСН является дегидратация диуретическими препаратами,

цель которой — скорейшее достижение эуволемического состояния с помощью положительного диуреза при минимуме побочных реакций [15]. Важным является и тот факт, что поддержание эуволемического состояния у больных ХСН во многом обеспечивает успешность терапии бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина и АМКР.

Таким образом, как указывается в национальных клинических рекомендациях, грамотно скорректированная диуретическая терапия должна обеспечить достижение и поддержание «сухого веса» пациента с помощью адекватных доз препаратов.

В арсенале современного врача диуретики представлены несколькими классами: тиазидные (гидрохлоротиазид, индапамид, хлорталидон), петлевые (фуросемид, торасемид, буметанид (не зарегистрирован в РФ), этакриновая кислота (не зарегистрирована в РФ)), ингибиторы карбоангидразы (ИКАГ) (ацетазоламид) и калийсберегающие (спиронолактон, триамтерен).

В соответствии с рекомендациями алгоритм назначения диуретиков (в зависимости от тяжести ХСН) выглядит следующим образом:

I ФК — не лечить мочегонными (0 препаратов);

II ФК (без клинических признаков застоя) — малые дозы торасемида (2,5–5 мг) (1 препарат);

II ФК (с признаками застоя) — петлевые/тиазидные диуретики + спиронолактон 100–150 мг (2 препарата);

III ФК (поддерживающее лечение) — петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза, + АМКР (25–50 мг/сут) + ИКАГ (ацетазоламид по 250 мг 3 р/сут в течение 3–4 дней 1 р / 2 нед.) (3 препарата);

III ФК (декомпенсация) — петлевые диуретики (лучше торасемид) + тиазидные + спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут + ИКАГ (4 препарата);

IV ФК — петлевые диуретики (торасемид однократно или фуросемид 2 р/сут или в/в капельно в высоких дозах) + тиазидные + АМКР + ИКАГ (ацетазоламид по 250 мг 3 р/сут в течение 3–4 дней 1 р / 2 нед.) + при необходимости механическое удаление жидкости (5 препаратов/воздействий).

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ПЕТЛЕВЫХ ДИУРЕТИКОВ — ФУРОСЕМИДА И ТОРАСЕМИДА

Приведенный алгоритм отражает широкое использование петлевых диуретиков у больных ХСН различных ФК [16]. Следует отметить, что в течение длительного времени основным представителем петлевых диуретиков, активно применяемым в амбулаторной и стационарной практике, был фуросемид, который по-прежнему остается классическим препаратом сравнения при проведении рандомизированных клинических исследований.

Несмотря на отчетливо выраженное диуретическое действие, фуросемид обладает целым рядом побочных эффектов, хорошо известных кардиологам и терапевтам. К ним в первую очередь относятся рефлекторное стимулирование активности РААС в ответ на гиповолемию и нарушения электролитного баланса, которые могут стать самостоятельной проблемой у больного ХСН. Показано, в частности, что у пациентов, госпитализированных по поводу деком-



Рис. 1. Патогенез отеков при сердечной недостаточности

пенсации ХСН с нарушениями водно-солевого гомеостаза натрия и/или калия, при поступлении в стационар отмечается возрастание относительного риска годичной летальности в 1,43 раза к концу года наблюдения по сравнению с пациентами, имевшими нормальные уровни натрия и калия [17]. Кроме того, фуросемид не обладает способностью замедлять прогрессирование ХСН и улучшать прогноз больных [18, 19].

В настоящее время на первое место по частоте применения в клинической практике для лечения отеочного синдрома у больных ХСН вышел торасемид, чьи преимущества подкреплены мощной доказательной базой [20–29].

Одно из ранних исследований, в котором в сравнительном аспекте были продемонстрированы преимущества торасемида перед фуросемидом, было исследование, проведенное M.D. Murgay et al. [20]. Исследователями установлено, что у пациентов, получавших торасемид, по сравнению с пациентами, получавшими фуросемид, частота госпитализаций по поводу ХСН была на 15% ниже (39 (32%) в группе торасемида по сравнению с 19 (17%) в группе фуросемида,  $p < 0,01$ ), так же как и частота госпитализаций по поводу всех сердечно-сосудистых причин (71 (59%) и 50 (44%) соответственно,  $p < 0,03$ ). Кроме того, в группе пациентов, получавших торасемид, суммарная продолжительность дней госпитализации была значительно меньше, чем в группе фуросемида, — 106 дней по сравнению с 296 днями ( $p < 0,02$ ). При этом принципиально важно помнить общеизвестный факт, что каждая повторная госпитализация приближает пациента с ХСН к фатальному исходу.

Торасемид был разработан и внедрен в международную клиническую практику в начале 1990-х годов [30, 31].

В известном, уже ставшем классическим, исследовании TORIC (TORasemide in Congestive heart failure), включавшем около 2000 пациентов, торасемид продемонстрировал способность не только снижать клинические проявления ХСН, но и оказывать благоприятное влияние на прогноз [23]. В одном из первых крупных российских исследований ДУЭЛЬ-ХСН, в котором оценивались эффективность и безопасность лечения пациентов с декомпенсированной СН, показано, что лечение торасемидом позволяет быстрее достичь компенсации состояния [24].



Рис. 2. Снижение комплаентности пациентов при увеличении количества принимаемых препаратов [34]

Механизм действия торасемида хорошо известен: в его основе лежит обратимое связывание с ко-транспортером  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ , расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящей петли Генле, в результате чего снижается или полностью ингибируется реабсорбция ионов натрия, что приводит к уменьшению осмотического давления внутриклеточной жидкости и реабсорбции воды. Однако анализ данных литературы позволяет расширить представления о торасемиде как о классическом петлевом диуретике. Доказано, что торасемид обладает целым рядом дополнительных свойств, связанных с возможностью блокады РААС, отчетливыми антиадренергическими и антиальдостероновыми механизмами действия [25, 26]. В частности, в исследовании В. Lopez et al. [25] было впервые показано, что длительное лечение различными петлевыми диуретиками может оказывать неодинаковое влияние на фиброз миокарда у пациентов с ХСН, поскольку у пациентов, получавших торасемид, наблюдалось снижение маркеров фиброза – накопления коллагена в миокарде и синтеза коллагена I типа по сравнению с пациентами, получавшими фуросемид. Авторы предположили, что торасемид может обладать дополнительными кардиорепаративными свойствами, сродни эффектам ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, или антагонистов рецепторов ангиотензина, или  $\beta$ -блокаторов у больных ХСН. Последние, в свою очередь, позволяют нивелировать такие негативные эффекты альдостерона, как фиброз миокарда и сосудов, потеря электролитов ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), что и обеспечивает, очевидно, улучшение прогноза и качества жизни пациентов [27, 28].

С позиций наличия дополнительных положительных эффектов торасемида трактуют, в частности, результаты своего исследования «ТРИОЛЯ» и Ф.Т. Агеев с соавт. [29]. Ими показано, что диуретическая терапия больных ХСН как торасемидом, так и фуросемидом является успешной, однако клинико-гемодинамическая эффективность торасемида существенно выше, чем у фуросемида, что, с точки зрения авторов, связано с наличием у торасемида антиальдостероновых механизмов влияния на функцию сердца, в т. ч. на процессы синтеза коллагена I типа.

При этом указанными преимуществами обладает именно торасемид немедленного высвобождения, в то время как антифибротические эффекты торасемида

замедленного высвобождения (торасемид-PR) сопоставимы с эффектами фуросемида [32].

Немаловажным является тот факт, что торасемид превосходит фуросемид по длительности эффекта и имеет лучшую биодоступность.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ОПТИМИЗАЦИИ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Сейчас торасемид выпускается в дозировках 2,5 мг, 5 мг и 10 мг. Дозировка 10 мг применяется для коррекции отечного синдрома, в первую очередь у больных ХСН. В то же время клиническая практика свидетельствует о том, что в подавляющем большинстве случаев декомпенсированным больным требуется значительное увеличение суточной дозы препарата. При этом суточные дозы торасемида 10–20 мг считаются малыми, 20–40 мг – средними,  $\geq 40$  мг – большими. В случае необходимости в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата доза может быть увеличена до 100–200 мг/сут в 1–2 приема. Максимальная суточная доза при застойной СН составляет 200 мг/сут.

При этом, как отмечают ведущие кардиологи, в нашей стране наблюдается негативная тенденция к применению малых доз торасемида, что обуславливает возникновение проблемы недостижения адекватного суточного диуреза у больных с высоким ФК ХСН [33]. Это, в свою очередь, приводит к нарушению водно-электролитного гомеостаза организма, увеличивает пред- и постнагрузку на сердце, усугубляет систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда ЛЖ, способствуя, таким образом, прогрессированию ХСН и усугублению ее симптомов [34].

Вне всякого сомнения, эта проблема во многом связана с определенной терапевтической инерцией, которая находит отражение в недостаточной титрации дозы препарата врачами, особенно на уровне амбулаторно-поликлинического звена, и, как следствие, в недостижении оптимального медикаментозного эффекта.

Другим аспектом данной проблемы является снижение комплаентности больного при увеличении количества принимаемых препаратов (рис. 2) [35].

В многочисленных исследованиях показано, что максимальная комплаентность наблюдается при приеме больными 1–2 препаратов (от 85% до 100%). При приеме 3 препаратов несоблюдение режима терапии отмечается уже у 30% больных, 4 препаратов – у 40%, 6 препаратов – у 55% больных. Практически все больные не соблюдают режим терапии, если они должны принимать 7 и более препаратов.

По данным различных авторов, низкая приверженность лечению встречается в среднем у 20% больных ХСН, в то время как их высокая комплаентность является наиболее важным компонентом лечебных программ, особенно в старшей возрастной группе, и в последние годы расценивается как самостоятельный фактор риска прогрессирования ХСН [36].

Представители практического здравоохранения нередко сталкиваются с той ситуацией, когда декомпенсированному больному ХСН требуется назначение до 6–10 таблеток торасемида в сутки помимо препаратов основных классов, которые в обязательном порядке должны быть назначены таким пациентам, вне зависимо-

# Триграм

## торасемид

сти от выраженности отечного синдрома. Одним из оптимальных вариантов решения проблемы гипергидратации и недостаточной комплаентности может явиться применение таблеток торасемида в уникальной большой дозировке 20 мг.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время увеличение продолжительности жизни населения РФ является одним из приоритетных направлений дальнейшего развития социальной политики государства. Однако увеличение продолжительности жизни подразумевает и обязательное сохранение ее качества у лиц пожилого и старческого возраста. С учетом того, что когорта больных ХСН представлена преимущественно этим возрастным контингентом, в настоящее время значительно возрастает актуальность поиска различных способов оптимизации лечения больных с декомпенсацией ХСН. Диуретики остаются основным классом препаратов, применяемых для лечения отечного синдрома у данного контингента больных. Эффективно используемым петлевым диуретиком с антиальдостероновым, антиадренергическим эффектами и способностью улучшать прогноз при ХСН является торасемид.

Однако вынужденный прием большого количества таблеток и, как следствие, снижение комплаентности терапии не позволяли максимально эффективно использовать торасемид в реальной клинической практике. Другой стороной проблемы является назначение меньших доз, чем это необходимо для полноценного терапевтического эффекта торасемида.

Появление в арсенале врача уникальной в России на сегодняшний день дозировки – 20 мг торасемида (Триграм) в 1 таблетке в значительной мере способствует решению данной проблемы. Широкая интеграция в схему терапии пациентов с ХСН петлевого диуретика торасемида в дозировке 20 мг позволит не только лучше контролировать отечный синдром у пациентов с застойной СН, но и снизить частоту и продолжительность госпитализаций, тем самым значимо улучшить прогноз у данной группы пациентов.

### Благодарность

Редакция благодарит АО «Акрихин» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

### Литература

- McDonagh T.A., 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):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020 г. Утверждены Минздравом России. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1) (дата обращения: 07.03.2021). [Clinical guidelines. Chronic heart failure. 2020. Approved by the Russian Ministry of Health. (Electronic resource.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1) (access date: 07.03.2021) (in Russ.)].
- 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 I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016;8:7–13 (in Russ.)].
- Терещенко С.Н., Жилов И.В. Сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы. Терапевтический архив. 2017;89(9):4–9. [Tereshchenko S.N., Zhilov I.V. Chronic heart failure: New challenges and new perspectives. Therapeutic archive. 2017;89(9):4–9 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh20178994-9.
- Agarwal V., Briasoulis A., Messerly F. Effects of renin-angiotensin system blockade on mortality and hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction. Heart Fail Rev. 2013;18:429–437. DOI: 10.1007/s10741-012-9329-8.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Три доказанных  
преимущества торасемида

Снижает сердечно-сосудистую  
смертность<sup>1</sup>



Замедляет развитие фиброза  
миокарда и сосудов<sup>2</sup>



Снижает риск гипокалемии,  
метаболически  
нейтрален<sup>1,2</sup>



1  
РАЗ В СУТКИ

Триграм 20мг – препарат  
выбора диуретической  
терапии у пациентов с ХСН  
среди петлевых диуретиков

Реклама

1 - Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4(4). – 507-13.  
2 - Lopez B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, 3 - Горюнова Т.В., Осмоловская Ю.Ф., Жилов И.В., Терещенко С.Н. Выбор петлевого диуретика у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. РМЖ, Медицинское обозрение 2017: 11.771-775

Информация для медицинских и фармацевтических работников

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область,  
Ногинский район, г. Старая Купавна,  
ул. Кирова, 29, телефон/факс: (495)-95-03

 **акрихин**  
Люди заботятся о Людах

# Эффективная антигипертензивная терапия: на что врачу необходимо обратить внимание?

Д.м.н. М.Д. Смирнова<sup>1</sup>, профессор Д.В. Небиеридзе<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

При лечении артериальной гипертонии (АГ) перед врачом стоит задача не только снизить артериальное давление (АД), но и обеспечить органопroteкцию, так как поражение органов (гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия) существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Поражение органов-мишеней довольно часто встречается при АГ, даже на самом раннем ее этапе. Многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями показано, что монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа пациентов с АГ, большинству же для контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов. Настоящий обзор посвящен выбору оптимальной комбинации для гипотензивной терапии. Приводятся результаты исследований, доказывающих преимущества комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с блокаторами кальциевых каналов, в частности рамиприла и амлодипина. Рассматриваются доказательства эффективности и безопасности фиксированной комбинации рамиприл + амлодипин в рутинной практике у различных категорий больных, а также плейотропные эффекты этой комбинации. Обсуждается роль депрессии и тревоги как значимых независимых факторов риска развития ССО. Подчеркивается важность отказа от курения, контроля массы тела, повышения физической активности.

