

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ИЗУЧЕНИЕ. ВНЕДРЕНИЕ. ПРАКТИКА.



KARDIOLOGIA

**СТАТИН-АССОЦИИРОВАННЫЕ
МЫШЕЧНЫЕ СИМПТОМЫ**

**ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ
ЛИПИДСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

**ДВОЙНАЯ
АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ
ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С ОКС ПОСЛЕ ЧКВ**

**ФАКТОРЫ РИСКА
РАЗВИТИЯ ФП У БОЛЬНЫХ АГ
С СОХРАНЕННОЙ ФВ ЛЖ**

**СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ:
ПРИМЕНЕНИЕ ЭЗЕТЕМИБА
У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО
И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО С-С РИСКА,
НЕ ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВЫХ
ЗНАЧЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ЛИПИДНОГО ОБМЕНА**

**УЛУЧШЕНИЕ ПРОГНОЗА
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОКС:
РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ PCSK9**

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ:
ГИБРИДНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ
ЛЕЧЕНИЕ АНЕВРИЗМЫ
ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ
В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ
«SHAGGY AORTA»**

55'2019

Том 59

Один из основных препаратов для лечения ХСН согласно национальным рекомендациям¹

Превосходит иАПФ* в снижении риска смерти и госпитализации^{2, 3}

Повышает фракцию выброса ЛЖ^{4, 5}

для пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ

Юпердио® – основа жизнеспасующей терапии пациентов с ХСН¹



Оптимальный результат на целевой дозе 200 мг 2 р/сутки⁶

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРДИО®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Вальсартан + сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг. РУ № ПП-003532. **Показания к применению.** Хроническая сердечная недостаточность (II–IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяется в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и дозы.** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юпердио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. **Рекомендуемая начальная доза** препарата Юпердио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юпердио следует увеличивать в два раза каждые 2–4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. У пациентов, не получавших ранее терапии ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юпердио следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3–4 недели). **Применение** препарата Юпердио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. **Пожилые пациенты:** у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. **Препарат Юпердио не рекомендуется** для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Нарушение функции почек:** у пациентов с нарушениями функции почек легкой (рСКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. **Нарушение функции печени:** у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд – Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд – Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юпердио не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд – Пью). **Способ применения:** внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.** **Повышенная чувствительность** к сакубитрилу или к вальсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. **Одновременное применение** с иАПФ, а также период 36 часов после отмены иАПФ. **Наличие ангионевротического отека** в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II. **Наследственный ангионевротический отек.** **Одновременное применение** с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). **Нарушение функции печени** тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд – Пью), билирубин щирроз и холестаз. **Особые указания.** **Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):** препарат Юпердио не следует применять одновременно с другими иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. **Применение** препарата Юпердио возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема иАПФ. **Применение иАПФ** возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юпердио. **При развитии артериальной гипотензии** следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юпердио следует уменьшить или препарат следует на время отменить. **Окончательная отмена** препарата обычно не требуется. **Перед началом** применения препарата Юпердио следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. **В случае** клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юпердио. **При применении** препарата Юпердио у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. **Гиперкалиемия:** препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юпердио следует применять с осторожностью. **В случае** возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. **Рекомендуется** регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотальдостеронизм или диета с высоким содержанием калия. **Ангионевротический отек:** при развитии ангионевротического отека препарат Юпердио следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. **Повторно** назначать препарат Юпердио не следует. **Применение** препарата у пациентов с ангионевротическим отеком не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т. к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. **У пациентов** с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II анализе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. **Пациенты** нетренированной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. **У пациентов** со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролировать функцию почек. **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. **Следует** информировать пациентов с сопряженным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Полочное действие:** очень часто (≥ 10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. **Часто (1–9%):** кашель, головкружение, почечная недостаточность, диарея, гипотальемия, повышенная утомляемость, головная боль, обмороч, тошнота, астения, ортостатическая гипотензия, головокружение. **Нечасто (0,1–1%):** ангионевротический отек, постарительное головокружение. **Частота неизвестна – гиперчувствительность** (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилаксию). **Взаимодействие.** **Одновременное применение** противопоказано: противопоказано одновременное применение препарата Юпердио с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и не рекомендовано у других пациентов). Препарат Юпердио не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибиторами АПФ. **Терапию** ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юпердио. **Одновременное применение** не рекомендовано: АРА, одновременное применение препарата с алискиреном противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). **Следует** соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юпердио со статинами, сиднефнилом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты мигренокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или с заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т. ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами ОАТР1В1, ОАТР1В3, АТЗ (например, ривалтицином, циклоспорином) или МРР2 (например, ритонавиром). **За** более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юпердио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг. ООО «Новartis Фарма». **PARADIGM-HF** – международное рандомизированное двойное слепое сравнительно-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем, медиана наблюдения 27 месяцев, пациенты с ХСН с ФВЛЖ <40%; n = 8442. **ХСН** – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. * В качестве иАПФ использовались эналаприл.

1. Клинические рекомендации ОССН – РК0 – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология, 2018;58(56). DOI: 10. 18087 / cardio. 2475. 2. McMurray J.V., et al. N Engl J Med 2014; 371:993–1004;16:817–25. 3. Packer M, et al. Circulation 2015;131:54–61. 4. Altmuehl A, et al. Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(6):108–113. 5. Pandey A, et al. Can J Cardiol. 2017; 33(Suppl):161–162. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Юпердио®.

ООО «Новartis Фарма»,
125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3;
тел.: (495) 967 12 70; факс: (495) 967 12 68, www.novartis.ru

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

55'2019

MONTHLY JOURNAL

Том 59

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал, основанный в 1961 году. Учредитель – Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
Web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы:
Лякишев А. А., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:
Кочеткова И. Л.
тел.: +7 495 7652428
E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440
Для предприятий и организаций – 71441

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Розенштраух Л. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Задонченко В. С. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Ардашев А. В. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Аронов Д. М. (Москва)	Карпов Ю. А. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Бойцов С. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Васюк Ю. А. (Москва)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Галевич А. С. (Казань)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гарганеева А. А. (Томск)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Явелов И. С. (Москва)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Оганов Р. Г. (Москва)	Albert Waldo (США)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Грацианский Н. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Гуревич М. А. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	C. Michael Valentine (США)
Деев А. Д. (Москва)	Першуков И. В. (Воронеж)	Samuel Lévy (Франция)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Погосова Н. В. (Москва)	
Драпкина О. М. (Москва)	Покровский А. В. (Москва)	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Савина Н. М. (Москва)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Карпов Р. С. (Томск)	Терещенко С. Н. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Чазов Е. И. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Шалаев С. В. (Тюмень)
Джусупов А. К. (Казахстан)	Попович М. И. (Молдавия)	

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 29.05.2019. Тираж 17 500 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

55'2019

vol. 59

The journal "KARDIOLOGIJA" provides information and publishing support the Ministry of Health,
Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal "KARDIOLOGIJA"
founded in 1961 year Scientific
peer-reviewed medical journal

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications of the
Supreme Examination Board
The journal "KARDIOLOGIJA"

is cited and indexed: Web of Science и Scopus

Founder of the magazine

Regional Public Organization
promotion of scientific
and medical literature "Cardiomag"

Mass media registration certificate:
ПИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

EDITORIAL OFFICE

121087, Russia, Moscow,
Beregovoy proezd, 5-2-215,
tel.: +7 495 7652428
(mob.) +7 926 2038202

E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
Web-сайт: lib.ossn.ru

Head of the Editorial office: Kruglova I. M.

Scientific editors:

Laykischev A. A., Savina N. M., Yavelov I. S.

PUBLISHER

Russian Heart Failure Society
Managing Editor: Chaikovskiy M. E.

Address for correspondence:

121087, Russia, Moscow,
Beregovoy proezd, 5-2-215,

Catalog PRESSA ROSSII:

71440 – Personal, 71441 – Corporate

Editor in Chief of journal – Belenkov Yu. N. (Moscow)

Deputy Editor – Arutyunov G. P. (Moscow)

Deputy Editor – Mareev V. Yu. (Moscow)

Deputy Editor – Sidorenko B. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Liakishev A. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Rylova A. K. (Moscow)

EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)

Alekhin M. N. (Moscow)

Anker Stefan (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S. P. (Moscow)

Gratsiansky N. A. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zateyschikov D. A. (Moscow)

Kapelko V. I. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Koziolova N. A. (Perm)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. J. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Paleev N. R. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Pogosova N. V. (Moscow)

Pokrovsky A. V. (Moscow)

Rozenshtaukh L. V. (Moscow)

Sokolov E. I. (Moscow)

Seferovich Petar (Serbia)

Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)

Filippatos Gerasimos (Greece)

Fomin I. V. (N-Novgorod)

Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)

Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)

Yavelov I. S. (Moscow)

Albert Waldo (USA)

Cappato Riccardo (Italy)

ČEŠKA Richard (Czech Republic)

Ma Chang-Sheng (China)

C. Michael Valentine (USA)

Samuel Lévy (French)

EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)

Azizov V. A. (Azerbaijan)

Atkov O. Yu. (Moscow)

Belov Y. V. (Moscow)

Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX): Impact-factor (RCI-2013) 0,883

Complete versions of all issues are published: www.elibrary.ru

The opinion expressed in the Russian Heart Journal are those of the authors, and do not necessary reflect those of the Russian Heart Failure Society or Editorial Board.

Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising.

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year

Circulation – 17 500 copies

Reprint is possible only with permission of publishing house

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

ОБЗОРЫ

Дядык А. И., Куглер Т. Е., Зборовский С. Р., Сулиман Ю. В.

Статин-ассоциированные мышечные симптомы: эпидемиология, факторы риска, механизмы развития и лечебная тактика

Зыков М. В.

Проблема безопасности липидснижающей терапии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Коротаева Е. С., Королева Л. Ю., Ковалева Г. В.,
Кузьменко Е. А., Носов В. П.

Двойная антитромбоцитарная терапия у пациентов с ОКС после чрескожного коронарного вмешательства: индивидуальная эффективность и геморрагическая безопасность блокаторов P2Y12 тикагрелора и клопидогрела в реальной клинической практике

Тлегенова Ж. Ш., Жолдин Б. К.,
Кудайбердиева Г. З., Абдрахманов А. С.

Факторы риска развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией с сохраненной систолической функцией левого желудочка

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Кобалава Ж. Д., Гуревич В. С. (председатели), Галявич А. С.,
Каминный А. И., Кашталап В. В., Мареев В. Ю.,
Сусеков А. В., Шапошник И. И. (участники)

Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов

Ахмеджанов Н. М., Везикова Н. Н., Воевода М. И.,
Галявич А. С., Гуревич В. С., Дупляков Д. В.,
Ежов М. В., Карпов Ю. А., Кашталап В. В.,
Коновалов Г. А., Смоленская О. Г., Яковлев А. Н.

Улучшение прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: роль ингибиторов PCSK9. Резолюция Национального научного совета экспертов

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Панфилов Д. С., Козлов Б. Н., Саушкин В. В., Шипулин В. М.

Гибридное хирургическое лечение аневризмы восходящей аорты в сочетании с синдромом «shaggy aorta»

Contents

REVIEWS

4 Dyadyk A. I., Kugler T. E., Zborowsky S. R., Suliman Yu. V.

Statin-associated muscle symptoms: epidemiology, risk factors, mechanisms and treatment

13 Zykov M. V.

The problem of safety of lipid-lowering therapy

ORIGINAL ARTICLES

27 Korotaeva E. S., Koroleva L. Yu., Kovaleva G. V.,
Kuzmenko E. A., Nosov V. P.

Double antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: individual efficacy and hemorrhagic safety of P2Y12 blockers of ticagrelor and clopidogrel in actual clinical practice

37 Tlegenova Zh. Sh., Zholdin B. K.,
Kudaiberdieva G. Z., Abdrakhmanov A. S.

Factors associated with atrial fibrillation in patients with hypertension and preserved left ventricle systolic function

EXPERT ADVICE

47 Kobalava J. D., Gurevich V. S. (chairmen), Galyavich A. S.,
Kaminnyi A. I., Kashtalap V. V., Mareev V. Yu.,
Susekov A. V., Shaposhnik I. I. (participants)

Possibilities of clinical use of ezetimibe Otrio (JSC "AKRIKHIN", Russia) in patients with high and very high cardiovascular risk who have not reached the target values of lipid metabolism. Conclusion of the Board of experts

58 Akhmedzhanov N. M., Vezikova N. N., Voevoda M. I.,
Galyavich A. S., Gurevich V. S., Duplyakov D. V.,
Ezhov M. V., Karpov Yu. A., Kashtalap V. V.,
Konovalov G. A., Smolenskaya O. G., Yakovlev A. N.

Improvement of outcomes in patients with recent acute coronary syndrome: the place of PCSK9 inhibitors. The Resolution of National Advisory Board

CASE REPORT

65 Panfilov D. S., Kozlov B. N., Saushkin V. V., Shipulin V. M.

Hybrid treatment of the ascending aortic aneurysm and "shaggy aorta" syndrome

Дядык А. И., Куглер Т. Е., Зборовский С. Р., Сулиман Ю. В.
 «ДонНМУ им. М. Горького» МЗ Украины, 83003, Украина, Донецк, пр-кт Ильича, д. 16

СТАТИН-АССОЦИИРОВАННЫЕ МЫШЕЧНЫЕ СИМПТОМЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА

Ключевые слова: статины, миопатия, миалгия, миозит, рабдомиолиз, креатинкиназа, липиды, холестерин, побочные эффекты
 Ссылка для цитирования: Дядык А. И., Куглер Т. Е., Зборовский С. Р., Сулиман Ю. В. Статин-ассоциированные мышечные симптомы: эпидемиология, факторы риска, механизмы развития и лечебная тактика. Кардиология. 2019;59(5S):4–12

РЕЗЮМЕ

В связи с широкомасштабным применением статинов активно обсуждается риск развития нежелательных лекарственных реакций при проведении липидснижающей терапии, среди которых ведущее место занимают мышечные симптомы. В данном обзоре рассматриваются клинические аспекты статин-ассоциированных мышечных симптомов, знание которых важно для практикующего врача. Описаны предполагаемые механизмы их развития, факторы риска, клинические проявления, лечебная тактика и профилактика. Знание побочных эффектов статинов позволяет своевременно диагностировать и, по возможности, устранить их, что имеет решающее значение для проведения липидснижающей терапии пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выявление статин-ассоциированных мышечных симптомов требует изменения (снижения дозировок, использования другого статина или альтернативных липидснижающих препаратов) или прекращения терапии.

Dyadyk A. I., Kugler T. E., Zborowsky S. R., Suliman Yu. V.

M. Gorky Donetsk National Medical University of the Ukraine Ministry of Health Care, Prospekt Iljicha 16, Donetsk 83003, Ukraine

STATIN-ASSOCIATED MUSCLE SYMPTOMS: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, MECHANISMS AND TREATMENT

Keywords: statins, myopathy, myalgia, myositis, rhabdomyolysis, creatine kinase, lipids, cholesterol, side effects

For citation: Dyadyk A. I., Kugler T. E., Zborowsky S. R., Suliman Yu. V.

Statin-associated muscle symptoms: epidemiology, risk factors, mechanisms and treatment. Kardiologija. 2019;59(5S):4–12

SUMMARY

Statins are widely prescribed and the risk of adverse drug reactions of lipid-lowering therapy is actively discussed, including muscle symptoms. This review synthesizes the knowledge about the clinical aspects of statin-associated muscle symptoms, which is important for the practitioner. Potential mechanisms of their development, risk factors, clinical manifestations, treatment and prevention are described. Timely detection the side effects of statins makes it possible to diagnose and eliminate, which is crucial for conducting lipid-lowering therapy for patients with atherosclerotic cardiovascular diseases. Management of statin-associated muscle symptoms requires altering (reduced dosages, use of another statin or alternative lipid-lowering drugs) or discontinuing the statin treatment.

Information about the corresponding author:

Kugler T. E., e-mail: kugler2@mail.ru

«Памяти нашего учителя Александра Ивановича Дядыка».

Атеросклеротические ССЗ остаются одной из главных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Статины являются широко применяемым классом препаратов в целях снижения кардиоваскулярного риска [1–3]. В национальных рекомендациях различных стран (в том числе российских), посвященных липидснижающей терапии, ведущее место отводится статинам [4–10]. В последние годы был расширен список показаний к назначению статинов в целях первичной и вторичной профилактики. В то же время продолжаются дебаты

относительно их эффективности (прежде всего при первичной профилактике ССЗ) и безопасности, что наглядно отражают многочисленные публикации в авторитетных медицинских журналах [11–15].

Статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС) или статин-индуцированная миопатия занимают ведущее место среди побочных эффектов статиновой терапии [16–23]. Непереносимость статинов с различной частотой регистрируется в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), однако их выводы не всегда

однозначны, и при трактовке заключения следует обращать внимание на дизайн исследования и статистические методы, которые применялись. Как известно, большой проблемой доказательной медицины на сегодняшний день является конфликт интересов и финансовая заинтересованность стороны, являющейся спонсором исследования. Мета-анализ Cochrane Laboratory (2017) констатировал значимые различия в частоте положительных результатов коммерческих и некоммерческих исследований [24].

Цель данного обзора – ответить на вопросы, с которыми часто сталкивается практикующий врач: всегда ли мышечная боль у пациента, принимающего статины, является побочным эффектом терапии или следует искать другую причину? Следует прекращать или модифицировать липидснижающую терапию?

Определение САМС

Унифицированная терминология САМС/статин-индуцированной миопатии отсутствует. Эксперты ACC/АНА/NHLBI (Американский колледж кардиологии, Американская ассоциация сердца, Национальный институт сердца, легких, крови США); National Lipid Association (Национальная липидная ассоциация США); Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) дают разные определения миопатии, миалгии, миозита и рабдомиолиза. С нашей точки зрения, наиболее приемлемой является классификация EAS (Европейское общество атеросклероза) [20], в которой представлены мышечные симптомы в комбинации с уровнями креатинкиназы (КК) (табл. 1).

Эксперты National Lipid Association Muscle Safety Expert Panel в понятие САМС включают [25]: 1) «миалгию» (мышечную боль); 2) «миопатию» (мышечную слабость); 3) «миозит» (мышечное воспаление, устанавливаемое на основании прижизненного морфологического исследования мышечной ткани и/или по данным магнитно-резонансной томографии); 4) «мионекроз» (мышечное повреждение, диагностированное на основании значительного повышения уровня КК сыворотки); 5) «рабдомиолиз» с миоглобулинурией и/или острым повреждением почек с повышением уровня креатинина сыворотки. Повышенные уровни КК классифицируются как: легкая степень (>3 ВГН), умеренная (≥10 ВГН) и тяжелая (≥50 ВГН). Также выделяют статин-ассоциированную аутоиммунную миопатию – редкое осложнение, сопровождающееся прогрессирующей миопатией даже после отмены препарата.