**Ключевые слова:** рамиприл, амлодипин, фиксированная комбинация, гипотензивная терапия, органопroteкция.

**Для цитирования:** Смирнова М.Д., Небиеридзе Д.В. Эффективная антигипертензивная терапия: на что врачу необходимо обратить внимание? РМЖ. 2021;9:22–26.

## ABSTRACT

Effective blood pressure-lowering therapy: what to consider?

M.D. Smirnova<sup>1</sup>, D.V. Nebieridze<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Therapy and Preventive Medicine, Moscow

Treatment for arterial hypertension (AH) implies a reduction of blood pressure and organ protection since organ involvement (e.g., left ventricular hypertrophy, microalbuminuria, etc.) significantly increases the risk of cardiovascular events. Damage of target organs is relatively common in AH, even at early stages. Numerous randomized clinical trials have demonstrated that monotherapy effectively reduces BP only in a few patients, while most patients require a combination of at least two medications to control BP. This review paper discusses the selection of optimal hypotensive drug combinations. Clinical trials demonstrate the advantages of combining an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and calcium channel blocker (amlodipine), particularly a fixed-dose combination of ramipril and amlodipine, in routine practice in various patient groups. This combination provides pleiotropic effects. The role of depression and anxiety as significant independent risk factors of cardiovascular events is discussed. The importance of smoking cessation, body weight control, and physical activity is highlighted.

**Keywords:** ramipril, amlodipine, fixed-dose combination, blood pressure-lowering treatment, organ protection.

**For citation:** Smirnova M.D., Nebieridze D.V. Effective blood pressure-lowering therapy: what to consider? RMJ. 2021;9:22–26.

## ВВЕДЕНИЕ

Как известно, одной из важнейших задач современной антигипертензивной терапии является достижение целевого уровня артериального давления (АД). Согласно новым рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ) для этой цели рекомендованы четыре класса антигипертензивных препаратов: диуретики, блокаторы кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА). Независимо от выбора препарата необходимо добиться основной цели антигипертензивной терапии — достижения целевого уровня АД, который у всех больных АГ должен быть <140/90 мм рт. ст. При хорошей переносимости допускается снижение АД и до более низких значений — <130/80 мм рт. ст. Что же касается бета-блокаторов (ББ), то в новых руководствах их назначение рекомендуется преимущественно пациен-

там очень высокого риска — после инфаркта миокарда и при сердечной недостаточности [1–3]. Вместе с тем, учитывая основную цель лечения АГ — максимально возможное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), важное значение придается органопroteкции, поскольку поражение органов (гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия) существенно увеличивает риск ССО. Тем более что поражение органов-мишеней довольно часто встречается при АГ даже на самом раннем этапе [4–6].

## ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Анализ ряда крупномасштабных исследований свидетельствует о существенном значении органопroteкции в снижении риска ССО и улучшении прогноза. Та-



ким образом, органопротекция так же, как и достижение целевых уровней АД, играет важную роль в антигипертензивной терапии. Особенно это актуально для комбинированной терапии. Согласно современным рекомендациям всем пациентам с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД < 150/90 мм рт. ст., пациентов старше 80 лет и пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация антигипертензивных препаратов, для улучшения приверженности терапии предпочтительно фиксированная. Преимущество имеют комбинации, включающие БРА, иАПФ, дигидропиридиновый БКК или диуретик. Многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями показано, что монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа пациентов с АГ, большинству пациентов для контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов. Метаанализ более 40 исследований показал, что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств снижает АД намного лучше, чем повышенная доза одного препарата [3]. Еще одно преимущество комбинированной терапии — возможный физиологический и фармакологический синергизм препаратов разных классов, который может обеспечить более выраженное снижение АД и лучшую переносимость. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Однако преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным сочетаниям антигипертензивных препаратов. К ним относятся: иАПФ + диуретик, БРА + диуретик, иАПФ + БКК, БРА + БКК, дигидропиридиновый БКК + ББ, БКК + диуретик, ББ + диуретик. Одной из таких эффективных комбинаций является фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина. Компоненты данного препарата, с одной стороны, обеспечивают адекватный контроль АД у большинства пациентов, а с другой — эффективную органопротекцию.

В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [7] сравнивалась эффективность двух схем фиксированной комбинированной терапии — иАПФ + диуретик и иАПФ + БКК — относительно предотвращения ССО. В исследование включались пациенты с АГ высокого и очень высокого риска. Пациенты рандомизировались в группы лечения фиксированными комбинациями бенaze-прила (иАПФ) с амлодипином (дигидропиридиновый БКК) либо с гидрохлоротиазидом (диуретик). ССО или смерть от сердечно-сосудистых причин рассматривались как комбинированная первичная конечная точка. Частота ее достижения составила 9,6% в группе иАПФ + БКК и 11,8% в группе иАПФ + диуретик (отношение рисков (ОР) 0,80;  $p < 0,001$ ). Причем бóльшая эффективность не была связана с большей приверженностью больных терапии. Частота прекращения приема препаратов была сопоставима: 28,8% в группе иАПФ + БКК и 31,2% в группе иАПФ + диуретик. Также сопоставим был и гипотензивный эффект обеих комбинаций. Частота достижения целевого АД была 75,4% в группе иАПФ + БКК и 72,4% в группе иАПФ + диуретик. Результаты исследования, как подчеркнул его авторы, не должны вызывать сомнений в способности диуретиков снижать риск ССО у больных АГ, но должны подтолкнуть к более широкому использованию в медицинской практике фиксированных комбинаций иАПФ + БКК.

В двух ключевых исследованиях, HOPE [8] и ALLHAT [9], была доказана способность этих препаратов снижать риск смерти и крупных ССО у больных АГ. Именно рамиприл в ходе исследования HOPE [8] значительно снизил риск смерти, инфаркта миокарда и инсульта у больных высокого риска, что в свое время вывело иАПФ на первый план в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), ишемической болезнью сердца (ИБС) и заболеванием почек. Рамиприл обладает самым широким спектром показаний среди иАПФ. Он рекомендован пациентам с АГ, хронической сердечной недостаточностью, заболеваниями периферических артерий, диабетической и недиабетической нефропатией, инфарктом миокарда и инсультом в анамнезе. Органопротективное действие рамиприла связано с его фармакологическими характеристиками, а именно с липофильностью, которая обеспечивает высокую степень связывания с тканевым АПФ [10]. L. Pilote et al. [11] проанализировали данные 7512 пациентов в возрасте 65 лет и старше, госпитализированных с инфарктом миокарда и выписанных с назначением иАПФ. Было установлено, что наибольшая выживаемость отмечалась в группе лиц, принимавших рамиприл. Прием эналаприла, фозиноприла, каптоприла, квинаприла и лизиноприла сопровождался более высокими показателями смертности.

Амлодипин, как показало исследование ALLHAT [9], снижает риск общей смертности и возникновения ИБС и ее осложнений. Согласно данным S.A. Lee et al. [12] именно амлодипин снижал риск развития инфаркта миокарда на 9%, инсульта на 16% и всех сердечно-сосудистых событий на 10% (по сравнению со схемами, не содержащими БКК).

В исследовании ASCOT сравнивалась эффективность применения амлодипина с последующим присоединением периндоприла, с применением комбинации атенолол + бендрофлуметиазид. В ходе исследования 19 257 пациентов с АГ в возрасте 40–79 лет показали сопоставимое снижение уровня АД, однако в группе лечения амлодипином и иАПФ относительный риск развития инсульта был на 23% ниже, чем в группе лечения атенололом и диуретиком ( $p = 0,0003$ ) [13]. Данные результаты позволяют предположить, что БКК и иАПФ обладают органопротективными свойствами, позволяющими снизить риск развития цереброваскулярных осложнений.

Ангиопротективный эффект амлодипина продемонстрирован в исследовании PREVENT: у пациентов с ИБС применение амлодипина приводило к уменьшению толщины интима-медиа по сравнению с группой, получавшей плацебо [14]. В исследовании CAMELOT был включен 1991 больной с ангиографически подтвержденными стенозами коронарных артерий [15]. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от препарата, который добавляли к назначенной ранее терапии: амлодипин (5–10 мг/сут), либо эналаприл (10–20 мг/сут), либо плацебо. В течение двух лет наблюдения как амлодипин, так и эналаприл вызывали достоверное снижение АД. ССО зарегистрированы в 23,1% случаев в группе плацебо, в 16,6% случаев в группе амлодипина и в 20,2% случаев в группе эналаприла. При внутрисосудистом УЗИ в группе амлодипина не выявлено прогрессирование атеросклероза, в то время как в группе плацебо оно отмечалось. Возможно, именно замедлением прогрессирования атеросклероза сонных и коронарных артерий объясняется снижение риска развития нарушений кровообращения при применении БКК.

## КОМБИНАЦИЯ РАМИПРИЛА С АМЛОДИПИНОМ

В настоящее время на российском рынке фиксированная комбинация рамиприл + амлодипин представлена препаратом Эгипрес® («Эгис»). Этот препарат продемонстрировал свою эффективность и безопасность в целом ряде исследований, проведенных с соблюдением принципов доказательной медицины. Он представлен четырьмя вариантами дозировок, что нивелирует главный недостаток фиксированных комбинаций — трудность точного подбора дозы.

Самым значимым из исследований данной комбинации является открытое проспективное наблюдательное клиническое исследование IV фазы RAMONA с участием более 6 тыс. больных АГ 1–2-й степени с различным риском ССО, которым не удалось достичь целевых значений АД на получаемой ранее терапии [16]. Наблюдение длилось 4 мес. (1-й визит — исходный, 2-й визит — через 1 мес. лечения и 3-й, заключительный визит — через 4 мес.). Всем пациентам назначалась фиксированная комбинация рамиприл + амлодипин в дозе 5/5, 5/10, 10/5, или 10/10 мг соответственно, с возможной титрацией по решению лечащего врача. Как первичная конечная точка оценивалась гипотензивная эффективность, как вторичная конечная точка — влияние на метаболические показатели (креатинин, мочевую кислоту, глюкозу, липидный профиль) и приверженность лечению.

Через 4 мес. лечения наблюдалось снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) ( $p < 0,05$  для обоих), а также уменьшение уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и глюкозы крови натощак ( $p < 0,05$  для всех). Комбинация рамиприл + амлодипин хорошо переносилась пациентами, тяжелых побочных эффектов при приеме препарата зарегистрировано не было. В рамках исследования RAMONA проводился дополнительный анализ данных в отдельных подгруппах.

♦ *Пациенты с СД2* [17]. В этой подгруппе назначение фиксированной комбинации рамиприл + амлодипин позволяло достичь целевых значений АД у 69,8% пациентов. САД у пациентов с СД2 снизилось с  $157,5 \pm 9,6$  мм рт. ст. до  $130,9 \pm 7,4$  мм рт. ст., ДАД — с  $91,3 \pm 7,6$  мм рт. ст. до  $79,6 \pm 5,8$  мм рт. ст. К концу исследования зафиксировано статистически значимое уменьшение как уровня глюкозы натощак, так и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), что свидетельствует как минимум о метаболической нейтральности препарата. Таким образом, исследование показало, что изучаемую фиксированную комбинацию можно назначать больным с сочетанием АГ с СД2 или метаболическим синдромом.

♦ *Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП)* [16]. Терапия фиксированной комбинацией рамиприл + амлодипин приводила к достижению целевых значений АД у 52,1% больных. Через 4 мес. терапии наблюдалось значимое увеличение расчетной скорости клубочковой фильтрации ( $p < 0,05$ ) и уменьшение уровня мочевой кислоты ( $p < 0,0001$ ). Эти результаты позволяют сделать вывод о нефропротективном потенциале данной комбинации и рекомендовать этот препарат для лечения больных АГ с ХБП.

Наблюдательные исследования, конечно, не имеют доказательной силы РКИ. Но у них есть свое преимущество: они помогают понять, что происходит в реальной жизни, а не в рафинированных условиях РКИ.

Так, в ретроспективное исследование, данные которого опубликованы G. Simonyi et al. в 2016 г. [18], были включены «наивные» больные АГ, не получавшие ра-

нее регулярную гипотензивную терапию, которым в период с 1 октября 2012 г. по 30 сентября 2013 г. были назначены фиксированные комбинации рамиприл + амлодипин или рамиприл + гидрохлоротиазид в качестве стартовой терапии. Пациенты были выбраны из базы данных Единой венгерской компании медицинского страхования Венгрии (NHIFH). NHIFH охватывает все население Венгрии, поэтому эти данные можно считать репрезентативными для всей популяции этого государства. Соответствовали критериям включения 39 095 пациентов в базе данных NHIFH ( $n = 10 295$  рамиприл + амлодипин;  $n = 28 800$  рамиприл + гидрохлоротиазид). Всем пациентам выписывались рецепты в течение 14 мес. Регистрировался процент пациентов, остающихся на терапии в каждый данный месяц после начала лечения. Лечение считалось прекращенным, если пациент не получал рецепт в течение более 60 дней. Через 2 мес. после начала лечения 42% пациентов, получавших рамиприл + гидрохлоротиазид, прекратили лечение, что очень показательно на фоне отсутствия таких пациентов в группе фиксированной комбинации рамиприл + амлодипин. Через 1 год после начала терапии приверженность лечению в группе рамиприл + гидрохлоротиазид составила всего 29% по сравнению с 54% в группе рамиприл + амлодипин. Среднее время удержания на терапии — 9 мес. для комбинации рамиприл + амлодипин и 5,9 мес. для комбинации рамиприл + гидрохлоротиазид ( $p < 0,05$ ). Полученные данные еще раз подтвердили лучшую приверженность комбинации иАПФ с БКК, чем иАПФ с диуретиком, хотя не позволяют судить об эффективности терапии и причинах отмены комбинации рамиприл + гидрохлоротиазид.

В Польше проведено масштабное наблюдательное исследование, целью которого была оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации рамиприл + амлодипин в зависимости от массы тела [19]. В исследование включались больные АГ, которые были разделены на 3 группы: с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением. Все 24 240 пациентов недавно перешли со свободной комбинации рамиприла и амлодипина на фиксированную комбинацию рамиприл + амлодипин без изменения дозы препаратов. Тем не менее на тех же дозах тех же препаратов эффективность антигипертензивной терапии возросла более чем в 2 раза: с 32,9% до 76,5%. Избыточная масса тела и, в еще большей степени, ожирение ассоциировались с меньшей вероятностью достижения целевых значений АД: с поправкой на возраст ОР 0,70 (0,61–0,81) для избыточной массы тела и 0,49 (0,42–0,57) для ожирения. Как «очень хорошую» или «хорошую» оценили переносимость препарата 98,8%, 97,6% и 96,4% респондентов соответственно. Нежелательные явления были зарегистрированы у 0,35% пациентов независимо от статуса питания. О высоком уровне удовлетворенности терапией сообщили 57,0% больных АГ с нормальным весом, 54,5% — с избыточным и 50,6% — с ожирением. Несмотря на несколько меньшую эффективность в последней группе, авторы рекомендовали препарат для лечения АГ у больных с ожирением.

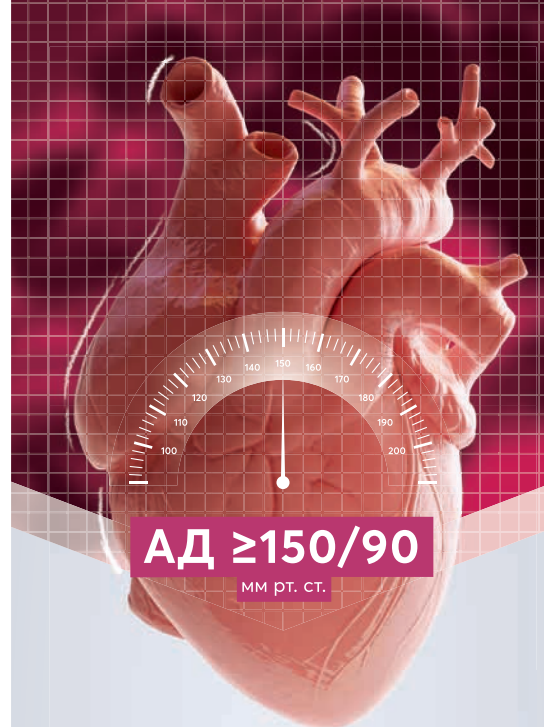
В Российском проспективном наблюдательном исследовании ГРАНАТ-1 [20] целью было изучение приверженности антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и метаболическим синдромом на примере назначения фиксированной комбинации рамиприл + амлодипин (Эгипрес®). Работа про-

водилась в рамках большого исследования ГРАНАТ-1 (Наблюдательная программа за пациентами с Артериальной гипертензией и метаболическим синдромом). Всего в исследование был включен 101 пациент (41,6% мужчин и 58,4% женщин, средний возраст  $56,1 \pm 8,8$  года) из Москвы, Нижнего Новгорода, Томска, Ростова-на-Дону, Тулы. Из них 23% ранее не получали гипотензивную терапию. Лечащий врач рекомендовал пациентам принимать изучаемый препарат, определяя начальную дозу с последующей титрацией в зависимости от эффективности. Исследование продолжалось 5 мес. Приверженность терапии оценивалась при помощи опросника Мориски — Грина. Исходно приверженными терапии (4 балла из 4 возможных) было только 22 (21,8%) человека. К концу исследования их доля возросла до 69%. Были выявлены статистически значимые отличия по доле пациентов, достигших целевого АД, в группах, принимавших препарат до конца исследования (91,3%) и перешедших на другие препараты (66,7%,  $p=0,02$ ). Однако вторая группа состояла всего из 9 пациентов, поэтому авторы допускают, что результаты сравнительного анализа могут быть некорректны. Всего было зарегистрировано 3 случая побочных эффектов в виде отеков лодыжек у пациентов, принимавших препарат в максимальной дозе 10/10 мг.

Логичным продолжением исследования ГРАНАТ-1 стало исследование ГРАНАТ-2 [21], ставившее аналогичные задачи, но уже у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В исследование было включено 52 больных (41 мужчина и 11 женщин, средний возраст  $65,1 \pm 9,2$  года). Исследование по дизайну соответствовало предыдущему. Диагноз ХОБЛ ставился по заключению пульмонолога или по результатам исследования функции внешнего дыхания, подтверждающим наличие бронхообструкции. Причем пациенты с ХОБЛ IV стадии и бронхиальной астмой исключались из исследования. Среди больных было 11 (22,8%) «наивных» пациентов, остальные участники исследования принимали различные препараты. Через 1 мес. выяснилось, что рекомендованный препарат начали принимать 48 человек, остальные получали другую терапию. Достигли целевого АД 60% больных. На завершающем визите из 50 пришедших пациентов 45 принимали рамиприл + амлодипин, остальные 5 — другие препараты. Целевого АД достигли все участники исследования. Что касается приверженности, то, по данным теста Мориски — Грина, доля приверженных терапии больных возросла с 21% в начале исследования до 65% в конце. По мнению авторов, росту приверженности способствовало частое посещение врача (4 визита за 5 мес.) и быстрое достижение гипотензивного эффекта. Побочные эффекты в виде сухого кашля были отмечены у 2 больных.

Еще одно интересное исследование проведено Ю.В. Бочкаревой и соавт. [22] в 2009 г. в Пензе. Интересно оно тем, что в нем анализировалось не только физическое, но и психическое состояние пациентов. В исследование было включено 25 пациентов с АГ в сочетании с СД2 (средний возраст  $53,1 \pm 4,1$  года). Исследование психологического статуса пациентов проводилось с помощью целого комплекса специализированных опросников: опросника депрессии Цунга, MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory), шкалы тревоги и депрессии Гамильтона, опросника Спилберга — Ханина для оценки личностной и ситуационной тревожности. В результате у большинства (81,2%) больных были выявлены симптомы депрессии. Кроме того, у больных выявлено повышение уровня личностной и реактивной тревожности. На фоне терапии был достигнут достоверный гипотензивный эффект, отмечалось значимое улучшение показателя HbA1c, снижение показателей всех шкал невротической триады (невротического сверхконтроля, пессимистичности и эмоциональной лабильности) и уменьшение среднего показателя депрессии. Таким образом, комбинация амлодипин + рамиприл даже в малой дозе продемонстрировала не только высокую гипотензивную эффективность у этой сложной в терапевтическом плане категории больных, но и благоприятное влияние на метаболический профиль и клинко-психологический статус.

В чем важность такого подхода? Во-первых, роль депрессии и, возможно, тревоги [23] как важного независимого фактора риска развития ССО не вызывает сомнения. По нашим данным [24], даже субклиническая депрессия повышала десятилетний риск ССО у лиц низкого и умеренного риска в 2,9 раза (отношение шансов (ОШ) 2,9). Сочетание субклинической депрессии и тревоги увеличивало этот риск уже почти в 5 раз по сравнению с лицами без подобных симптомов. Во-вторых, по всей видимости, уменьшение симптомов депрессии и тревоги на фоне терапии объясняется не только улучшением общего самочувствия.



# Эгипрес®

амлодипин + рамиприл



**Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭГИПРЕС®**  
 Регистрационное удостоверение: ЛП-000402. Торговое название: ЭГИПРЕС®. Международное непатентованное название: амлодипин + рамиприл. Лекарственная форма: Капсулы, каждая капсула содержит 5 или 10 мг рамиприла, 5 или 10 мг амлодипина в разных соотношениях (5/5, 5/10, 10/5, 10/10) 30 капсул в упаковке. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор + блокатор «медленных» кальцевых каналов). Способ применения и дозы: По 1 капсуле 1 раз в сутки, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. Доза препарата Эгипрес подбирается после ранее проведенного титрования до отдельных компонентов препарата: рамиприла и амлодипина у пациентов с АГ. Показания к применению: Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия амлодипином и рамиприлом в дозах, как в комбинации). Противопоказания: Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ. Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Острая стадия инфаркта миокарда. Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана. Беременность и период грудного вскармливания. Первичный гиперальдостеронизм. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин), шок. Обструктивный процесс, затрудняющий выброс крови из левого желудочка. Гемодиализ, гемодиализация, нефролиты. Одновременное применение препаратов, содержащих аспирин, у пациентов с нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин) и пациентов с сахарным диабетом. Алопеция липопротенов низкой плотности (ЛПНП) с применением декстрана сульфата (опасность развития реакцией повышенной чувствительности). Десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых — пчел, ос. Возраст до 18 лет. Побочное действие: Со стороны ССС: периферические отеки (лодыжки и стопы), ощущение сердцебиения, чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния; Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головная боль, ощущение «легкости» в голове, ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость; Со стороны дыхательной системы: «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит; одышка; Со стороны пищеварительной системы: боль в брюшной полости, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, жажда, воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота; Со стороны кожи: покраснение и слезоточивость оболочки; кожная сыпь, в частности, макулопупулезная; Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: мышечные судороги, миалгия; Со стороны обмена веществ, питания и лабораторных показателей: повышение содержания калия в крови; Общие нарушения: боли в груди, чувство усталости. Код АТХ: С09В04

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата

Организация, принимающая претензии потребителей:  
 ООО «ЭГИС-РУС», 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.  
 Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31  
 E-mail: moscow@egis.ru, https://ru.egis.health/



В последнее время широко обсуждается роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в патогенезе не только сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и депрессии. Как выяснилось, РАС активируется сходным образом как при ССЗ, так и при развитии аффективных расстройств и в условиях стресса. Например, было обнаружено, что уровень циркулирующего альдостерона и ренина повышался у больных с депрессией по сравнению с контрольными группами, сопоставимыми по возрасту и полу [25, 26]. Гиперактивация рецептора к ангиотензину II 1-го типа рассматривается как одна из детерминант хронического воспаления [27] и патологического реагирования на стресс [28]. Хроническое вялотекущее воспаление, по всей видимости, это общее звено патогенеза атеросклероза, СД2, нейродегенеративных заболеваний, депрессии и ряда других расстройств. Следовательно, вполне ожидаема антидепрессивная эффективность препаратов, блокирующих РАС. Этот эффект был подтвержден рядом экспериментальных исследований [29–31]. Что касается клинических данных, то в нескольких наблюдательных исследованиях и небольших РКИ было отмечено, что иАПФ и БРА наряду с гипотензивным эффектом снижают стресс, тревогу и депрессию и повышают эффективность антидепрессантов, частично восстанавливают сниженные когнитивные функции, сексуальную активность и улучшают качество жизни. Причем подобные эффекты отмечены не только у больных АГ, но и у нормотензивных лиц [32–34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для выполнения стратегической задачи лечения АГ — максимального снижения риска ССО — необходимо выбирать препараты, которые обеспечивают адекватный контроль АД, органопroteкцию и метаболическую нейтральность. В большинстве случаев выполнение этой цели возможно с помощью стартовой комбинированной терапии, желателно в форме фиксированной комбинации. Широкая доказательная база таких качеств имеется у рамиприла и амлодипина, что позволяет широко использовать эту уникальную фиксированную комбинацию в клинической практике.

Завершая обзор исследований антигипертензивной терапии, нельзя не упомянуть об одном важном обстоятельстве. Добиться основной цели антигипертензивной терапии — максимального снижения риска ССО невозможно только с помощью препаратов, даже самых современных. Необходимо еще следовать правилам здорового образа жизни — отказаться от курения, контролировать массу тела, поддерживать физическую активность.

## Благодарность

Редакция благодарит компанию «Эгис» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Сравнительная оценка влияния небиволола и метопролола на метаболические показатели и вазомоторную функцию эндотелия у больных эссенциальной артериальной гипертензией

Д.м.н. А.А. Семенкин, к.м.н. Л.А. Живилова, А.Г. Назаров, к.м.н. Т.В. Притыкина,  
Д.м.н. И.В. Друк, к.м.н. Е.Н. Логинова

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** сравнение сосудистых и метаболических эффектов монотерапии метопрололом тартратом и небивололом гидрохлоридом при лечении больных неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы:** в исследование включено 50 пациентов, получавших терапию метопрололом ( $n=25$ ) либо небивололом ( $n=25$ ) в течение 3 мес. Исходно и в конце исследования контролировались следующие параметры: индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), липидный спектр, глюкоза крови, артериальное давление (АД), эндотелий-зависимая (ЭЗВД) и эндотелий-независимая (ЭНВД) вазодилатация плечевой артерии, определяемые при помощи ультразвука высокого разрешения.

**Результаты исследования:** завершили участие в исследовании 19 пациентов из группы метопролола и 18 пациентов из группы небиволола. В обеих группах достигнута сходная степень снижения АД и ЧСС. Были выявлены значимые различия по сосудистым показателям с достоверным улучшением ЭЗВД и ЭНВД при терапии небивололом ( $p<0,05$  для обоих показателей), тенденцией к снижению ЭЗВД и достоверным снижением ЭНВД ( $p<0,05$ ) в группе метопролола. Также значимые различия выявлены по динамике ИМТ (отсутствие изменений в группе небиволола и достоверное увеличение в группе метопролола,  $p<0,05$ ), ОТ (тенденция к уменьшению в группе небиволола и близкое к достоверному повышению в группе метопролола,  $p<0,05$ ), холестерина липопротеинов высокой плотности (существенное повышение в группе небиволола и значимое снижение в группе метопролола,  $p<0,01$ ) и глюкозы крови (значимое снижение в группе небиволола и существенное повышение в группе метопролола,  $p<0,001$ ). В объединенной группе ( $n=37$ ) на фоне терапии выявлены достоверные отрицательные корреляции между изменением ЭЗВД и ОТ, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и глюкозы крови.

**Заключение:** таким образом, два селективных  $\beta$ -адреноблокатора метопролол и небиволол оказывают противоположное влияние на метаболические и сосудистые показатели: негативное в отношении первого и положительное в отношении второго, что потенциально может обуславливать различный прогноз больных АГ при длительной терапии. Имеется взаимосвязь между эндотелиальными и метаболическими эффектами изучавшихся препаратов.

**Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертензия, метопролол, небиволол, вазомоторная функция эндотелия, метаболические нарушения.

**Для цитирования:** Семенкин А.А., Живилова Л.А., Назаров А.Г. и др. Сравнительная оценка влияния небиволола и метопролола на метаболические показатели и вазомоторную функцию эндотелия у больных эссенциальной артериальной гипертензией. РМЖ. 2021;9:26–30.

## ABSTRACT

**Nebivolol versus metoprolol: comparative evaluation of their effect on metabolic parameters and endothelial vasomotor function in patients with essential hypertension**

A.A. Semenkin, L.A. Zhivilova, A.G. Nazarov, T.V. Pritykina, I.V. Druk, E.N. Loginova

Omsk State Medical University, Omsk

**Aim:** to compare the vascular and metabolic effects of monotherapy with metoprolol tartrate and nebivolol hydrochloride in the treatment of patients with uncomplicated essential hypertension.