Эпидемиология САМС

Сомнения в безопасности статинов возникли в 2001 году, когда церивастатин был отозван с рынка (52 летальных случая от рабдомиолиза), хотя при мета-анализе клинических исследований церивастатина рабдомиолиз не наблюдался [20, 26].

Частота развития САМС широко варьирует, составляя 7–29% по данным регистров и наблюдательных исследований [19–21]. Так, в ретроспективном исследовании PRIMO (Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients), включавшем 7924 пациента, мышечные симптомы наблюдались у 10,5% пациентов, получавших не менее 3-х месяцев флувастатин 80 мг, аторвастатин 40–80 мг, правастатин 40 мг или симвастатин 40–80 мг в сутки [27]. С. Buettner

Таблица 1. Определение САМС, предложенное EAS, адаптировано из E. Stroes et al. [20]

Симптомы	Биомаркеры	Комментарии
Мышечные симптомы	Нормальная КК	Часто обозначается как «миалгия». Может быть статин-индуцированной, однако причинно-следственные связи четко не определены, учитывая отсутствие доказательств увеличения частоты САМС в РКИ.
Мышечные симптомы	КК>ВГН<4 ВГН; КК>4<10 ВГН	Незначительное повышение КК при наличии мышечных симптомов, обычно связанное с увеличением физической нагрузки или двигательной активности, но также может быть проявлением САМС. Ассоциируется с повышенным риском более серьезных заболеваний мышц.
Мышечные симптомы	КК>10 ВГН	Часто обозначается как «миозит» или «миопатия» (даже при отсутствии морфологических доказательств или клинически выраженной мышечной слабости). Слепые плацебо-контролируемые исследования указывают на частоту около 1 случая на 10000 человек в год. Мышечная боль обычно локализуется в проксимальных отделах конечностей. Также может наблюдаться генерализованная мышечная слабость.
Мышечные симптомы	КК>40 ВГН	Рассматривается как «рабдомиолиз» при развитии почечной недостаточности или миоглобулинурии.
Отсутствие симптомов	КК>ВГН<4 ВГН	Повышение КК (случайно выявленное) может быть проявлением САМС или обусловлено физической нагрузкой. Следует проверить функцию щитовидной железы.
Отсутствие симптомов	КК>4 ВГН	Небольшое повышение КК, выявленное в РКИ при исследовании КК в динамике. Клиническое значение не установлено. ВГН – верхняя граница нормы.

с соавт. провели поперечное исследование 3 580 пациентов в возрасте старше 40 лет. Из тех, кто принимал статины, 22% сообщили о наличии мышечно-скелетной боли за последние 30 дней по сравнению с 16,7% пациентов, не получавших статины [28]. При интернет-опросе пациентов, принимавших статины, 60% сообщили о наличии у них САМС и 62% прекратили терапию из-за возникших побочных эффектов [29].

По данным РКИ, частота САМС значительно меньше, чем в наблюдательных исследованиях, что можно объяснить наличием критериев исключения, включающих пожилой возраст, наличие коморбидности, возможное взаимодействие статинов с другими лекарственными препаратами, наличие предшествующих мышечных симптомов, нарушение функции почек и печени. РКИ исключают до 30% участников предшествующего рандомизации вводного периода с назначением активного препарата.

Возможные механизмы, с помощью которых побочные эффекты могут быть сведены к минимуму в клинических исследованиях, включают также недостаточное выявление и выборочное сообщение о неблагоприятных лекарственных реакциях [17]. Другая причина заключается в том, что эти исследования были спланированы для оценки эффективности статинов, а не регистрации их побочных эффектов. Среди 42 проведенных РКИ только 4 сообщили об уровне КК включенных пациентов, и только исследование STOMP (The Effect of Statins on Muscle Performance) использовало анкетирование для выявления мышечных симптомов, изучения влияния статинов на мышечную силу и толерантность к физической нагрузке с учетом уровня КК [18, 30]. В исследовании STOMP отмечено существенное увеличение средних уровней КК в группе аторвастатина: $20,8 \pm 141,1$ ЕД/л ($p < 0,001$). Миалгии зарегистрированы в 9,4% случаев в группе больных, получавших аторвастатин (80 мг/сутки) и в 4,6% – в группе плацебо ($p=0,05$). Группы не различались по толерантности к физической нагрузке и мышечной силе. К ограничению результатов исследования STOMP следует отнести кратковременность наблюдения – 6 месяцев и достаточно молодой средний возраст лиц, участвующих в исследовании – 44 года [18].

Повышенный риск миопатии, связанный со статинами, сообщаемый группой исследователей по лечению гиперхолестеринемии – Cholesterol Treatment Trialists (СТТ), составляет 0,5 на 1 000 пациентов в течение 5 лет, то есть число больных в группе исследования, которых необходимо лечить статинами, чтобы у 1 пациента развилась миопатия (number needed to harm – NNH) составляет 2000 [14]. Однако дополнительный анализ базы данных National Health and Nutrition Examination Survey показывает, что частота миалгии у пациентов, принимающих статины, на 50% выше, чем в популя-

ции. В абсолютном выражении это увеличение частоты возникновения мышечной боли в 100 раз больше, чем в клинических исследованиях – 53/1000 пациентов, или $NNH=19$ [28]. Все РКИ, включенные в мета-анализ СТТ, финансировались производителем изучаемого статина.

Большинство РКИ акцентируют внимание на низкой частоте рабдомиолиза как на наиболее редкой форме САМС (средняя частота 0,44 случая на 10000 пациентов-лет), а не на миалгии, слабости или других мышечных симптомах [31]. Так, наличие САМС в ряде РКИ констатируется при значениях КК ≥ 10 ВГН. Однако развитие мышечной симптоматики при приеме статинов часто наблюдается не только при более низких, но даже при нормальных значениях КК. Более того, морфологические изменения в мышцах могут выявляться и при отсутствии мышечных симптомов [32–34].

Более высокая частота непереносимости статинов в наблюдательных исследованиях в определенной мере может быть объяснена «ноцебо» (от лат. placebo) эффектом, то есть ощущением миалгий, не обусловленных статиновой токсичностью. Этот термин используется как противоположность широко известному термину «плацебо» и имеет психофизиологическую природу [20, 34, 35]. А. Gupta с соавт. сравнили частоту побочных эффектов в заслепленной фазе исследования ASCOT-LLA (Lipid-Lowering Arm of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) и открытой продленной фазе, когда пациенты и врачи были информированы о приеме статинов. Обнаружено, что в заслепленной фазе (медиана наблюдения 3,3 года) частота мышечных побочных эффектов в группе пациентов, принимавших аторвастатин 10 мг/сутки ($n=5101$) и в группе плацебо ($n=5079$) не отличалась: 298 (2,03% в год) против 283 (2,00% в год); отношение шансов (ОШ) 1,03 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,88–1,21]; $p=0,72$. Напротив, в открытой фазе исследования (медиана наблюдения 2,3 года) мышечные нежелательные явления чаще регистрировались у пациентов, получавших аторвастатин ($n=6490$), по сравнению с пациентами без терапии статинами ($n=3490$): 161 (1,26% в год) против 124 (1% в год); ОШ 1,41 (95% ДИ 1,1–1,79), $p=0,006$. Авторы публикации различие в частоте САМС объясняют «ноцебо» эффектом и считают, что большинство побочных эффектов, связанных с приемом статинов, не имеют причинно-следственного отношения к использованию этих препаратов [36]. По мнению J. Pedro-Botet и J. Rubies-Prat (комментарии к результатам приведенного анализа), «ноцебо» эффект наблюдается часто и далеко не всегда устанавливается, в связи с чем о нем должны быть информированы как врачи, так и больные [37]. Исследование ASCOT-LLA проводилось при финансовой поддержке