**Patients and Methods:** the study included 50 patients treated with metoprolol ( $n=25$ ) or nebivolol ( $n=25$ ) for 3 months. The following parameters were monitored at baseline and at the end of the study: body mass index (BMI), waist circumference (WC), lipid spectrum, blood glucose, blood pressure (BP), endothelium-dependent (EDV) and endothelium-independent (EIDV) vasodilation of the brachial artery, determined by high-resolution ultrasound.

**Results:** the study protocol was completed by 19 patients from the metoprolol group and 18 patients from the nebivolol group. In both groups, a similar degree of reduction in BP and heart rate was achieved. The following vascular parameters significantly differ between groups with significant improvement of EDV and EIDV on nebivolol ( $p<0,05$  for both parameters), tendency to decrease of EDV and significant decrease of EIDV ( $p<0,05$ ) on metoprolol. Significant differences were also revealed in the BMI trend (no changes in the nebivolol group versus significant increase in the metoprolol group,  $p<0,05$ ), WC (decreasing tendency in the nebivolol group and a significant increase in the metoprolol group,  $p<0,05$ ), HDL cholesterol (a significant increase in the nebivolol group and a significant decrease in the metoprolol group,  $p<0,01$ ) and blood glucose (a significant decrease in the nebivolol group and a significant increase in the metoprolol group,  $p<0,001$ ). In the combined group ( $n=37$ ) during therapy, significant negative correlations were revealed between changes in EDV and WC, total cholesterol, LDL cholesterol and blood glucose.

**Conclusion:** thus, two selective beta-blockers, (metoprolol and nebivolol) have the opposite effect on metabolic and vascular parameters: negative effect — metoprolol, and positive effect — nebivolol, which can potentially cause a diverse prognosis of patients with hypertension during long-term therapy. There is an association between the endothelial and metabolic effects of the studied drugs.

**Keywords:** essential hypertension, metoprolol, nebivolol, endothelial vasomotor function, metabolic disorders.

**For citation:** Semenkin A.A., Zhivilova L.A., Nazarov A.G. et al. Nebivolol versus metoprolol: comparative evaluation of their effect on metabolic parameters and endothelial vasomotor function in patients with essential hypertension. RMJ. 2021;9:26–30.

## ВВЕДЕНИЕ

Основная цель терапии артериальной гипертензии (АГ) заключается в максимальном снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Существенный вклад в развитие неблагоприятных исходов вносят дополнительные метаболические факторы риска, такие как ожирение, нарушения углеводного обмена, дислипидемия, а также сосудистая дисфункция, проявляющаяся, прежде всего, нарушением функции эндотелия [1–3]. В рекомендациях подчеркивается, что основная цель лечения АГ достигается за счет не только снижения артериального давления (АД), но и коррекции всех модифицируемых факторов риска, предупреждения, замедления темпа прогрессирования и/или уменьшения степени поражения органов-мишеней, лечения ассоциированных и сопутствующих заболеваний [4]. С этих позиций  $\beta$ -адреноблокаторы являются неоднозначными препаратами. В ряде статей и отдельных клинических рекомендациях [5, 6] высказываются сомнения относительно использования  $\beta$ -адреноблокаторов в качестве препаратов первого ряда выбора для лечения неосложненной АГ.

Большое количество данных [7–10] свидетельствует о неблагоприятном влиянии данной группы препаратов на углеводный и липидный обмен. Считается, что селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы лишены этих свойств. Тем не менее имеются исследования [11–13], доказывающие наличие неблагоприятных метаболических эффектов, в частности в отношении углеводного обмена, у широко используемого  $\beta$ -адреноблокатора — метопролола. Так, в исследовании GEMINI [11] терапия метопрололом приводила к достоверному ухудшению контроля гликемии у больных АГ и сахарным диабетом (СД), а в исследовании СОМЕТ [12] — к большему увеличению частоты развития СД в сравнении с карведилолом у больных с сердечной недостаточностью. Для высокоселективного  $\beta$ -адреноблокатора последнего поколения — небиволола подобных эффектов не зарегистрировано [13].

Убедительных данных о положительном влиянии традиционных  $\beta$ -адреноблокаторов на функцию эндотелия в литературе не представлено. В отличие от этого, было доказано, что небиволол вызывает вазорелаксацию, увеличивая выработку оксида азота (NO) эндотелиальными клетками [14].

Целью нашего исследования было сравнение сосудистых и метаболических эффектов монотерапии метопрололом тартратом и небивололом гидрохлоридом при лечении больных неосложненной эссенциальной АГ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 50 мужчин и женщин в возрасте 35–65 лет, больных эссенциальной АГ II стадии с повышением АД 1–3-й степени, без клинически выраженных проявлений атеросклероза любой локализации, систолической дисфункции левого желудочка сердца, печеночной или почечной недостаточности, пороков сердца, семейных нарушений липидного обмена, СД и сопутствующих заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии. Дизайн исследования — открытое, рандомизированное, сравнительное, проспективное. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. Все больные дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Если больной на момент включения в исследование получал антигипертензивную терапию, первичному обследованию предшествовал «период вымывания» препаратов продолжительностью не менее 3 периодов полувыведения. После проведения первичного обследования больные случайным образом распределялись на 2 группы по 25 человек в каждой, которым проводилась монотерапия либо небивололом гидрохлоридом (группа небиволола) в дозе 2,5–5 мг 1 р/сут, либо метопрололом тартратом (группа метопролола) в суточной дозе 75–150 мг за 3 приема. В дополнение к медикаментозной терапии всем больным давались рекомендации по изменению образа жизни (пищевое поведение, физическая активность). Продолжительность исследования составила 3 мес. Дозы препаратов корректировались в течение 1-го месяца терапии и в последующем не изменялись.

При включении в исследование и через 3 мес. лечения проводилось обследование, включавшее: антропометрические показатели (индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ)); уровень АД; липидный спектр и глюкоза венозной крови натощак; определение зависимой от потока вазодилатации (эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД)) и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) плечевой артерии на фоне сублингвального приема 500 мкг нитроглицерина, при помощи ультразвука высокого разрешения по методике D.S. Celermajer et al. (1992) [15].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 13.0. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение либо среднее значение и 95% доверительный интервал (ДИ). Достоверность различий средних значений показателей оценивалась при помощи t-теста Стьюдента для несвязанных и связанных выборок. Для сравнения дихотомических данных использовался критерий  $\chi^2$ . Наличие ассоциаций между отдельными показателями оценивалось при помощи корреляционного анализа Пирсона. Во всех процедурах анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 50 включенных в исследование пациентов его закончили 19 больных из группы метопролола и 18 — из группы небиволола: 4 больных из группы метопролола и 5 пациентов

Таблица 1. Исходные характеристики групп

Показатель	Небиволол (n=18)	Метопролол (n=19)
Мужчины, n (%)	9 (50,0%)	8 (42,1%)
Возраст, лет	50,3±6,8	48,0±6,5
ОТ, см	97,8±10,8	94,2±12,4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,0±6,1	30,4±4,4
Систолическое АД, мм рт. ст.	166,8±14,6	170,9±17,4
Диастолическое АД, мм рт. ст.	106,7±9,3	109,6±13,5
ЧСС, в 1 мин	73,7±8,4	72,9±7,6
Общий холестерин, ммоль/л	6,4±1,3	6,4±1,5
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,4±1,2	4,4±1,3
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,2±0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,7	1,7±0,8
Глюкоза крови, ммоль/л	5,5±0,9	5,2±0,8
ЭЗВД, %	7,8±3,2	7,5±3,0
ЭНВД, %	19,2±6,7	20,4±5,5

Примечание. Различия статистически незначимы.

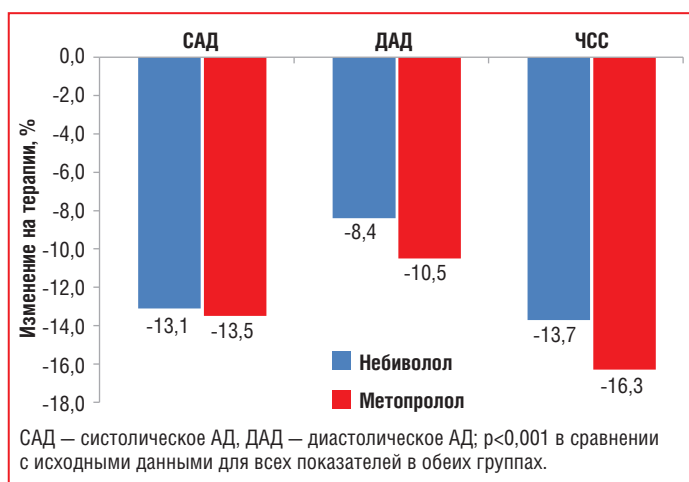
из группы небиволола выбыли в связи с недостаточной гипотензивной эффективностью препарата и невозможностью увеличения дозы в связи со значительно выраженным брадикардическим эффектом, 3 пациента (2 из группы метопролола и 1 из группы небиволола) отказались продолжить участие в связи с ухудшением субъективного статуса, у 1 больного из группы небиволола развилась постуральная гипотония. В связи с этим результаты статистической обработки данных приведены только по 37 пациентам.

Начальная доза метопролола составляла 25 мг 3 р/сут. Коррекция дозы метопролола в течение 1-го месяца терапии была проведена у 14 больных и составила в среднем 114 мг/сут. Начальная доза небиволола была 2,5 мг 1 р/сут. Доза небиволола корректировалась у 15 больных и составила в среднем 4,6 мг/сут.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, группы были сравнимы по полу, возрасту, уровню АД, ЧСС, антропометрическим и метаболическим показателям ( $p > 0,05$  для всех параметров).

Степень снижения АД и ЧСС на момент завершения исследования продемонстрирована на рисунке 1. Различия по степени снижения АД и ЧСС между группами были статистически незначимы. Средние значения систолического АД (САД) через 3 мес. терапии составили 145,0±10,3 мм рт. ст. против 147,4±14,3 мм рт. ст. ( $p=0,56$ ), диастолического АД (ДАД) — 97,7±7,8 мм рт. ст. против 97,6±12,1 мм рт. ст. ( $p=0,99$ ), ЧСС — 63,2±4,4 в 1 мин против 60,6±5,5 в 1 мин ( $p=0,12$ ) в группах небиволола и метопролола соответственно. Целевых уровней АД (менее 140/90 мм рт. ст.) достигли 7 (38,9%) человек на терапии небивололом и 6 (31,6%) — на терапии метопрололом.

В таблице 2 представлена динамика данных антропометрии, метаболических и сосудистых показателей. Значимых изменений антропометрических показателей за период наблюдения в группе небиволола отмечено



**Рис. 1.** Динамика показателей АД и ЧСС через 3 мес. терапии

не было, тогда как в группе метопролола выявлено достоверное увеличение ИМТ и близкое к достоверному — ОТ. Межгрупповые различия по динамике этих параметров оказались статистически значимыми. Наблюдались разнонаправленные изменения показателей холестерина ЛПНП, триглицеридов, глюкозы крови (снижение на терапии небивололом и повышение на терапии метопрололом) и холестерина ЛПВП (повышение на терапии небивололом и снижение на терапии метопрололом). Изменения уровня глюкозы крови и холестерина ЛПВП были статистически значимыми как по отношению к исходным значениям в группах, так и при межгрупповом сравнении. Межгрупповые различия по динамике холестерина ЛПНП приближа-

лись к статистически значимым ( $p=0,06$ ). Через 3 мес. терапии в группе небиволола выявлено значимое улучшение как дилатации плечевой артерии на эндотелий-зависимый стимул, так и вазодилатационного резерва, определяемого по реакции на сублингвальный прием нитроглицерина. В противоположность этому, на терапии метопрололом определялась тенденция к снижению вазомоторной функции эндотелия и достоверное снижение ЭНВД. Межгрупповые различия по обоим сосудистым показателям также были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

В таблице 3 приведены корреляционные взаимосвязи между изменением сосудистых показателей, АД и метаболических параметров на фоне терапии в объединенной выборке пролеченных больных ( $n=37$ ). Корреляции считались для общей выборки, чтобы определить общие тенденции на фоне лечения  $\beta$ -адреноблокаторами с различным влиянием на метаболические параметры и для большей наглядности. Отдельно в группах наблюдались те же самые тенденции, но в связи с относительно небольшим объемом групп некоторые выявленные корреляции были незначимыми. В соответствии с приведенными данными изменение АД не было связано с динамикой вазомоторной функции эндотелия, но имелись значимые обратные корреляции умеренной и средней силы с изменением ряда метаболических параметров, таких как ОТ, общий холестерин, холестерин ЛПНП и глюкоза крови. Наиболее сильная корреляция определена для динамики ЭЗВД и глюкозы крови. Для ЭНВД не выявлено значимых ассоциаций с изменением гемодинамических и метаболических параметров, однако отмечена значимая положительная корреляция средней силы с динамикой ЭЗВД ( $r=0,51$ ,  $p < 0,01$ ).