Результат, способный вдохновлять



Гепатопротектор
с видимым эффектом
через 7 дней терапии¹⁻²

- Снижение биохимических показателей крови*¹
- Улучшение самочувствия¹⁻²

На правах рекламы

Гептрал, МНН: Адemetионин. **Регистрационный номер:** ЛП-004269. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 500 мг. **Показания к применению:** Внутрпеченочный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях: жировая дистрофия печени, хронический гепатит, токсическое поражение печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики; противогрибковые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), хронический бескаменный холецистит, холангит, цирроз печени, энцефалопатия, в т. ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.); внутрпеченочный холестаз у беременных; симптомы депрессии. **Противопоказания:** Генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гемоцистинурию и/или гиперомоцистеинемию (например, дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма цианокобаламина); гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; возраст до 18 лет (опыт медицинского применения у детей ограничен). **С осторожностью:** Биполярные расстройства; беременность (I триместр) и период грудного вскармливания; одновременный прием с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также препаратами растительного происхождения и препаратами, содержащими триптофан; пожилой возраст; почечная недостаточность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** В клинических исследованиях было показано, что применение адemetионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептрал® у беременных в I и II триместрах, а также в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, между приемами пищи. Таблетки препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. В случае если таблетки имеют цвет, отличный от белого до светлого-желтого цвета (вследствие негерметичности алюминиевой фольги), препарат Гептрал® использовать не рекомендуется. **Начальная терапия:** рекомендуемая доза составляет 10–25 мг/кг/сут внутрь. **Депрессия:** обычная начальная доза составляет 500–800 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Внутрипеченочный холестаз:** обычная начальная доза составляет 500–800 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Поддерживающая терапия:** 500 или 800–1600 мг/сут. Длительность терапии определяется врачом. Терапия препаратом Гептрал® может быть начата с внутривенного или внутримышечного введения с последующим применением препарата Гептрал® в виде таблеток или сразу с применением препарата Гептрал® в виде таблеток. **Побочное действие:** Бессонница; тревога; головная боль; боль в животе; тошнота; диарея; кожный зуд. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:** В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адemetионин и кломипрамин. **Особые указания:** Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать препарат перед сном. При применении препарата Гептрал® пациентами с циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим систематический контроль содержания азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. Не рекомендуется применять адemetионин пациентам с биполярными расстройствами. Есть сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию у пациентов, принимавших адemetионин. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** У некоторых пациентов при приеме препарата Гептрал® может возникнуть головокружение. Не рекомендуется управлять транспортом и работать с механизмами во время приема препарата Гептрал® до тех пор, пока пациенты не будут уверены, что терапия не влияет на способность заниматься подобной деятельностью. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** По рецепту.

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 26.05.2017 на основании ИМП от 28.04.2017.

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., д. 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис». Тел. (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru RUHEP180324 ОТ 31.01.2018

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

компании Pfizer, то есть следует констатировать наличие конфликта интересов.

Патогенез САМС

Патогенез САМС недостаточно изучен. Активно обсуждается роль снижения уровней кофермента убинона (CoQ10) в мышечной ткани и дефицита витамина D в развитии САМС [18, 23]. G. D. Vladutiu с соавт. установили снижение CoQ10 у больных с миопатией в 3–4 раза по сравнению с нормой [38]. Подобные результаты получены в ряде других исследований. На основании этих данных предполагается, что в патогенезе САМС играет роль снижение активности дыхательных цепей митохондрий, а следовательно, нарушение энергетической продукции и мышечной деградации белка [16]. Однако в других исследованиях не установлено снижения уровней CoQ10 у пациентов, получающих статины, а его применение не улучшало переносимость статинов и не влияло на выраженность миалгии [23].

Вариабельность фармакологического ответа при применении статинов зависит от полиморфизма генов, продукты которых ответственны за процессы фармакокинетики и фармакодинамики. Предполагается наличие двух ведущих механизмов: один из них – фармакогенетический, характеризующийся нарушением абсорбции, метаболизма, транспорта и выведения статинов, что приводит к увеличению их плазменных концентраций и уровней в мышцах; другой характеризуется мутациями, ведущими к нарушению митохондриальных функций. В ряде исследований показана связь полиморфизма гена SLCO1B1 с фармакокинетикой статинов [33, 39].

Экспертами Европейского научного фонда рекомендовано определение генотипов по аллельному варианту SLCO1B1 для всех пациентов, которым планируется назначение статинов. У носителей этих аллельных вариантов отмечается высокий риск развития САМС вплоть до рабдомиолиза и статин-ассоциированной аутоиммунной миопатии [23, 32, 40]. В будущем возможно широкое внедрение генетического тестирования (генотипирование гена SLCO1B1), что позволит обеспечить оценку риска, связанного с терапией статинами [23]. Однако на данный момент мы не располагаем достаточной информацией для того, чтобы рекомендовать использовать эпигенетические и фармакогенетические методы диагностики вне контекста клинических исследований.

Отдельного обсуждения заслуживает патофизиология статин-ассоциированной аутоиммунной миопатии, являющейся редким, но тяжелым и прогностически неблагоприятным вариантом САМС. Обычно она развивается через несколько месяцев или лет после начала терапии статинами [23]. Предполагается, что статин-индуцированная повышенная экспрессия ГМГ-КоА-редуктазы у гене-

тически предрасположенных больных может продуцировать аутоиммунные механизмы против нее. Повреждение мышц при статин-ассоциированной аутоиммунной миопатии связывают с патогенностью антител против ГМГ-КоА-редуктазы, что аргументируется данными о наличии корреляции между уровнями аутоантител к ГМГ-КоА-редуктазе, показателями КК и выраженностью клинической симптоматики. Статины блокируют активность, но повышают продукцию ГМГ-КоА-редуктазы. В свою очередь, повышение ее продукции может вести к нарушению метаболических процессов белка в мышцах у предрасположенных больных, что приводит к формированию комплексов антиген-антитело [18].

Факторы риска САМС

Перед началом статиновой терапии, продолжительность проведения которой рекомендуется неопределенно долго, показана тщательная стратификация риска развития нежелательных лекарственных реакций [18, 20, 22, 34, 41, 42]. В таблице 2 представлены ФР развития САМС, которые следует учитывать до начала статиновой терапии.

У пациентов с ССЗ часто возникает необходимость одновременного применения ряда лекарственных препаратов. Лекарственные взаимодействия могут привести к изменению эффективности препарата или его токсичности вследствие нарушения абсорбции, распределения, метаболизма и/или экскреции. Понимание фармакокинетики статинов и других препаратов, которые часто назначаются в комбинации, имеет первостепенное значение для обеспечения безопасности пациентов [42].

Клинические проявления и диагностика САМС

Диагностика САМС (мышечная слабость, боль, напряжение, судороги, снижение толерантности к физической нагрузке) часто базируется на субъективной оценке больного и врача. САМС имеют, как правило, симметричный характер, проксимальную локализацию и включают мышцы верхних и нижних конечностей, развиваются чаще через 4–6 недель после начала статиновой терапии, но возможно и в более ранние или поздние сроки. Плазменные уровни КК нередко остаются нормальными или незначительно повышенными (менее 3–5 ВГН) [18–21].

По мнению G. Fernandez с соавт. [16], любой симптом, рецидивирующий при возобновлении приема статинов и исчезающий в течение двух недель после прекращения терапии, скорее всего, вызван статином.

С нашей точки зрения, заслуживает внимания шкала оценки выраженности мышечной боли (табл. 3), предложенная P. D. Thompson с соавт. [18] и адаптированная Н. А. Румянцевым [23].

Поскольку нет унифицированного теста для подтверждения или отклонения диагноза САМС, первым шагом диагностики является определение вероятности того, что мышечные симптомы могут быть вызваны терапией статинами. При появлении мышечных симптомов обязательно следует учитывать ФР развития САМС и возможность альтернативного диагноза. С целью дифференциальной диагностики необходимо исследование уровня КК, тиреотропного гормона, С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов [16].

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что терапия статинами может служить триггером метаболических миопатий. Некоторые пациенты с артритом, тендинитом, поясничной радикулопатией отмечают усиление болевого синдрома при приеме статинов, возможно, потому, что мышечная слабость усугубляет артропатию или тендинопатию [16]. Кроме того, физически активные пациенты чаще страдают от САМС [27], что согласуется с данными Н. Sinzinger и J. O'Grady [43] о том, что спортсмены хуже переносят липидснижающую терапию.

Наиболее распространенные диагнозы, которые могут имитировать САМС [16]:

- алкогольная миопатия (улучшение отмечается через 6 недель после прекращения употребления алкоголя);
- артрит;
- заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, дерматомиозит);
- электролитные нарушения (гипокалиемия и гипомagneмиемия вследствие диуретической терапии);
- эндокринные заболевания (болезнь Аддисона, акромегалия, синдром Кушинга, гипопаратиреоз, гиперпаратиреоз, гипотиреоз, гипертиреоз);
- фибромиалгия;
- синдром Гийена–Барре;
- метаболические миопатии (дефицит карнитина пальмитоилтрансферазы II (СРТ II), болезнь Мак-Ардла, митохондриальные миопатии);
- мышечные симптомы, ассоциированные с приемом бисфосфонатов, зидовудина, витамина Е;
- миелопатия, спинальный стеноз;
- миозит, полимиозит;
- периферическая нейропатия (СД, идиопатическая, дефицит витамина В₁₂);
- заболевания периферических сосудов;

Таблица 2. Факторы риска САМС

Антропометрические	<ul style="list-style-type: none"> • возраст старше 65 лет • женский пол • низкий индекс массы тела • азиатская раса
Коморбидные состояния	<ul style="list-style-type: none"> • острые инфекции • гипотиреоз • нарушение функции почек (хроническая болезнь почек 3, 4 и 5 стадий) и печени • обструкция билиарного тракта • тяжелые травмы • синдром приобретенного иммунодефицита • сахарный диабет • дефицит витамина D • гипертриглицеридемия
Хирургические вмешательства	<ul style="list-style-type: none"> • рекомендовано прекращение статиновой терапии перед большими хирургическими вмешательствами
Анамнестические данные	<ul style="list-style-type: none"> • повышение КК более 10 ВГН • наличие необъяснимых мышечных и суставных болей • воспалительные или врожденные метаболические и нейромышечные заболевания (например, болезнь Мак-Ардла, дефицит карнитин пальмитоилтрансферазы II, дефицит миоаденилатдеаминазы) • статин-индуцированная или миопатия при применении других гиполипидемических препаратов в анамнезе • отягощенный семейный анамнез по миопатиям
Фармакогенетические факторы	<ul style="list-style-type: none"> • одновременный прием лекарственных препаратов, включающих макролиды, ингибиторы протеаз, иммуносупрессивные препараты, а также ингибирующих изоэнзимы цитохрома Р 450, органические анионы, транспортирующие полипептид 1В1 (ОАТР 1В1) или Р-гликопротеин 1 (фибраты, никотиновая кислота, верапамил, дилтиазем, амлодипин, амиодарон, дронедазон, колхицин, дигоксин, варфарин) • высокие дозировки статинов
Другие факторы риска	<ul style="list-style-type: none"> • высокие физические нагрузки • употребление грейпфрутового, клюквенного и гранатового соков (более 1 л в день) вследствие торможения энзима СУР3А4 • злоупотребление алкоголем • употребление наркотиков (кокаин, героин, амфетамин)

Таблица 3. Вероятность статин-индуцированной миалгии

Клинические симптомы	Число баллов
<i>Локализация боли</i>	
Симметричные боли в мышцах бедер или голени	3
Симметричные боли в икроножных мышцах	2
Симметричные боли в проксимальных мышцах верхних конечностей	2
Неспецифические, асимметричные, интермиттирующие боли	1
<i>Продолжительность боли</i>	
Появление симптомов <4 недель от начала статиновой терапии	3
Появление симптомов 4–12 недель назад	2
Появление симптомов >12 недель	1
<i>Уменьшение боли</i>	
Уменьшение болей через <2 недель после отмены препарата	2
Уменьшение болей через 2–4 недели	1
Отсутствие уменьшения болей через >4 недель	0
<i>Возвращение боли</i>	
Возвращение аналогичных симптомов через <2 недель после возобновления приема препарата	3
Возвращение аналогичных симптомов через 2–4 недели после возобновления приема препарата	1

9–11 баллов – статин-индуцированная миалгия вероятна;

7–8 баллов – статин-индуцированная миалгия возможна; <7 баллов – статин-индуцированная миалгия маловероятна.

- прогрессирующая нейромышечная атрофия (амиотрофический боковой склероз, болезнь Шарко-Мари-Тута, рассеянный склероз, атрофия спинного мозга);
- дефицит витамина D.

Клиническая картина и диагностика статин-ассоциированной аутоиммунной миопатии имеет свои особенности. Для нее характерна проксимальная мышечная слабость и боль, затруднение вставания со стула, подъема по ступенькам или подъема рук. Уровни КК обычно (но не всегда) существенно повышены и превышают 10 ВГН. При электромиографии регистрируются мало мощные двигательные потенциалы с повышенной спонтанной активностью, характерной для активного миопатического процесса. При проведении магнитно-резонансной томографии возможно выявление мышечного и фасциального отеков. Мышечно-клеточный некроз и регенерация являются наиболее типичными гистологическими признаками в образцах биопсий пациентов со статин-ассоциированной аутоиммунной миопатией [18, 23].

Рабдомиолиз характеризуется значительным повышением уровней КК в сыворотке (>10 ВГН), миоглобинемией, миоглобинурией, миоглобин-индуцированным острым повреждением почек, проявляющимся повышением плазменных уровней креатинина и калия, а также снижением скорости клубочковой фильтрации. Рабдомиолиз представляет наиболее агрессивную и тяжелую форму САМС с развитием некроза скелетных мышц [18]. В 10% случаев рабдомиолиза смерть наступает вследствие развития аритмий, индуцированных гиперкалиемией, или диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [20].

Профилактика и лечение САМС

Первым шагом у пациентов с САМС является пересмотр показаний для лечения статинами и возможность применения альтернативной липидснижающей терапии. При этом следует учитывать, что лицам с низким и умеренным риском по шкале SCORE (<5%) следует предоставить в первую очередь рекомендации по изменению образа жизни (регулярная физическая активность, отказ от курения, соблюдение диеты).

С целью профилактики возникновения САМС перед применением статинов необходимо установить наличие ФР их развития (табл. 2), в том числе прием потенциально опасных лекарственных комбинаций. Если устранение этих факторов невозможно, особую осторожность следует проявить в отношении пациентов из группы риска: пожилой возраст, злоупотребление алкоголем, высокая физическая активность, заболевания скелетной мускулатуры в анамнезе, гипотиреоз, СД, нарушение функции почек и печени [4–10, 18–22].

Согласно национальным рекомендациям 2017 года по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [4] до назначения статинов следует определить уровень КК в сыворотке; если уровень КК >4 ВГН, лечение нельзя начинать, анализ следует повторить. В проведении рутинного контроля уровня КК нет необходимости при отсутствии мышечных симптомов. При появлении симптомов следует определить КК для оценки тяжести мышечного поражения и решения вопроса о продолжении терапии статином или изменении дозы.

Снижение тяжести САМС или полное их разрешение нередко наблюдается при уменьшении дозировок статинов и/или их применении в режиме через день

или 1–2 раза в неделю (следует отдавать предпочтение статинам с более длительным периодом полувыведения – аторвастатину, розувастатину), а также замене на другой статин (например, замена липофильного статина на гидрофильный), комбинации с другими липидснижающими препаратами (например, эзетимибом) [4, 18, 34].

После подтверждения диагноза статин-ассоциированной аутоиммунной миопатии показано проведение иммуносупрессивной терапии, включающей пероральное применение глюкокортикоидов (в преднизолоновом эквиваленте 1 мг/кг массы тела) с возможной комбинацией с препаратами цитотоксического действия в общепринятых дозировках (азатиоприн, метотрексат или микофенолата мофетил). При достижении клинического эффекта и нормализации или существенном снижении уровней плазменной КК осуществлять медленное снижение дозировок иммуносупрессивных препаратов [18, 44]. У некоторых пациентов, длительно получавших статиновую терапию, мышечная слабость

сохраняется даже после того, как уровни КК вернулись к норме [44].

При развитии рабдомиолиза показана немедленная отмена статина, динамический контроль за показателями креатинина крови, калия и скорости клубочковой фильтрации, а также изучение суточного диуреза и лабораторное исследование мочи [20, 21].

Заключение

В связи с расширением показаний к применению статинов, особенно в целях первичной профилактики, риск развития побочных эффектов остается предметом активных дискуссий. Представляется важным своевременное выявление и устранение побочных эффектов статиновой терапии, что требует изменения (снижение дозировок, использование другого статина или альтернативных липидснижающих препаратов) или прекращения лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Koziolova N.A. Combined lipid-lowering therapy: choosing strategy and tactics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(4):107–15. [Russian: Козиолова Н.А. Комбинированная липид-корректирующая терапия: выбор стратегии и тактики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(4):107-15]
2. Eganyan R.A. Statins in the primary prevention of coronary heart disease (a review). *Preventive Medicine*. 2013;16(3):37–43. [Russian: Егянян Р.А. Статины в первичной профилактике ишемической болезни сердца (обзор). Профилактическая медицина. 2013;16(3):37-43]
3. Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, Makris U, Mortensen EM. Statins and Musculoskeletal Conditions, Arthropathies, and Injuries. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173(14):1–10. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.6184
4. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Bazhan S.S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;3:5–22. [Russian: Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22]
5. Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Boytsov S.A., Bubnova M.G. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V revision. 2012;1–50. [Russian: Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Бойцов С.А., Бубнова М.Г. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. 2012;1-50. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf]
6. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23 (6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Егянян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
8. NICE guideline. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. (CG181). 2014;1–44. [Av at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/cardiovascular-disease-risk-assessment-and-reduction-including-lipid-modification-35109807660997>]
9. NICE clinical guideline. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2014;1–55. [Av at: <https://depts.washington.edu/uwmedres/pdf/immersion/UK%20NICE%20guidelines%202014.pdf>]
10. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):S1–45. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
11. Parish E, Bloom T, Godlee F. Statins for people at low risk. *BMJ*. 2015;351:h3908. DOI: 10.1136/bmj.h3908
12. Schwitzer G. Statins, news, and nuance. *BMJ*. 2016;353:i3379. DOI: 10.1136/bmj.i3379
13. Diamond D, Kendrick M, Mascitelli L. Exaggerated report of benefits in a flawed long term statin treatment study. *BMJ*. 2017;359:j4915. DOI: 10.1136/bmj.j4915
14. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ*. 2013;347(oct22 3):f6123–f6123. DOI: 10.1136/bmj.f6123
15. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet*. 2016;388(10059):2532–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5
16. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: A common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2011;78(6):393–403. DOI: 10.3949/ccjm.78a.10073