**Таблица 2.** Динамика антропометрических, метаболических и сосудистых показателей через 3 мес. терапии

Показатель	Небиволол			Метопролол		
	Значение	$\Delta$ (95% ДИ)	$p$	Значение	$\Delta$ (95% ДИ)	$p$
ОТ, см	97,6 $\pm$ 10,2	-0,2 (-1,0-0,5)	0,51	96,2 $\pm$ 12,5	1,9 (-0,2-4,0)	0,07
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,0 $\pm$ 5,9	-0,1 (-0,4-0,3)	0,8	31,0 $\pm$ 4,6	0,6 (0,3-0,9)	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	6,1 $\pm$ 1,1	-0,4 (-0,9-0,2)	0,19	6,3 $\pm$ 1,5	-0,1 (-0,4-0,2)	0,58
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,0 $\pm$ 1,0	-0,5 (-1,2-0,1)	0,09	4,5 $\pm$ 1,3	0,1 (-1,9-0,3)	0,54
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,4 $\pm$ 0,5	0,2 (0,0-0,5)	<0,05	1,1 $\pm$ 0,2	-0,1 (-0,2-[-0,0])	<0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,5 $\pm$ 0,7	-0,1 (-0,4-0,1)	0,25	1,8 $\pm$ 0,7	0,1 (-0,3-0,5)	0,59
Глюкоза крови, ммоль/л	5,0 $\pm$ 1,0	-0,5 (-0,9-[-0,1])	<0,05	5,6 $\pm$ 0,8	0,4 (0,1-0,6)	<0,01
ЭЗВД, %	9,5 $\pm$ 2,8	1,7 (0,0-3,4)	<0,05	6,8 $\pm$ 2,6	-0,7 (-2,1-0,6)	0,26
ЭНВД, %	23,0 $\pm$ 6,2	3,8 (0,9-6,6)	<0,05	18,3 $\pm$ 5,1	-2,1 (-3,8-[-0,4])	<0,05

**Примечание.**  $\Delta$  — разница между значениями показателя исходно и через 3 мес. терапии.

**Таблица 3.** Корреляции ( $r$ ) между изменением сосудистых, гемодинамических и метаболических показателей на фоне терапии по всем больным ( $n=37$ )

	ОТ	ИМТ	САД	ДАД	ОХ	Холестерин ЛПНП	Холестерин ЛПВП	ТГ	Глюкоза
ЭЗВД	-0,35*	0,07	0,20	-0,13	-0,34*	-0,38*	0,21	-0,08	-0,54**
ЭНВД	-0,23	-0,08	-0,26	-0,16	-0,26	-0,32	0,23	-0,07	-0,21

**Примечание.** ОХ — общий холестерин, ТГ — триглицериды; \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,001$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что при сходном гипотензивном эффекте два представителя класса  $\beta$ -адреноблокаторов (метопролол и небиволол) значительно различаются по дополнительным метаболическим и сосудистым эффектам. Данные о негативной динамике уровня липидов и глюкозы крови на фоне терапии метопрололом согласуются с имеющимися сведениями о способности традиционных  $\beta$ -адреноблокаторов индуцировать метаболические изменения, включая инсулинорезистентность [9, 16]. В свою очередь, метаболические показатели на фоне приема небиволола не только не ухудшились, но даже улучшились. Негативные эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов отчасти прямо или косвенно связаны с блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов, в той или иной степени выраженной у различных представителей этого класса препаратов. Доказано, что селективность небиволола в несколько раз выше, чем у метопролола [17], что в определенной мере объясняет выявленные различия метаболических эффектов. В аспекте селективности может трактоваться и достоверное увеличение ИМТ в группе метопролола в отличие от группы небиволола, несмотря на наличие одинаковых рекомендаций по изменению образа жизни. Известно, что применение традиционных  $\beta$ -адреноблокаторов ассоциируется с увеличением ИМТ и замедлением основного обмена на фоне сниженного термогенеза, что частично реализуется через  $\beta_2$ - и  $\beta_3$ -адренорецепторы [18–21]. В свою очередь, увеличение массы тела может приводить к развитию инсулинорезистентности, усугубляющей липидные нарушения.

Исследование еще раз подтвердило, что применение небиволола, в отличие от метопролола, сопровождается улучшением вазомоторной функции эндотелия. Этот эффект связан с наличием у небиволола способности увеличивать выработку NO эндотелиальными клетками [14]. Блокада  $\beta_2$ -адренорецепторов приводит к констрикции гладкомышечных клеток сосудов и проявляется повышением тонуса периферических артерий на фоне применения традиционных  $\beta$ -адреноблокаторов [21, 22], что может не реализоваться в условиях высокоселективной блокады  $\beta_1$ -адренорецепторов. Разная степень селективности двух использованных нами препаратов, по-видимому, объясняет наблюдающиеся различия по изменению резерва вазодилатации, определявшегося по реакции на сублингвальный прием нитроглицерина, с достоверным снижением на фоне терапии метопрололом и повышением на терапии небивололом. Наличие прямой корреляционной связи между ЭНВД и ЭЗВД предполагает участие NO-зависимых механизмов в этих эффектах.

Данные корреляционного анализа подтвердили наличие взаимосвязи между продемонстрированными изменениями метаболических показателей и вазомоторной функции эндотелия на фоне терапии. Действительно, наличие выявленных корреляций в общей выборке можно было бы предположить, учитывая разнонаправленное влияние препаратов как на функцию эндотелия, так и на метаболические параметры, но улучшение метаболических параметров и существенное улучшение функции эндотелия в группе небиволола наблюдалось не у всех пациентов, так же как и ухудшение — не у всех пациентов в группе метопролола. И при отсутствии взаимосвязей между сосудистыми и метаболическими параметрами вовсе не обязательно, чтобы эти изменения происходили однонаправленно у каждого отдельного пациента, независимо от принимаемого препарата. С одной стороны, значимость ожирения, нарушений липидного и углеводно-

го обмена в формировании эндотелиальной дисфункции хорошо изучена [23]. С другой, разнонаправленные изменения периферического кровотока в жировой ткани и скелетной мускулатуре на фоне терапии метопрололом и небивололом влияют на утилизацию глюкозы и метаболизм липидов, формируя или нивелируя метаболические нарушения [24]. Выявленные в ходе исследования различия метаболических и сосудистых эффектов двух  $\beta$ -адреноблокаторов потенциально могут реализоваться неодинаковым влиянием на прогноз пациентов с АГ при длительной терапии. Неблагоприятное прогностическое значение эндотелиальной дисфункции продемонстрировано во многих исследованиях [3]. Нет данных крупных исследований о связи негативных метаболических изменений на фоне терапии  $\beta$ -адреноблокаторами с ухудшением прогноза. Тем не менее по результатам большого метаанализа Н.А. Bradley et al. [5] делают заключение, что при лечении АГ  $\beta$ -адреноблокаторы не влияют на общую и сердечно-сосудистую смертность, осложнения ИБС и менее эффективны в отношении мозгового инсульта в сравнении с другими группами антигипертензивных препаратов. По данным анализа регистра REACH [25], отмечено повышение сердечно-сосудистого риска у больных АГ без ИБС на терапии, включившей данную группу препаратов. В относительно небольшом исследовании Т. Almgren et al. [26] с длительным периодом наблюдения (25–28 лет) у больных АГ, получавших преимущественно  $\beta$ -адреноблокаторы и диуретики, риск сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, мозговой инсульт) и общая смертность были достоверно выше у лиц с вновь развившимся СД, независимо от эффективности контроля уровня АД. При этом среднее время от момента развития СД до кардиальных осложнений составляло около 9 лет.

К ограничениям данного исследования можно отнести относительно невысокие дозы использованных препаратов, так как при увеличении дозы  $\beta$ -адреноблокаторов их селективность частично утрачивается, они начинают оказывать влияние на  $\beta_2$ -адренорецепторы [8], что могло бы отразиться на результатах. Относительно небольшой период наблюдения (3 мес.) не позволяет делать заключение о сохранении выявленных различий при длительной терапии. В исследовании оценивался метопролола тартрат — препарат с коротким периодом полувыведения, в связи с чем результаты исследования не могут быть перенесены на метопролола сукцинат — лекарственную форму с замедленным высвобождением.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Два селективных  $\beta$ -адреноблокатора — метопролол и небиволол — независимо от степени снижения АД оказывают противоположное влияние на метаболические параметры и вазомоторную функцию эндотелия: негативное в отношении первого и положительное в отношении второго. Имеется взаимосвязь между метаболическими и сосудистыми эффектами препаратов. Однако относительно небольшой период наблюдения (3 мес.) не позволяет делать заключение о сохранении выявленных различий при длительной терапии. При условии сохранения данных различий при длительной терапии больных АГ потенциально небиволол может иметь преимущества перед метопрололом в плане улучшения сердечно-сосудистого прогноза, что должно быть подтверждено в дальнейших исследованиях с соответствующим дизайном.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



# Роль тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, перенесших COVID-19

Д.м.н. Е.В. Филиппов

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань

## РЕЗЮМЕ

Болезни системы кровообращения (БСК) — одна из наиболее частых причин смерти в РФ. В статье представлен обзор исследований, в которых изучали взаимосвязь между тревогой и неблагоприятными исходами у пациентов, в том числе сердечно-сосудистыми, включая смертность от всех причин. В недавнем крупном метаанализе было установлено, что возможно наличие связи тревоги с сердечно-сосудистой смертностью, инсультом, сердечной недостаточностью. Автором рассмотрены патогенетические механизмы развития неблагоприятных исходов у пациентов с тревогой. В основе их развития лежат два компонента: биологический и поведенческий. Биологический компонент зависит от выраженности тревоги и депрессии и является триггером развития «новых» негативных эмоций и хронического стресса. В статье также обсуждается роль тревоги у пациентов, перенесших COVID-19, и вегетативные расстройства, сопутствующие постковидному синдрому. Приведено собственное клиническое наблюдение развития постковидного синдрома, сопровождавшегося повышенной тревожностью и вегетативными симптомами, и описана его терапия у пациентки, длительно страдавшей артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** тревога, болезни системы кровообращения, постуральная ортостатическая тахикардия, синусовая тахикардия, COVID-19, смертность.

**Для цитирования:** Филиппов Е.В. Роль тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, перенесших COVID-19. РМЖ. 2021;9:31–34.

## ABSTRACT

Role of anxiety disorders in patients with cardiovascular pathology who experienced COVID-19

E.V. Filippov

Ryazan State Medical University, Ryazan

Circulatory system diseases (CSD) are one of the most common causes of fatal outcomes in the Russian Federation. The article presents a study overview that examined the association between anxiety and adverse outcomes (AO) (including cardiovascular outcomes and all-cause mortality) in patients. In a recent large meta-analysis, it was found that there may be an association of anxiety with various AO (cardiovascular mortality, stroke, heart failure). The author considers the pathogenetic mechanisms of AO in patients with anxiety, which are based on two components: biological and behavioral. The biological component depends on the severity of anxiety and depression. Besides, it is a trigger for the development of «new» negative emotions and chronic stress. The article also discusses the anxiety role in patients who experienced COVID-19, as well as autonomic disorders associated with the post-covid syndrome. The author presents his clinical case concerning the development of post-covid syndrome, accompanied by increased anxiety and vegetative symptoms, and describes its therapy in a patient who suffered from long-term arterial hypertension.

**Keywords:** anxiety, circulatory system diseases, postural orthostatic tachycardia syndrome, sinus tachycardia, COVID-19, mortality.

**For citation:** Filippov E.V. Role of anxiety disorders in patients with cardiovascular pathology who experienced COVID-19. RMJ. 2021;9:31–34.

## ВВЕДЕНИЕ

Болезни системы кровообращения (БСК) — одна из наиболее частых причин смертности в РФ. В 2020 г., по данным Росстата, их вклад в общую смертность составил 43,9% [2]. Лечение и профилактика БСК являются одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения. На сегодняшний день проведено большое количество исследований, в которых изучали взаимосвязь между тревогой и неблагоприятными исходами у пациентов, в том числе сердечно-сосудистыми, включая смертность от всех причин. Повышенная тревожность является одной из самых распространенных причин обращения к психиатрам и психотерапевтам. Частота ее встречаемости в течение жизни достигает 29% [1].

## ТРЕВОГА И БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

В ряде исследований была оценена связь тревоги с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, получены противоречивые результаты. Так, например, в исследовании МЕРИДИАН-РО при оценке исходов за 36 мес. в различных моделях не было показано влияние тревоги на смертность от всех причин, а также на комбинированную конечную точку (смерть по любой причине, нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда) [3]. Исследование ЭССЕ-РФ, которое было проведено в 2011–2012 гг. в РФ, также не выявило ассоциации тревоги со смертностью от всех причин и комбинированной конечной точкой [4]. Однако в крупном метаанализе H.R. Karlsen et al. [1], опубликованном в 2021 г., была про-

Таблица 1. Метаанализы исследований, опубликованные в последние годы (адаптировано из [1], с дополнениями)

Исследование/автор	Количество включенных исследований	Количество включенных пациентов	Результаты
Batelaan N.M. et al. (2016) [5]	37	1 565 699	БСК (ОтР 1,52, 95% ДИ 1,36-1,71)
Celano C.M. et al. (2015) [6]	44	30 527	Смертность (ОШ 1,30, 95% ДИ 0,98-1,73)
Emdin C.A. et al. (2016) [7]	46	2 017 126	Сердечно-сосудистая смертность (ОР 1,41, 95% ДИ 1,13-1,76) ИБС (ОР 1,41, 95% ДИ 1,23-1,61) Инсульт (ОР 1,71, 95% ДИ 1,18-2,50) Сердечная недостаточность (ОР 1,35, 95% ДИ 1,11-1,64)
Perez-Pinar M. et al. (2017) [8]	8	950 759	Инсульт (ОШ 1,24, 95% ДИ 1,09-1,41)
Roest A.M. et al. (2010) [9]	20	249 846	ИБС (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,15-1,38) Сердечно-сосудистая смертность (ОШ 1,48, 95% ДИ 1,14-1,92)
Tully P.J. et al. (2015) [10]	12	1 131 612	ИБС (панические атаки — скорректированное ОШ 1,47, 95% ДИ 1,24-1,74)

**Примечание.** ОтР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; ОР — относительный риск; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

демонстрирована возможная связь тревоги с различными исходами (табл. 1). Так, данный фактор ассоциировался не только с риском развития БСК, но и с сердечно-сосудистой смертностью [1].

В основе развития неблагоприятных исходов у пациентов с тревогой лежат два компонента: биологический и поведенческий. Биологический компонент зависит от выраженности тревоги и депрессии и является триггером развития «новых» негативных эмоций и хронического стресса. Это ведет к развитию соматоформных расстройств и дисрегуляции автономной нервной системы, что в свою очередь способно приводить к увеличению уровня катехоламинов в крови и развитию эндотелиальной дисфункции. В случае хронических и преимущественно психосоциальных стресс-факторов аллостатическая система может быть перегружена гиперактивацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и вегетативной нервной системы с дисрегуляцией артериального давления и уровня кортизола [11]. Кроме того, возникает иммуновоспалительная реакция с выработкой воспалительных цитокинов [12]. Если иммуновоспалительная реакция продолжается в течение длительного времени из-за хронических неблагоприятных факторов (например, рабочего или социального стресса), патофизиологические эффекты могут привести к метаболическим нарушениям (дисрегуляции уровня глюкозы и липидов), метаболическому синдрому, прогрессирующей атеросклероза, поддержанию хронического воспаления и в конечном итоге к развитию больших ишемических событий (рис. 1) [13, 14].