17. Napalkov D.A. The safety of statins: what a physician needs to know. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):334–8. [Russian: Напалков Д.А. Безопасность статинов: что нужно знать практикующему врачу? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(3):334–8]
18. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(20):2395–410. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.071
19. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K et al. Position paper Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science*. 2015;11(1):1–23. DOI: 10.5114/aoms.2015.49807
20. Stros ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*. 2015;36(17):1012–22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043
21. Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8(3):S72–81. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.03.002
22. Diamond DM, Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2015;8(2):201–10. DOI: 10.1586/17512433.2015.1012494
23. Rumyantsev N.A., Kukes V.G., Kazakov R.E., Rumyantsev A.A., Sychev D.A. Use of pharmacogenetic testing to prevent adverse drug reactions during statin therapy. *Therapeutic Archive*. 2017;89(1):82–7. [Russian: Румянцев Н.А. Использование фармакогенетического тестирования для предотвращения нежелательных лекарственных реакций при терапии статинами. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):82–7]. DOI: 10.17116/terarkh201789182-87
24. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2:MR000033. DOI: 10.1002/14651858.MR000033.pub3
25. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8(3):S58–71. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.03.004
26. Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Shavarova E.K. Statin safety: myths and reality. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(2):105–12. [Russian: Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Шаварова Е.К. Безопасность статинов: реальное и надуманное. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6(2):105–12]
27. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients —The PRIMO Study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2005;19(6):403–14. DOI: 10.1007/s10557-005-5686-z
28. Buettner C, Davis RB, Leveille SG, Mittleman MA, Mukamal KJ. Prevalence of Musculoskeletal Pain and Statin Use. *Journal of General Internal Medicine*. 2008;23(8):1182–6. DOI: 10.1007/s11606-008-0636-7
29. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *Journal of Clinical Lipidology*. 2012;6(3):208–15. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.03.003
30. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J et al. Effect of Statins on Skeletal Muscle Function. *Circulation*. 2013;127(1):96–103. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101
31. Spence JD, Dresser GK. Overcoming Challenges With Statin Therapy. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(1):e002497. DOI: 10.1161/JAHA.115.002497
32. Graham DJ. Incidence of Hospitalized Rhabdomyolysis in Patients Treated With Lipid-Lowering Drugs. *JAMA*. 2004;292(21):2585–90. DOI: 10.1001/jama.292.21.2585
33. Drapkina O.M., Chernova E.M. Myopathy as a side effect of statin therapy: mechanisms of development and prospects for treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):96–101. [Russian: Драпкина О.М. Чернова Е.М. Миопатия как побочный эффект терапии статинами: механизмы развития и перспективы лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(1):96–101]
34. Rizo CV, Elisaf MS. Statin myopathy: navigating the maze. *Current Medical Research and Opinion*. 2017;33(2):327–9. DOI: 10.1080/03007995.2016.1255601
35. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;21(4):464–74. DOI: 10.1177/2047487314525531
36. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *The Lancet*. 2017;389(10088):2473–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31075-9
37. Pedro-Botet J, Rubiés-Prat J. Statin-associated muscle symptoms: beware of the nocebo effect. *The Lancet*. 2017;389(10088):2445–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31163-7
38. Vladutiu GD. Genetic predisposition to statin myopathy. *Current Opinion in Rheumatology*. 2008;20(6):648–55. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328314b7b4
39. Kazakov R.E., Evteev V.A. Significance of genetic factors in predicting the side effects of statins. *International journal of applied and fundamental research*. 2016;8–5:691–8. [Russian: Казаков Р.Е., Евтеев В.А., Мусалимова О.В., Мазеркина И.А., Демченкова Е.Ю. Значение генетических факторов в прогнозировании побочного действия статинов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;8–5:691–8]
40. Grigoricheva E.A., Evdokimov V.V. Pharmacogenetic methods in evaluation of statin therapy complications risk. *Continuing medical education and science*. 2016;11(1):32–5. [Russian: Григоричева Е. А., Евдокимов В. В. Фармакогенетические методы в оценке риска осложнений терапии статинами. *Непрерывное медицинское образование и наука*. 2016;11(1):32–5]
41. Khokhlov A.A., Sychev D.A. Evaluation of the frequency of potentially significant drug-drug interactions in patients taking statins. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2015;24(5):38–42. [Russian: Хохлов А.А., Сычев Д.А. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у пациентов, принимающих статины. *Клиническая фармакология и терапия*. 2015;24(5):38–42]
42. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions with Statins and Select Agents Used in Patients with Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(21):e468–95. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000456
43. Sinzinger H, O’Grady J. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004;57(4):S25–8. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2003.02044.x
44. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(7):664–9. DOI: 10.1056/NEJMra1515161

Обзор поступил 08.06.18 (Received 08.06.18)

Зыков М. В.

ФГБНУ «НИИ КПССЗ», 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ ЛИПИДСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: липидснижающая терапия, статины, безопасность, непереносимость, нежелательные явления

Ссылка для цитирования: Зыков М. В. Проблема безопасности липидснижающей терапии. *Кардиология*. 2019;59(5S):13–26

РЕЗЮМЕ

Настоящая работа посвящена анализу современных публикаций, оценивающих безопасность липидснижающей терапии. Поиск литературы был проведен на сайтах кардиологических обществ, а также по онлайн-базам данных PubMed, EMBASE, eLibrary с использованием ключевых слов: статины, непереносимость статинов, липидснижающая терапия, статины и безопасность, statins, statin intolerance, lipid lowering therapy, statin safety, statin adverse effects. Основное внимание уделено именно статинам, так как они считаются самыми назначаемыми, высокоэффективными и безопасными препаратами при первичной и вторичной сердечно-сосудистой профилактике. В данном литературном обзоре последовательно изложена информация о миопатиях, печеночной и почечной дисфункции, потенцировании СД, а также о ряде других возможных неблагоприятных эффектов липидснижающей терапии. Автором сделан вывод, что несмотря на высокую безопасность статинов, признанную всеми кардиологическими сообществами мира, практикующие врачи все же продолжают необоснованно отменять статины, подвергая больного еще большей опасности.

Zykov M. V.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Sosnovy Bulvar 6, Kemerovo 650002

THE PROBLEM OF SAFETY OF LIPID-LOWERING THERAPY

Keywords: lipid-lowering therapy, statins, safety, intolerance, adverse effects

For citation: Zykov M. V. The problem of safety of lipid-lowering therapy. *Kardiologia*. 2019;59(5S):13–26

SUMMARY

This study focused on analysis of current publications evaluating safety of lipid-lowering therapy. Search for literature was performed on websites of cardiological societies and online databases, including PubMed, EMBASE, and eLibrary by the following key words: statins, statin intolerance, lipid-lowering therapy, statin safety, and statin adverse effects. The focus is on statins, in view of the fact that they are the most commonly prescribed, highly effective and safe drugs for primary and secondary cardiovascular prophylaxis. This review consistently summarized information about myopathies, hepatic and renal dysfunction, potentiation of DM, and other possible adverse effects of lipid-lowering therapy. The author concluded that despite the high safety of statins acknowledged by all international cardiological societies, practicing doctors still continue unreasonably cancel statins, exposing the patient under even greater danger.

Information about the corresponding author:

Zykov Mikhail Valerevich, e-mail: mvz83@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются наиболее серьезной проблемой здравоохранения для всех стран мира [1], что обусловлено старением населения, увеличением распространенности ФР их развития [2]. В связи с этим научными сообществами всего мира разрабатываются новые алгоритмы для профилактики и лечения ССЗ. Одним из важнейших ФР развития и неблагоприятного течения ССЗ является дислипидемия [3], что обуславливает актуальность не только эффективного, но и безопасного контроля уровня липидов.

Для коррекции дислипидемии в первую очередь используют статины, реже – ингибиторы всасывания

ХС в кишечнике, фибраты, препараты, содержащие омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, и ингибиторы PCSK9 (пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9) [4]. Статины считаются самыми высокоэффективными и безопасными средствами при первичной и вторичной профилактике [1, 3, 5, 6].

Несмотря на это, статистика по приверженности больных к терапии статинами печальна. За рубежом лишь 87% пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) продолжают терапию статинами через 3 месяца от начала их приема [7]. При первичной профилактике к концу первого года статины принимают всего 25% [7, 8]. В рос-

сийской клинической практике ситуация еще печальнее: по данным исследования ЭССЕ-РФ, в 2014 году статины принимали только 7% больных высокого и очень высокого ССР, из которых всего 14,4% мужчин и 4,8% женщин достигали целевых значений ЛНП (ЛНП) [9]. Это обусловлено малой информированностью пациентов, развитием нежелательных явлений, а также некоторой «спутанностью» в знаниях практикующих врачей [10]. Последствия же этого достаточно негативны – отсутствие приверженности к терапии статинами увеличивает ССР на 15%, а риск общей смертности на 45% [11].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы аторвастатин, розувастатин, питевастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин и флувастатин. Таким образом, практикующий врач имеет выбор при назначении статина, который должен быть осуществлен индивидуально с учетом особенностей пациента и знанием фармакотерапевтических характеристик для обеспечения большей эффективности и безопасности рекомендованного лечения. Однако этого не происходит на практике [12]. По оценке специалистов ВОЗ, половина всех лекарственных препаратов неправильно назначается, что значительно снижает эффективность фармакотерапии [13]. В данной статье будет проведена попытка обозначить преимущества того или иного представителя статинов при различных клинических ситуациях на основании их особенностей с целью обеспечения, прежде всего, безопасности их приема, так как этот фактор является основным для повышения приверженности к терапии.

Известно, что эффективность представителей статинов в отношении контроля уровней липидов различна. Розувастатин является самым эффективным в плане снижения ЛНП – каждая доза розувастатина эквивалентна 3–3,5 дозам аторвастатина и 7–8 дозам симвастатина [14]. Показано, что степень снижения ЛНП не только дозозависима, но и генетически детерминирована [15]. Несмотря на достаточно высокие показатели безопасности при приеме статинов, у данного класса препаратов существует ряд побочных эффектов: повреждение мышц вплоть до рабдо-

миолиза, повышение печеночных трансаминаз и потенцирование развития СД. Эти побочные эффекты относятся к классовым, однако предполагается, что, как и для влияния на уровень липидов крови, выраженность и частота их возникновения варьируют у различных представителей статинов и зависят от фармакологических характеристик, представленных в таблице 1 [16, 17].

Статин-индуцированные миопатии

Статин-индуцированные миопатии (СИМ) – наиболее частые неблагоприятные эффекты статинов [3]. Спектр СИМ широк и включает в себя бессимптомное повышение креатинкиназы (КК), миалгии, миозиты и рабдомиолиз [18]. СИМ развиваются в 7–29% случаев и в основном представлены миалгиями [18]. С другой стороны, такие проявления поражения мышц, как миалгия или слабость, субъективны и малоспецифичны. Их возникновение может быть обусловлено другими транзиторными или хроническими состояниями [18] и ложно компрометируют статины (эффект ноцебо). Частота развития рабдомиолиза намного меньше – от 1 до 4,2 случаев на 100 000 пациенто-лет [3, 18].

Важность исследования СИМ обусловлена не только прямой угрозой для жизни при развитии рабдомиолиза, но и тем, что 65–75% отказа от приема статинов обусловлено «легким» неблагоприятным со стороны мышечного аппарата [19, 20], что намного превышает частоту действительно необходимой отмены статинов и, как уже упоминалось выше, значительно ухудшает прогноз. В связи с этим в последнюю декаду проводится попытка систематизирования клинических и лабораторных показателей, создания шкал, позволяющих более точно определить связь мышечных симптомов с приемом статинов, уточнить терминологию [18, 21, 22]. Для предотвращения преждевременного и необоснованного отказа от приема статинов при СИМ предложены критерии непереносимости статинов [7]. Тем не менее предложенные опросники и шкалы выявления СИМ, например, на основании исследования STOMP, до сих пор не были рекомендованы к использованию в кли-

Таблица 1. Фармакологическая характеристика статинов

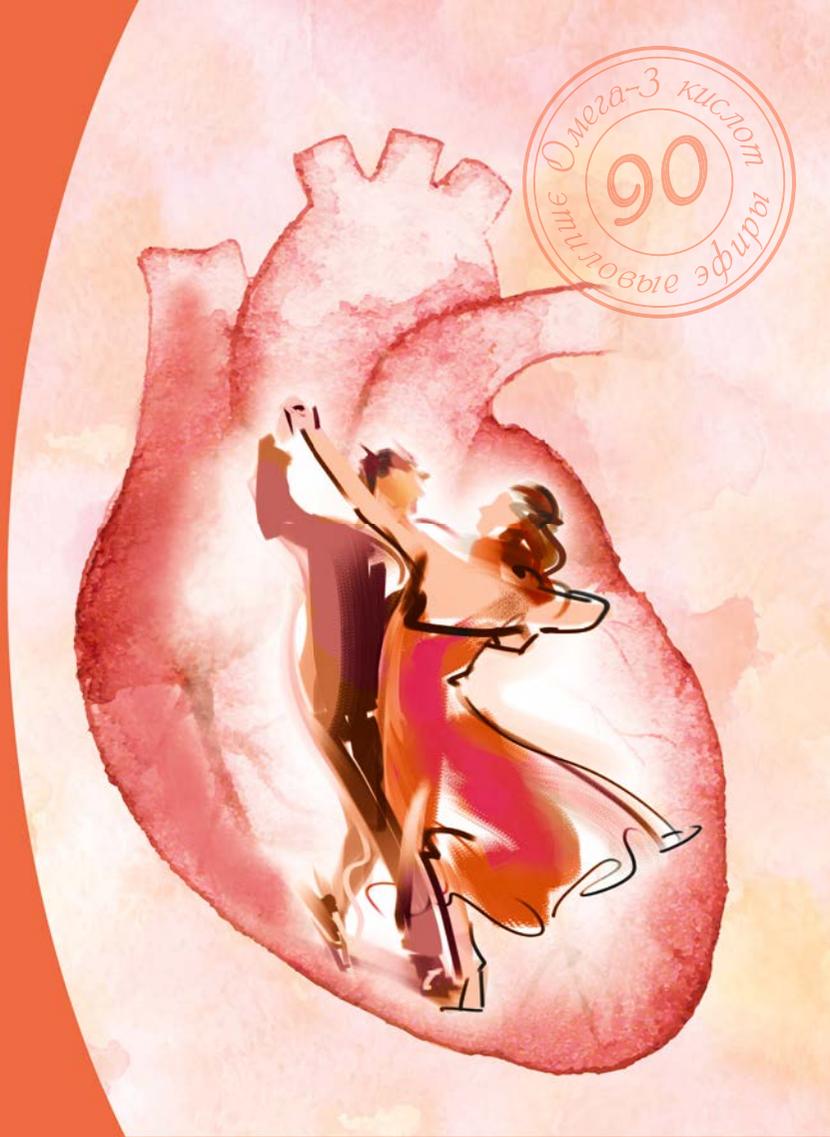
Основной путь метаболизма	Л	П	С	Ф	А	Р	ПИТ
	СУР3А4	Сульфирование	СУР3А4	СУР2С9	СУР3А4	<10% СУР2С9	СУР2С9
Биодоступность, %	5	18	5	6	12	20	60
Абсорбция, %	30	34	60–80	95	30	50	80
Липофильность	Да	Нет	Да	Да	Да	Нет	Да
Связывание с белками, %	>95	43–55	94–98	>98	80–90	88	>99
Экскреция с мочой, %	10	20	13	5	2	10	<4
Выведение с калом, %	83	70	58	95	98	90	?

Л – ловастатин, П – правастатин, С – симвастатин, Ф – флувастатин, А – аторвастатин, Р – розувастатин, ПИТ – питевастатин.



- Способствует восстановлению клеток сердца^{*, 1, 2}
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%^{*, 3}
- Хорошо переносится при длительной терапии^{*, 4, 5}

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА⁵

Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. Лекарственная форма: капсулы, 1000 мг. Фармакологические свойства*. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЗЖК). Результаты клинического исследования GISS-Prevention, полученные за 3,5 года наблюдения, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15% (I2=28) (p=0,0226) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20% (I5=32) (p=0,0082). Результаты клинического исследования GISS-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9% (p=0,041), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8% (p=0,009), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28% (p=0,013). Показания к применению. Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия I типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу, сое, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). С осторожностью. Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу, возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами; геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечения (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания*. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы – 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Побочное действие*. Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*. При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варафироном не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. Особые указания*. Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП); при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбоза А2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами*. Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту. *Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению, СМП от 06.02.2019 на основании ИМП от 30.01.2019. 1. Willson Tang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880-883. 2. Rupp Heinz. Omakor (Prescription Omega-3-Acid Ethyl Esters 90) From Severe Rhythm Disorders to Hypertriглицеридемия. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675-90. 3. Marchioli R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002; 105: 1897-1903. 4. GISS-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISS-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223-1230. 5. GISS-Prevention investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISS-Prevention trial. Lancet. 1999; 354(9177):447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 30.01.2019. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru



Таблица 2. Факторы риска развития статин-индуцированных миопатий

Антропометрические	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст старше 80 лет (общую настроженность проявлять при возрасте старше 75 лет) • Женский пол • Низкий ИМТ • Азиатская раса
Сопутствующие заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Острая инфекция • Гипотиреоз (некомпенсированный) • Нарушение функции почек (ХБП стадий 3, 4 и 5) или печени • Обструкция желчевыводящих путей • Трансплантация органов в анамнезе • Выраженная травма • ВИЧ • Сахарный диабет • Дефицит витамина D
Хирургические вмешательства	<ul style="list-style-type: none"> • Хирургия с высокими метаболическими потребностями (Американская ассоциация сердца рекомендует временное прекращение приема статинов до операции)
Специфический анамнез	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение КК в анамнезе, особенно превышающее 10 ВГН • Необъяснимая боль в мышцах/суставах/сухожилиях в анамнезе • Воспалительные или наследственные нервно-мышечные патологии • Предшествующая миопатия на фоне приема статина или другого липидснижающего препарата
Генетические	<ul style="list-style-type: none"> • Генетические полиморфизмы в генах изоферментов цитохромов P450 или транспортеры препаратов
Другие ФР	<ul style="list-style-type: none"> • Высокий уровень физической активности • Особенности диеты (частое употребление грейпфрута) • Злоупотребление алкоголем • Наркомания

ХБП – хроническая болезнь почек; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; КК – креатинкиназа; ВГН – верхняя граница нормы.

нике [18, 23]. Характерными для СИМ симптомами считаются симметричные, обычно проксимальные боли в крупных группах мышц, а также судороги, напряжение или слабость в мышцах [7].

Для предотвращения развития СИМ практикующему врачу перед началом терапии статинами необходимо оценить риски ее развития на основании обновленного в 2016 году консенсуса Канадской рабочей группы [24] (табл. 2).