Наиболее хорошо изучены патофизиологические механизмы развития неблагоприятных исходов у пациентов с депрессией. В последние годы те же механизмы выявлены у пациентов с тревожными расстройствами [1]. Во время эпизода характерной депрессии, которая сама по себе является одним из основных факторов стресса, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось сильно активизируется; повышение уровня кортизола в сыворотке крови и мочевых производных кортизола указывает на начало противовоспалительных процессов, которые могут способствовать восстановлению нарушенного гомеостаза [15, 16]. Эта хроническая гиперкортизолемиа может коррелировать с развитием атеросклероза и отражать еще одно биологическое сходство между депрессией и сердечно-сосудистыми заболе-

ваниями. Действительно, воспалительные пути могут быть вовлечены в связь между эмоциональными нарушениями и сердечными событиями через реакцию стресса. «Воспалительная» гипотеза становится все более убедительной, поскольку маркеры воспаления в крови [17, 18] были обнаружены как при депрессии, так и при сердечно-сосудистых заболеваниях. Параллельно с этим при депрессии и сердечно-сосудистых заболеваниях наблюдается снижение сывороточного уровня  $\omega$ -3-полиненасыщенных жирных кислот, обладающих противовоспалительными свойствами [19]. Сильный психологический стресс, обусловленный расстройствами настроения, может вызывать хроническое воспаление низкой степени, которое, как известно, связано с ИБС, в том числе за счет дисрегуляции содержания липидов. Например, низкий уровень липопротеинов высокой плотности был связан с депрессивным расстройством [20]. Кроме того, молекулярные и генетические факторы, связанные с окислительным стрессом и клеточным старением, вовлечены в патогенез тревожных и депрессивных расстройств и могут усугублять нарушения сердечной деятельности (рис. 2) [14, 21, 22]. Более того, экспрессия генов, участвующих в защите от окислительного стресса, была повышена у тревожных и депрессивных людей, что демонстрирует связь между интенсивностью тревоги/депрессии и повреждением клеток [22]. Были разработаны эволюционные теории, показывающие, что человеческая геномная система реагирования на неблагоприятные обстоятельства эффективна в управлении острым стрессом, но не хроническим социальным стрессом. Поскольку эта система не приспособлена для борьбы с текущим стрессом, стрессовая реакция не срабатывает и вызывает хроническую воспалительную активацию и метаболические нарушения [23].

Поведенческий компонент представлен увеличением частоты традиционных факторов риска у лиц с тревогой. В исследовании МЕРИДИАН-РО тревога ассоциировалась с ожирением и дислипидемией, а также с целым рядом хронических неинфекционных заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ИБС / инфаркт миокарда / инсульт, хронический кашель / бронхит / хроническая обструктивная болезнь легких [3]. Кроме того, необходимо отметить и снижение приверженности терапии у данных пациентов.

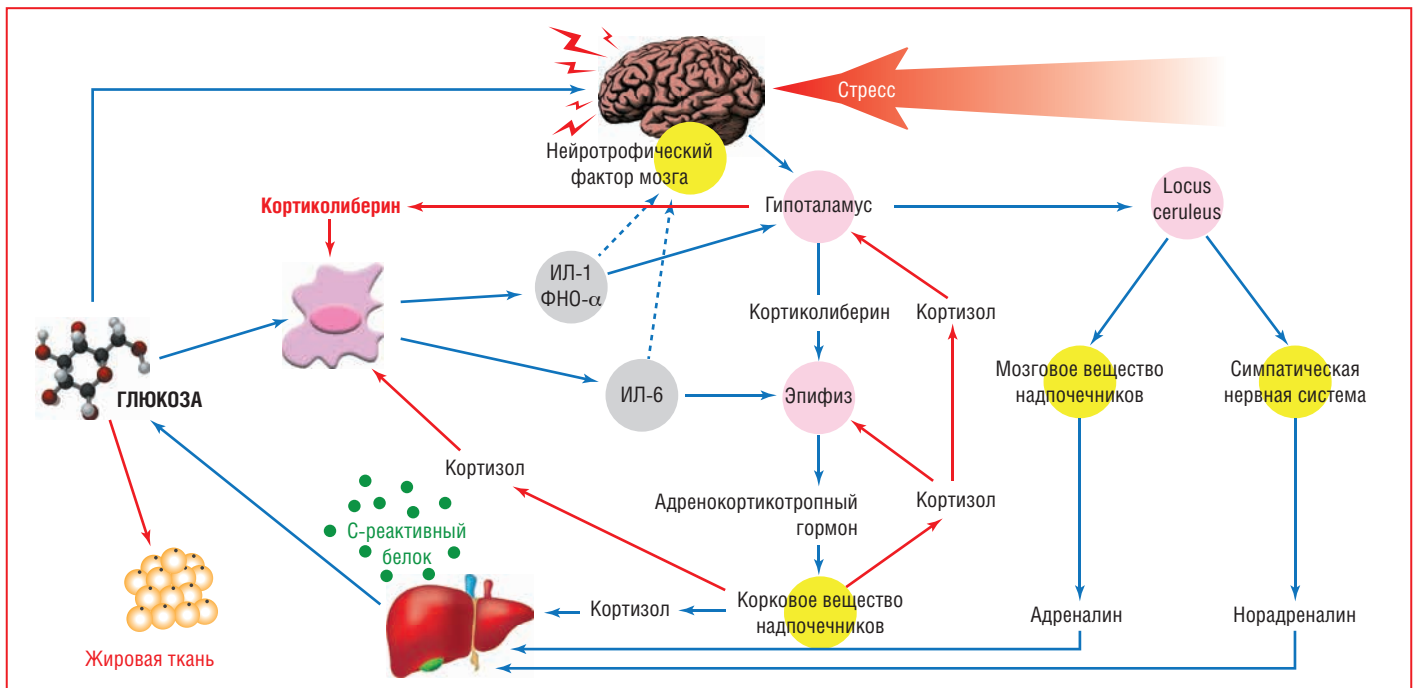


Рис. 1. Схема нейробиологического действия стресса [14]

## ТРЕВОГА И COVID-19 у пациентов с БСК

Более 235 млн человек переболели или болеют в настоящее время COVID-19. Наличие БСК у пациентов с этим инфекционным заболеванием значительно увеличивает риски, в том числе риски смерти от всех причин. Так, в течение 30 дней после госпитализации, по данным регистра Всемирной федерации сердца (World Heart Federation), погибает 17,3% пациентов. Основные заболевания, с которыми были госпитализированы пациенты с COVID-19: АГ (46,1%), сахарный диабет (СД) (33,8%), ИБС (11,4%), ХСН (4,1%), инсульт в анамнезе (3,5%) [24].

Несмотря на все успехи терапии COVID-19, после выписки из стационара у 34,3% пациентов, перенесших заболевание в легкой форме, сохраняются разнообразные симптомы. Среди лиц с тяжелой формой COVID-19 таких лиц уже 65,7% [25]. Учитывая все это, ВОЗ было опубликовано определение постковидного синдрома [26], т. е. состояния после COVID-19 («post COVID-19 condition»), которое развивается на 3-й месяц от момента манифестации симптомного COVID-19 (длительностью не менее 2 мес.). Симптомы состояния после COVID-19 могут сохраняться после острого заболевания либо возникнуть *de novo*. Наиболее распространенными симптомами являются утомляемость, одышка и когнитивная дисфункция (более подробный список симптомов представлен в Приложении 2 Дельфийского консенсуса). Как правило, симптомы данного состояния влияют на ежедневную деятельность пациента. Выраженность симптомов может варьироваться, симптомы могут проходить и рецидивировать. Не существует минимального количества симптомов, необходимого для постановки диагноза «состояние после COVID-19» [26]. Следует отметить, что сегодня не выделены предикторы развития постковидного синдрома. Только повреждение легочной ткани более 50% у пациентов и нахождение в реанимации могут рассматриваться как факторы, ассоциированные с развитием данного состояния [25].

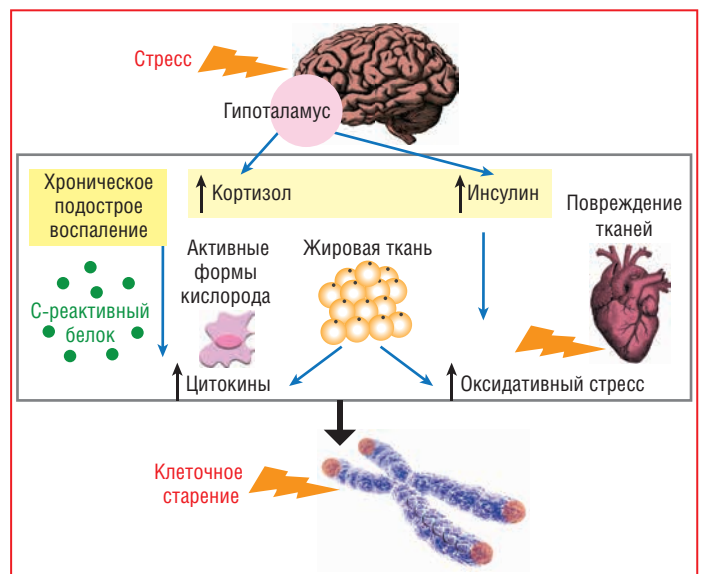


Рис. 2. Связь тревоги и кардиометаболических заболеваний [14]

Наиболее частыми симптомами постковидного синдрома являются одышка, слабость, боли в суставах, тревога и депрессия и т. д. Частота тревоги у пациентов из разных стран была различной и составила 29–63%. Следует отметить, что тревожным расстройствам могут сопутствовать и другие дисфункции автономной нервной системы, включая синдром постуральной ортостатической тахикардии [27, 28]. Этот синдром характеризуется повышением ЧСС более 30 в 1 мин при переходе из положения лежа в положение сидя или стоя при отсутствии снижения систолического АД более чем 20 мм рт. ст., диастолического АД — более чем на 10 мм рт. ст. Кроме того, COVID-19 ассоциируется с развитием устойчивой синусовой тахикардии с ЧСС более 100 в 1 мин [25]. Следует отметить, что ее наличие существенно ухудшает качество жизни, а также способно провоцировать развитие тахиаритмий, ХСН

и ангинозных болей. Направления терапии этих пациентов включают использование анксиолитиков, вегетокорректоров,  $\beta$ -адреноблокаторов и других лекарственных препаратов. В качестве примера терапии постковидного синдрома при сопутствующей АГ представляем собственное клиническое наблюдение.

## Клиническое наблюдение

Пациентка, 54 года, перенесла COVID-19, легко течение, лечилась амбулаторно. В течение 30 дней принимала прямые пероральные антикоагулянты, глюкокортикостероиды не назначались. В анамнезе — гипертоническая болезнь, контролируемая. Постоянно принимает периндоприл 5 мг + индапамид 1,25 мг в сутки. С 14-го дня от начала заболевания заметила сердцебиения при минимальной физической нагрузке и в покое, неясную тревогу, «приливы» 2–3 раза в сутки, развившиеся после перенесенного заболевания, трудности засыпания. Симптомы не уменьшались в течение 3 мес., после чего обратилась к врачу. Самостоятельно принимала препараты магния. На ЭКГ зарегистрирована синусовая тахикардия, без патологических изменений. На ЭхоКГ — аномально расположенная хорда в левом желудочке. Маркеры повреждения миокарда (тропонины, МВ КФК) не повышены, СРБ — в пределах нормы, ТТГ и Т4 — в рамках референсных значений. При клинической оценке: лежа: ЧСС в покое — 106 в 1 мин, АД — 126/80 мм рт. ст., SpO<sub>2</sub> — 98%; стоя: ЧСС в покое — 132 в 1 мин, АД — 130/86 мм рт. ст., SpO<sub>2</sub> — 96%. Установлен диагноз: перенесенный COVID-19, постковидный синдром. Синусовая тахикардия. Гипертоническая болезнь I стадии. Контролируемая АГ. Риск 1. Целевое АД <130/<80 мм рт. ст.

Пациентке был назначен тофизолам 50 мг/сут, метопролол 25 мг 2 раза в сутки. В течение следующих суток вышеуказанные симптомы сохранялись. На фоне очередного «прилива» пациентка самостоятельно начала прием препарата Валосемид на ночь по 30 капель, предварительно растворив его в небольшом количестве воды. На 2-е сутки почувствовала улучшение, сердцебиения уменьшились, «приливы» прекратились. Стала принимать данный препарат 3 р/сут по 20 капель. В течение следующих 4 сут симптомы, включая тревогу, значительно уменьшились, сон нормализовался. При осмотре врачом: лежа: ЧСС в покое — 84 в 1 мин, АД — 120/80 мм рт. ст., SpO<sub>2</sub> — 98%; стоя: ЧСС в покое — 92 в 1 мин, АД — 122/86 мм рт. ст., SpO<sub>2</sub> — 98%. В течение 2 нед. тофизолам и Валосемид отменены, продолжает прием метопролола.

Валосемид — комбинированный препарат (международное непатентованное наименование: фенобарбитал + этилбромизовалерианат), оказывающий седативное, спазмолитическое и снотворное действие, облегчая наступление сна. Препарат используется в качестве успокаивающего и сосудорасширяющего средства при функциональных расстройствах сердечно-сосудистой системы, тахикардии, состоянии возбуждения с выраженными вегетативными проявлениями [29].

## Заключение

Сочетание тревоги и БСК может значительно ухудшать качество жизни и прогноз у пациентов, а также увеличивать прямые затраты на их лечение. Таким образом, трево-

жные расстройства могут ухудшать течение БСК и увеличивать риски неблагоприятных исходов. Ведение пациента с БСК и постковидным синдромом требует комплексного лечения. Валосемид может использоваться в дополнительной терапии у данной группы пациентов в качестве препарата, уменьшающего выраженность тревоги, вегетативных расстройств и нормализующего сон.

## Благодарность

Редакция благодарит фармацевтическую компанию ООО «Усолъе-Сибирский химико-фармацевтический завод» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации

## Литература

- Karlsen H.R., Matejschek F., Saksvik-Lehouillier I., Langvik E. Anxiety as a risk factor for cardiovascular disease independent of depression: A narrative review of current status and conflicting findings. *Health Psychol Open*. 2021;8(1):2055102920987462. DOI: 10.1177/2055102920987462.
- Естественное движение населения Российской Федерации — 2020 г. (Электронный ресурс). URL: [https://gks.ru/bgd/regl/b20\\_106/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/b20_106/Main.htm) (дата обращения: 19.10.2021). [Natural movement of the population of the Russian Federation — 2020. (Electronic resource.) URL: [https://gks.ru/bgd/regl/b20\\_106/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/b20_106/Main.htm) (access data: 19.10.2021) (in Russ.)].
- Филиппов Е.В., Заикина Е.В., Никулина Н.Н. Наличие клинически значимой тревоги и депрессии как новый фактор риска хронических неинфекционных заболеваний? *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(1):28–37. [Filippov Ye.V., Zaikina Ye.V., Nikulina N.N. Clinically significant anxiety and depression as a new risk factor for chronic noncommunicable diseases? *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(1):28–37 (in Russ.)].
- Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Макарова Ю.К. и др. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):252–261. [Yevstifeyeva S.Ye., Shal'nova S.A., Makarova Yu.K. et al. Is the level of anxiety and depression in the population associated with mortality? According to a study by ESSE-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021;20(5):252–261 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3009.
- Batelaan N.M., Seldenrijk A., Bot M. et al. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: Critical review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016;208(3):223–231. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.156554.
- Celano C.M., Millstein R.A., Bedoya C.A. et al. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Am Heart J*. 2015;170(6):1105–1115. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.09.013.
- Emdin C.A., Odotayo A., Wong C.X. et al. Meta-analysis of anxiety as a risk factor for cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2016;118(4):511–519. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.05.041.
- Pérez-Piñar M., Ayerbe L., González E. et al. Anxiety disorders and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2017;41:102–108. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2016.11.004.
- Roest A.M., Martens E.J., de Jonge P., Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(1):38–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.034.
- Tully P.J., Turnbull D.A., Beltrame J. et al. Panic disorder and incident coronary heart disease: A systematic review and meta-regression in 1 131 612 persons and 58 111 cardiac events. *Psychol Med*. 2015;45(14):2909–2920. DOI: 10.1017/S0033291715000963.
- Marik P.E., Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care Med*. 2013;41(6):e93–e94. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318283d124.
- Raison C.L., Capuron L., Miller A.H. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27(1):24–31. DOI: 10.1016/j.it.2005.11.006.
- Park S., Joo Y.H., McIntyre R.S., Kim B. Metabolic syndrome and elevated C-reactive protein levels in elderly patients with newly diagnosed depression. *Psychosomatics*. 2014;55(6):640–649. DOI: 10.1016/j.psych.2013.12.010.
- Chauvet-Gelinier J.C., Bonin B. Stress, anxiety and depression in heart disease patients: A major challenge for cardiac rehabilitation. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;60(1):6–12. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.09.002.
- Chauvet-Gelinier J.C., Trojak B., Vergès-Patois B. et al. Review on depression and coronary heart disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(2):103–110. DOI: 10.1016/j.acvd.2012.12.004.
- Grippe A.J., Johnson A.K. Stress, depression and cardiovascular dysregulation: a review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress*. 2009;12(1):1–21. DOI: 10.1080/10253890802046281.
- Pariante C.M., Lightman S.L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*. 2008;31(9):464–468. DOI: 10.1016/j.tins.2008.06.006.
- Wium-Andersen M.K., Ørsted D.D., Nielsen S.F., Nordestgaard B.G. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73, 131 individuals. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(2):176–184. DOI: 10.1001/2013.jamapsychiatry.102.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Валосемид®

## Спокойствие в каждой капле

• Этилбромизовалерианат • Фенобарбитал • Масло мяты перечной • Масло душицы • Этанол • Очищенная вода



Отпускается без рецепта



Произведено из сырья собственного производства



Благоприятный профиль безопасности

[www.valosemid.ru](http://www.valosemid.ru)

### Успокаивающее и спазмолитическое средство

- Невротические расстройства
- Тревожные состояния
- Раздражительность
- Бессонница
- Чрезмерная возбудимость
- Тахикардия
- Стрессовые ситуации
- Спазмы кишечника

Оказывает двойное действие:  
Седативное + Спазмолитическое

15-20 капель 30-50 мл воды 3 раза в день до еды

Как быстро начинает действовать Валосемид?

При приеме натощак действие препарата наступает в течение нескольких минут, это обусловлено быстрым всасыванием компонентов из желудка.

РЕКЛАМА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

# Кардиомиопатия Такоцубо: клинический случай

Д.Д. Азизова, А.М. Алдабергенова, К.Т. Жумабай, Г.Б. Канафина, Ж.Р. Тургамбаева

НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

## РЕЗЮМЕ

Кардиомиопатия Такоцубо относится к гетерогенной группе заболеваний и является первичным приобретенным стресс-индуцированным синдромом, возникающим вследствие дисфункции апикального и среднего сегментов миокарда на фоне сохранной глобальной сократимости миокарда левого желудочка или гиперкинеза базальных сегментов. Данная кардиомиопатия встречается у 1–2% всех пациентов с симптомами острого коронарного синдрома, преимущественно у лиц женского пола в постменопаузальном периоде, без значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий. Клинические проявления схожи с симптомами инфаркта миокарда, в связи с чем диагностика представляет некоторые трудности. Медикаментозное лечение обычно включает стандартную терапию, используемую при инфаркте миокарда и сердечной недостаточности, так как кардиомиопатия Такоцубо практически в половине случаев осложняется развитием сердечной недостаточности. Длительность терапии составляет от 1 до 4 нед., в течение которых сократительная функция сердца в большинстве случаев полностью восстанавливается. Прогноз чаще благоприятный. В статье приведено клиническое наблюдение за пациенткой с синдромом Такоцубо. Это первый зарегистрированный случай на территории Казахстана. Описана клиническая картина, этапы диагностики и сложности в постановке диагноза.

**Ключевые слова:** кардиомиопатия Такоцубо, дисфункция верхушечных сегментов, транзиторный гипокинез верхушечных сегментов, синдром апикального баллонирования, стресс-индуцированная кардиомиопатия.

**Для цитирования:** Азизова Д.Д., Алдабергенова А.М., Жумабай К.Т. и др. Кардиомиопатия Такоцубо: клинический случай. РМЖ. 2021;9:36–38.

## ABSTRACT

Takotsubo cardiomyopathy: a clinical case

D.D. Azizova, A.M. Aldabergenova, K.T. Zhumabai, G.B. Kanafina, Zh.R. Turgambayeva

Astana Medical University, Nur-Sultan, Kazakhstan

Takotsubo cardiomyopathy belongs to the group of heterogeneous diseases. It is a primary acquired stress-induced syndrome resulting from dysfunction of myocardial mid- and apical segments in the setting of resting global left ventricular contractility or hyperkinesis of the basal segments. This cardiomyopathy occurs in 1–2% of all patients with acute coronary syndrome signs, mainly in postmenopausal women without significant atherosclerotic coronary artery lesions. Clinical manifestations are similar to the myocardial infarction symptoms, and therefore, diagnosis establishment is somewhat complicated. Medical treatment commonly includes standard therapy used for myocardial infarction and heart failure since Takotsubo cardiomyopathy is complicated by the occurrence of heart failure in almost half of cases. Therapy duration is 1 to 4 weeks, during which the contractile function of the heart restores in most cases. The prognosis is commonly favorable. The article presents a clinical case of a female patient with Takotsubo cardiomyopathy. This is the first recorded case on the territory of Kazakhstan. The clinical picture, stages of diagnosis and complications in diagnosis establishment are described.

**Keywords:** Takotsubo cardiomyopathy, apical segmental dysfunction, transient apical hypokinesis, apical ballooning syndrome, stress-induced cardiomyopathy.

**For citation:** Azizova D.D., Aldabergenova A.M., Zhumabai K.T. et al. Takotsubo cardiomyopathy: a clinical case. RMJ. 2021;9:36–38.

## ВВЕДЕНИЕ

Кардиомиопатия Такоцубо («синдром разбитого сердца», стресс-индуцированная кардиомиопатия, синдром апикального баллонирования) — это острый обратимый синдром сердечной недостаточности, которая представляет собой доброкачественное состояние, возникающее из-за дисфункции верхушки и средних сегментов миокарда на фоне относительно сохранной сократимости или гиперкинеза базальных сегментов. Дословно с японского языка «Такоцубо» — «ловушка (горшок) для ловли осьминогов». Такое название связано с типичной формой левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Причины данного состояния до сих пор не ясны, но частыми провоцирующими факторами являются физический и эмоциональный стресс [1].

Синдром Такоцубо диагностируется у 1,0–2,5% всех пациентов, госпитализированных в стационар с симптомами острого коронарного синдрома (ОКС) [2]. В большинстве случаев встречается у женщин в постменопаузальном периоде [3]. Развитие кардиомиопатии Такоцубо имеет сезонную и суточную вариабельность, чаще он возникает в летнее время года и ранние утренние часы [4]. В возрасте 30–32 лет чаще выявляется частичный (апикальный) вариант кардиомиопатии. Клиническими проявлениями данного состояния являются за грудиной боль и/или одышка, что выявляется при ишемической болезни сердца (ИБС), в связи с чем требуется проведение тщательной дифференциальной диагностики. Использование комбинации диагностических методов, таких как электрокардиография (ЭКГ), анализ крови на биомаркеры повреждения миокар-

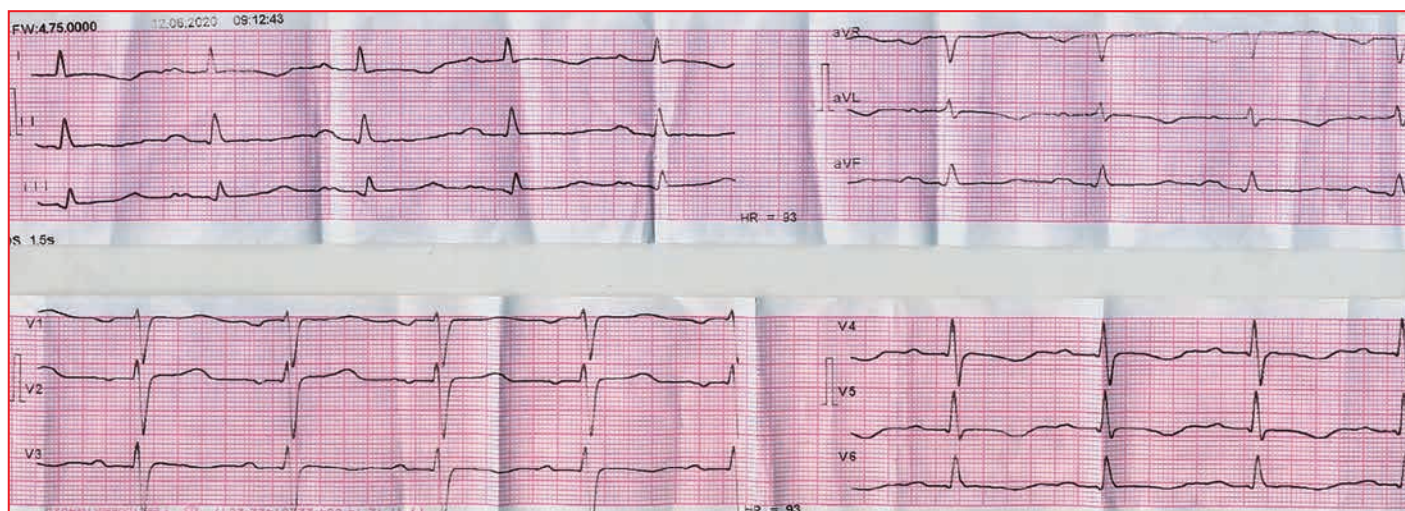


Рис. 1. ЭКГ, зарегистрированная бригадой СМП

да, ЭхоКГ, коронарная ангиография и магнитно-резонансная томография сердца с гадолинием, позволяет повысить точность диагностики этого заболевания [2].

Диагностика синдрома Такоцубо всегда затруднительна, так как клиническая картина острой фазы неотличима от симптомов ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST [5]. Еще одной сложностью для постановки правильного диагноза является редкость данного заболевания в мире, отсутствие клинической настороженности, особенно в Казахстане, о чем свидетельствует отсутствие статистических данных. Однако при выявлении у пациента транзиторного баллоноподобного расширения средней части верхушки сердца, сопровождающегося одновременной гиперкинезией базальных сегментов ЛЖ, и при отсутствии гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий необходимо учитывать и данную кардиомиопатию.

В связи с отсутствием клинических рандомизированных исследований не имеется четких рекомендаций по введению пациентов с синдромом Такоцубо. Таким образом, при лечении данного состояния опираются на клинический опыт и мнение консилиума экспертов. Медикаментозная терапия на начальном этапе лечения кардиомиопатии Такоцубо обычно включает стандартную терапию, используемую при ОКС, в частности назначаются ацетилсалициловая кислота, гепарин натрия, при необходимости морфин и кислородотерапия. С учетом транзиторного характера синдрома Такоцубо, при отсутствии других показаний обычно данные препараты не назначаются на продолжительное время. Длительность лечения в среднем составляет 1–4 нед. У большинства пациентов в течение этого периода наблюдается полное восстановление функции миокарда ЛЖ. По данным литературы [6], прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина в большей степени препятствовал развитию рецидива, чем назначение  $\beta$ -адреноблокаторов.

Пациенты с кардиогенным шоком или после остановки сердца требуют проведения интенсивной терапии. У части пациентов выявляется удлинение интервала QT, что может служить причиной развития злокачественной желудочковой аритмии типа *torsades de pointes*, а также регистрируется атриовентрикулярная блокада разных градаций [5].

Прогноз пациентов с кардиомиопатией Такоцубо в целом благоприятный [7]. Функция миокарда ЛЖ может начать восстанавливаться через несколько дней и полностью восстанавливается в течение 2–4 нед. [8].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная Ч. 1969 г. р. доставлена в городскую многопрофильную больницу № 2 г. Нур-Султан с типичной клиникой ОКС: боли за грудиной давящего характера в покое, длительностью более 1 ч.

Из анамнеза заболевания: в течение нескольких лет страдает артериальной гипертонией, но базисную терапию не принимает. На фоне психоэмоционального напряжения (семейные проблемы) внезапно возникли вышеописанные жалобы, в связи с чем была вызвана скорая медицинская помощь (СМП). Бригадой СМП снята ЭКГ (рис. 1): ритм синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 78 в 1 мин, нормальное положение электрической оси сердца, отрицательные зубцы T в отведениях I, aVL, V<sub>4</sub>–V<sub>6</sub>, сглаживание зубцов T в отведениях II, V<sub>3</sub>, удлинение интервала QT. Диагностирован ОКС без подъема сегмента ST, оказана помощь по соответствующему протоколу, пациентка была доставлена в больницу для проведения коронарографии и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

В приемном покое: при повторной регистрации ЭКГ (рис. 2) выявлено углубление отрицательных зубцов T, сохранение удлинения интервала QT (корректированный QT составил 460 мс). Отмечено повышение уровня высокочувствительного тропонина до 0,57 нг/мл, с нарастанием в динамике до 1,01 нг/мл. Кроме того, определен высокий уровень ProBNP, который составил 1020 нг/мл. С учетом клинических данных, результатов лабораторно-инструментальных методов обследования пациентке был выставлен диагноз инфаркта миокарда без подъема сегмента ST, она была направлена на экстренную коронарографию.

При осмотре: состояние тяжелое, стабильное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки физиологической окраски, умеренной влажности. Индекс массы тела — 29 кг/м<sup>2</sup> (рост 156 см, масса тела 72 кг). В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений — 17 в 1 мин. Тоны

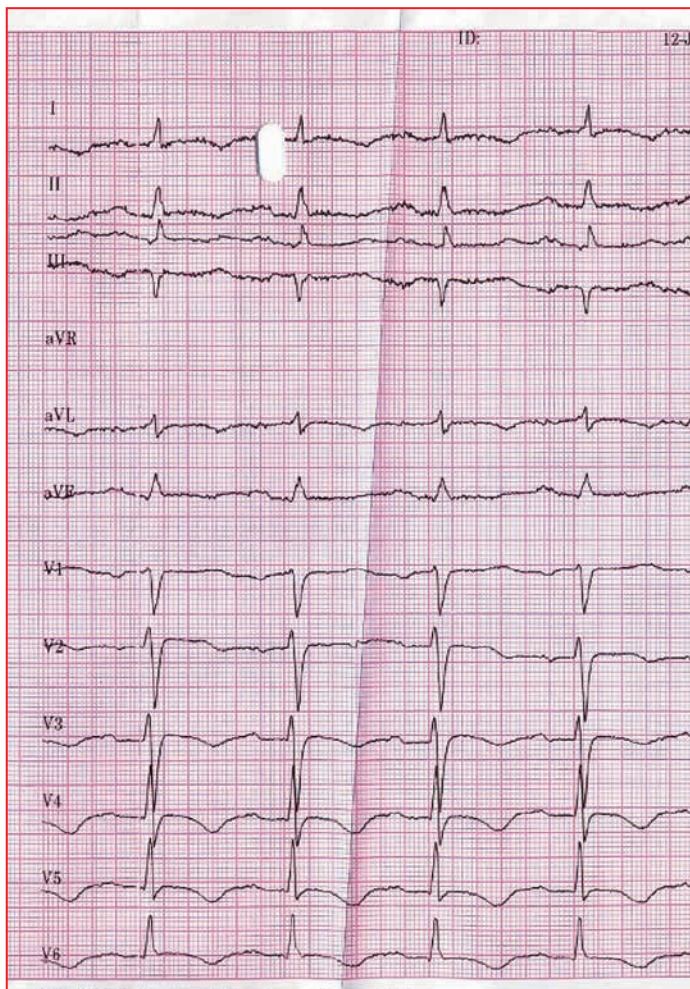


Рис. 2. ЭКГ, зарегистрированная в приемном покое

сердца ритмичные, приглушены. Артериальное давление — 110/80 мм рт. ст., ЧСС — 64 в 1 мин. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах, печень не увеличена. Отеков нет.

Лабораторные данные: в общем анализе крови выявлен незначительный лейкоцитоз ( $10,4 \times 10^9/\text{л}$ ), показатели липидного и гликемического спектра — в пределах нормальных значений.

По данным ЭхоКГ обнаружен выраженный акинез апикального сегмента с распространением на переднебоковой сегмент, не исключена аневризма верхушки сердца. Снижение систолической функции ЛЖ — фракция выброса (ФВ) до 35%.

При коронарографии атеросклеротического поражения коронарных артерий не выявлено.

В динамике отмечено снижение уровня ProBNP до 550 нг/мл. При повторной ЭхоКГ через 2 сут отмечено улучшение систолической функции ЛЖ (ФВ выброса возросла до 42%). Зона акинеза значительно уменьшилась, признаков аневризмы верхушки сердца нет.

Таким образом, с учетом наличия типичной клиники ОКС, развившегося на фоне психоэмоционального стресса, признаков повреждения и дисфункции миокарда ЛЖ, отсутствия атеросклеротического поражения коронарных артерий, а также специфических транзиторных изменений по данным ЭхоКГ предварительно выставленный диагноз инфаркта миокарда без подъема ST был изменен и выставлен диагноз «Кардиомиопатия Такоцубо».

Для постановки данного диагноза были использованы следующие международные диагностические критерии [9]:

1. Транзиторный гипокинез, дискинез или акинез с вовлечением верхушки или без него.
2. Предшествующий этому состоянию психический или травмирующий фактор (необязательно).
3. Отсутствие предшествующей травмы головы, внутричерепного кровоизлияния, гипертрофической кардиомиопатии, феохромоцитомы.
4. Изменения на ЭКГ (элевация, депрессия сегмента ST и/или инверсия зубца T, а также удлинение интервала QTc).
5. Незначительное повышение уровня тропонина и креатинфосфокиназы, а также натрийуретического пептида.
6. Отсутствие обструкции коронарной артерии, ангиографического свидетельства отрыва атеросклеротической бляшки.
7. Отсутствие ранее перенесенного миокардита.
8. Преобладание у женщин в постменопаузальном периоде.

Пациентке была назначена кардиопротективная терапия: ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонист рецепторов альдостерона.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении дифференциальной диагностики ОКС необходимо учитывать вероятность наличия у пациента синдрома Такоцубо. Как в приведенном клиническом наблюдении, так и при инфаркте миокарда пусковым механизмом является стресс, но генез его развития различен. В основе развития кардиомиопатии Такоцубо лежит нейрогенный механизм [5]: в ответ на стресс происходит высвобождение катехоламинов (адреналина и норадреналина), инициированное когнитивными центрами головного мозга путем активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Тем самым происходит нарушение иннервации апикальных, средних сегментов ЛЖ, приводящее к транзиторной систолической дисфункции и обширной зоне акинезии. В основе генеза инфаркта миокарда 2-го типа лежит спазм коронарных сосудов, и, как следствие, развивается недостаточный приток крови к ишемизированному миокарду ЛЖ. Несмотря на различные механизмы развития данных состояний, схожесть клиники и сложность дифференциальной диагностики затрудняют постановку диагноза кардиомиопатии Такоцубо. Малая распространенность, отсутствие крупных рандомизированных исследований обуславливают отсутствие протоколов лечения.

## Литература

1. Ван С.Х., Лианг Дж. Кардиомиопатия Такоцубо: этиология, диагностика и оптимизация лечения. Кардиология. 2015;1(4):8–14. [Wang S.H., Liang J. Takotsubo cardiomyopathy: etiology, diagnosis and treatment optimization. Cardiology. 2015;1(4):8–14 (in Russ.).]
2. Pavlovic K., Miljas A., Sutalo K. Poster Session II, Topic: Chronic Heart Failure. EuroHeartCare. 2015:226.
3. Hilman Z.A., Lukman Z.A., Pradipta A. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review. J Med Life. 2020;13(1):3–7.
4. Kurisu S., Kihara Y. Clinical management of takotsubo cardiomyopathy. Circ J. 2014;78:1559–1566. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0382.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



## STADA и ведущие эксперты обсудили возможности использования антиагрегантов во время и после заболевания COVID-19

В Москве состоялось заседание Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая ацетилсалициловую кислоту (АСК), в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания<sup>1</sup>. Мероприятие прошло с участием ведущих экспертов медицинского сообщества по инициативе фармацевтической компании STADA.

Коронавирусная болезнь — 2019 (COVID-19) стала причиной самой масштабной пандемии XXI века. На 20 ноября 2021 г., по официальным данным, в РФ выявлено 9 294 188 случаев заболевания, 262 843 человека умерли.

Уже имеется достаточно данных о том, что элиминация вируса из организма не означает излечения от заболевания, поскольку последствия инфекции могут сохраняться у пациентов в течение недель и даже месяцев. В связи с масштабом эпидемии врачи будут видеть на приеме таких пациентов все чаще.

COVID-19 характеризуется поражением не только дыхательного тракта, но и серьезными повреждениями сосудов и нарушениями в системе гемостаза, которые могут приводить к развитию артериальных и венозных тромбозов.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и факторами риска их развития (сахарный диабет, артериальная гипертензия, пожилой возраст, ожирение и др.) тяжелее переносят COVID-19, имеют повышенный риск осложнений и смертельного исхода.

Хотя пандемия продолжается уже более полутора лет, современные рекомендации по лечению коронавирусной инфекции не дают врачам ответа на все возможные вопросы в отношении использования у пациентов с ССЗ одной из основных групп лекарственных препаратов — антиагрегантов, и в частности АСК.

Компания STADA, как один из лидеров российского фармацевтического рынка<sup>2</sup>, уделяет большое внимание помощи пациентам с коронавирусной инфекцией и ее последствиями. По инициативе компании и при научной и организационной поддержке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний в октябре 2021 г. состоялось заседание Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая АСК, в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания. В нем приняли участие эксперты различных специальностей (терапия, кардиология и ангиология, лабораторная медицина, гематология, клиническая фармакология, реанимация и интенсивная терапия), имеющие клинический опыт лечения пациентов с COVID-19:

Драпкина О.М., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор НМИЦТ ТПМ, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России;

Бурячковская Л.И., д.б.н., в.н.с., руководитель группы механизмов тромбообразования Института экспериментальной кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии;

Вавилова Т.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики НМИЦ им. В.А. Алмазова, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России;

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии НМИЦ кардиологии;

Ломакин Н.В., д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии с блоком кардиореанимации ЦКБ с поликлиникой управления делами Президента РФ, главный внештатный специалист-кардиолог управления делами Президента РФ;

Мартынов А.И., д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 лечебного факультета с курсом эхокардиографии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент Российского научного медицинского общества терапевтов;

Ройтман Е.В., д.б.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, президент Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии;

Сычев Д.А., д.м.н., профессор, профессор РАН, член-корр. РАН, ректор РМАНПО.

По итогам заседания эксперты пришли к следующим выводам:

1. У пациентов с имеющимися ССЗ, определяющими показания к приему АСК, следует рассмотреть возможность продолжения приема препарата во время коронавирусной инфекции и после перенесенного заболевания. При этом необходимо мотивировать к приему АСК пациентов, которые перенесли инфекцию и по каким-то причинам не получают этот антиагрегант.
2. У пациентов с развившимся ССЗ во время коронавирусной инфекции следует руководствоваться актуальными рекомендациями научных сооб-

<sup>1</sup> Мнение участников Совета экспертов может не совпадать с мнением компании STADA.

<sup>2</sup> Входит в ТОП-10 фармацевтических компаний в РФ по данным продаж за период январь — сентябрь 2021 г. согласно IQVIA databases. Retail, Public, DLO, RLO (excluding food supplements and diagnostic agents), TRD Prices.

шеств (клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (2020); «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы» (2020); «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» (2020)). При этом следует выбирать антитромботические стратегии с учетом повышенного ишемического и тромботического риска, а также межлекарственного взаимодействия. Необходимо рассматривать инфекционный процесс как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений.

3. У стационарных пациентов использование АСК на фоне коронавирусной инфекции способствует сокращению сроков госпитализации и летальности<sup>3</sup>. Может быть рассмотрен вопрос о добавлении АСК к стандартной антикоагулянтной терапии у пациентов низкого риска геморрагических осложнений при отсутствии противопоказаний. Для решения этого вопроса целесообразно использование специальных шкал (например, HAS-BLED).
4. У амбулаторных пациентов, не получающих по той или иной причине антикоагулянты, возможно назначение АСК в минимально возможной дозе 75 мг с целью снижения риска осложнений и неблагоприятных исходов<sup>3</sup>. Необходимо тщательно взвесить соотношение пользы терапии и возможного риска геморрагических осложнений.
5. У пациентов без ССЗ, перенесших коронавирусную инфекцию и не получающих АСК, следует пересмотреть основания к назначению препарата, принимая во внимание факт перенесенного инфекционного заболевания как дополнительный фактор

сердечно-сосудистого риска<sup>3</sup>. Для расчета глобального сердечно-сосудистого риска в этом случае рекомендовано пользоваться альтернативными сердечно-сосудистыми шкалами, учитывающими протромботический и провоспалительный статус пациента (например, Reynolds Score. <http://www.reynoldsriskscore.org/>).

Был обсужден вопрос совместного применения АСК и антикоагулянтов. С целью снижения риска кровотечений рекомендовано использование минимально возможной дозы АСК (75 мг) и применение ингибиторов протонной помпы.

Повреждение вирусом кишечника может привести к нарушению всасывания лекарственных препаратов. Эксперты сошлись во мнении, что по возможности следует отдавать предпочтение препаратам, всасывающимся преимущественно в желудке, например АСК без кишечнорастворимой оболочки.

Основным результатом Совета экспертов стала резолюция, отражающая общий взгляд научного сообщества на возможность более широкого применения препаратов АСК у пациентов с коронавирусной инфекцией.

**Материал подготовлен при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA).**

Полный текст резолюции опубликован в журнале «Терапия» [Резолюция Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая ацетилсалициловую кислоту, в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания. Терапия. 2021;9:113–124. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.20219.113-124>].  
Использованы материалы официального интернет-ресурса для информирования населения по вопросам коронавируса (COVID-19) «Стопкоронавирус.рф» [<https://xn--80aesfpebagmfbcl0a.xn--p1ai/information/>, ссылка действительна на 20.11.2021].

<sup>3</sup> Не является показанием для назначения лекарственных препаратов АСК в РФ.

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Бабанов С.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Гладышев Д.В.**, д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

**Древаль А.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Дутов В.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Ефремов Е.А.**, д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

**Заплатников А.Л.**, д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Иванов С.А.**, д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

**Карпов Ю.А.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

**Кириенко А.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Куташов В.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

**Лещенко И.В.**, д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

**Логотова Л.С.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

**Маркова Т.П.**, д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

**Минушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

**Олисова О.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Пирадов М.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

**Свиштукин В.М.**, д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Федоскова Т.Г.**, д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

**Чичасова Н.В.**, д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Яковлев С.В.**, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Аведисова А.С.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

**Анциферов М.Б.**, д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

**Арутюнов Г.П.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Барбараш О.Л.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

**Бельская Г.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Гепле Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Игнатова Г.Л.**, д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Колобухина Л.В.**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

**Козлов Р.С.**, д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Кривобородов Г.Г.**, д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Парфенов А.И.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

**Туровский А.Б.**, д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

**Фриго Н.В.**, д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

**Хасанов Р.Ш.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

**Шляпников С.А.**, д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

**Шостак Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

*В Новый год  
возьмите самое лучшее.*

*Ваш*

**www.rmj.ru**



Реклама

Сохраняйте надежду, любовь и счастье  
в закладке «Жизнь» после регистрации  
в наступающем 2022 году!