Из всего перечня ФР развития СИМ в стандарты для обязательного определения перед назначением статинов, к сожалению, входит только исследование уровня трансаминаз и КК. При этом безопасность терапии статинами, безусловно, повысит и информация об исходном уровне тиреотропного гормона (в особенности при изначальном повышении уровня КК), скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [6]. Особое внимание хотелось бы обратить на повышенную физическую активность. Это единственный ФР развития СИМ, влияние которого не стоит нивелировать, так как он имеет самостоятельное доказанное благоприятное прогностическое значение при ССЗ [25]. Согласно рекомендациям Международной группы экспертов по липидам (2015) при регулярных интенсивных физических нагрузках необходимо рассмотреть терапию статинами в низких и средних дозах, а также отмену статинов минимум за 48 часов до планируемой интенсивной физической нагрузки [6].

В выборе статинов с позиций возможного развития СИМ не существует жесткого регламента ввиду разно-

речивости данных. Теоретически можно предположить, что гидрофильные статины меньше проникают в миоцит и, следовательно, приводят к меньшему его повреждению [6]. Однако при анализе клинических данных однозначного подтверждения этого получено не было. Показано, что с наибольшей вероятностью развития СИМ ассоциируется симвастатин в дозе 80 мг [26]. Это стало основанием к запрету данной дозы симвастатина. Возможно, более выраженная связь симвастатина с СИМ обусловлена не липофильностью, а ферментом, наиболее активно участвующим в его метаболизме – СУРЗА4, поскольку он ингибируется многими лекарственными средствами [27]. Аторвастатин и розувастатин, по-видимому, имеют сходные показатели риска развития СИМ, располагаясь между симвастатином 80 мг и флувастатином 80 мг [16, 28]. Таким образом, начинать высокоинтенсивную терапию статинами, в особенности у пациентов, имеющих риски развития СИМ, не стоит с симвастатина. Также всегда следует избегать сочетанного приема симвастатина с итраконазолом, кетоконазолом, эритромицином, кларитромицином, ингибиторами ВИЧ-протеазы, гемфиброзилом, циклоспорином. Не рекомендуется превышать дозу 10 мг симвастатина у пациентов, получающих амиодарон, верапамил и дилтиазем, и 20 мг – у пациентов, получающих амлодипин и ранолазин. Эти принципы были изложены достаточно давно Управлением по контролю за продуктами и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration (FDA), США) [16]. Всегда необходимо сочетать назна-

чение статинов с рекомендациями по изменению образа жизни и питания [18].

Подробные алгоритмы действий при развитии СИМ (исходя из уровня повышения КК и наличия мышечных симптомов) изложены в последних европейских и национальных рекомендациях по дислипидемии [3, 4]. Однако стоит подчеркнуть, что практикующий врач после купирования признаков повреждения мышечной ткани всегда должен быть настроен на дальнейшее продолжение терапии статинами, если, конечно, риск не превышает пользу у конкретного больного. Это обусловлено тем, что отказ от приема статинов значительно ухудшает прогноз [29, 30]. К тому же подавляющее большинство пациентов имеют хорошую переносимость статинов при повторном их назначении [31, 32], хотя это может свидетельствовать о том, что жалобы были обусловлены не приемом статинов, а какими-то другими транзиторными причинами.

После купирования симптомов/нормализации уровня КК возможно возобновить прием прежнего статина в меньшей дозе или другого статина в небольшой дозе. Также возможны альтернативные схемы их приема (2 раза в неделю или через день), которые показали достаточно высокую переносимость (около 70% пациентов способны продолжить терапию статинами) и эффективность розувастатина [33, 34] и аторвастатина [35]. Предпочтение все же рекомендуется отдавать ежедневному приему высокоэффективных статинов с большим периодом полувыведения (аторвастатин, питавастатин, розувастатин) в малых дозах [18]. Высказывается мнение, что флувастатин 80 мг должен являться препаратом выбора для лечения дислипидемии у пациентов с СИМ [36, 37]. Недостижение целевых уровней ЛНП на фоне максимально переносимой дозы статина является показанием для дополнительного назначения нестатиновой липидснижающей терапии – эзетимиба [3, 4, 38], ингибиторов PCSK9 [3, 4, 39]. Последние характеризуются малой частотой развития побочных эффектов – зуд в месте инъекции, незначительное повышение КК и нарушение функции печени [40, 41], а также отсутствием межлекарственных взаимодействий [3]. В случае непереносимости статинов следует назначить эзетимиб или PCSK9, а также их комбинацию, которая считается безопасной и эффективной в плане снижения уровня ЛНП, но не исследованной с позиций положительного влияния на прогноз [3]. Добавление к статинам фибратов (кроме гемфиброзила, увеличивающего вероятность развития рабдомиолиза [42]) также позволяет снизить уровень ЛНП [18], однако это сочетание не вошло в перечень приоритетных [3, 43].

Для снижения частоты СИМ обсуждалось применение некоторых добавок, таких как коэнзим Q10 и витамин D. Однако убедительных данных об их пользе получено не было [6, 44–46].

Статины и повышение трансаминаз

В последнее время существовавшая ранее настороженность врачей по поводу негативного влияния статинов на печень существенно уменьшилась [47, 48]. Это обусловлено низкой частотой развития статин-ассоциированных нарушений функции печени (0,5–2,0%) [3], а также отсутствием различий с общей популяцией в частоте возникновения острой печеночной недостаточности [49]. К тому же в подавляющем большинстве случаев повышение уровня трансаминаз носит транзиторный характер и исчезает после отмены препарата [50].

Достаточно подробно информация о типах и частоте развития повреждения печени на фоне приема статинов была изложена в обзорной статье Björnsson E. S. (2017) [51]. Статин-индуцированная гепатотоксичность чаще всего развивается в первые 3–6 месяцев от начала терапии/повышения дозы статина, однако известны случаи ее развития и после 10 лет приема данных препаратов [52, 53].

Предрасполагающими факторами к развитию как повреждения печени, так и миопатии являются высокоинтенсивная терапия статинами, комбинированная терапия дислипидемии, сопутствующая терапия другими лекарствами, которые метаболизируются с участием цитохрома P450, предшествующая печеночная или почечная недостаточность, пожилой возраст [54, 55].

Многими исследователями был сделан вывод, что нарушение функции печени на фоне приема статинов является «класс-эффектом», который носит дозозависимый характер [56, 57]. При анализе различий в негативном влиянии на печень представителей статинов не было получено однозначных результатов. О серьезных нарушениях функции печени сообщалось для всех существующих статинов, однако чаще всего они регистрировались на фоне приема аторва-, симва- и питавастатина. При этом только вызванное аторва- и симвастатином печеночное повреждение имело летальный исход. Однако это может быть обусловлено значительно большей частотой назначения аторва- и симвастатина [51]. При сравнении симва- и аторвастатина нарушения функции печени (повышение билирубина >3 верхних границ норм (ВГН), аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) >5 ВГН или щелочной фосфатазы более 4 ВГН) чаще регистрировались на аторвастатине [58]. Для «безобидных» повышенный трансаминаз данные литературы разноречивы. С негативной стороны показали себя аторвастатин (в сравнении с правастатином) [56], флувастатин (при приеме остальных статинов риск был практически одинаковым) [57].

Низкая частота возникновения выраженных нарушений функции печени на фоне приема статинов стала основанием для отказа от рутинного контроля уровня трансаминаз. Согласно последним рекомендациям Европейского

общества кардиологов по лечению дислипидемии [3] определение уровня трансаминаз необходимо перед назначением статинов и через 8–12 недель после начала/повышения дозы статинов, FDA (2012) рекомендует оценку функции печени до лечения и далее при появлении симптомов поражения печени [59]. Согласно национальным рекомендациям контроль трансаминаз необходим перед началом терапии и через 4–12 недель, далее – только при изменении режима терапии через 4–12 недель [4]. В национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2017) имеются также рекомендации о контроле уровня трансаминаз на фоне приема статинов каждый год [1].

Несмотря на некоторое «смягчение» в отношении безопасности статинов для печени, критерии для отмены их приема остаются достаточно жесткими. Так, согласно рекомендациям по лекарственному повреждению печени от 2017 года основанием для отмены «подозреваемого» препарата является: 1) АЛТ/АСТ >8 ВГН хотя бы в одном анализе, 2) АЛТ/АСТ >5 ВГН на протяжении более 2 недель, 3) АЛТ/АСТ >3 ВГН в сочетании с общим билирубином >2 ВГН или международным нормализованным отношением >1,5, 4) АЛТ/АСТ >3 ВГН в сочетании с клиническими признаками поражения печени (слабость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, желтуха, лихорадка, сыпь и/или эозинофилия >5%) [60]. Для статинов же принята другая тактика. Согласно последним европейским (2016) и российским (2017) рекомендациям по лечению дислипидемии, требуется отмена/снижение дозы статинов при подъеме трансаминаз выше 3 ВГН с повторным определением их уровня через 4–6 недель. Уровень билирубина в национальных рекомендациях упоминается лишь вскользь. Целевая группа по безопасности статинов Национальной ассоциации липидологов (США) в последнем пересмотре (2014) дает несколько другие рекомендации. Во-первых, требуется подтверждение повышения уровня трансаминаз >3 ВГН перед отменой статинов. Во-вторых, разработан алгоритм по выбору лечебной тактики с учетом уровня не только трансаминаз, но и билирубина [61]. Это представляется более разумным, поскольку изолированное повышение трансаминаз не всегда свидетельствует о повреждении гепатоцитов [61, 62].

Хронические заболевания печени в стадии компенсации (уровень трансаминаз <3 ВГН) не являются противопоказанием к назначению статинов [3, 4]. Однако у данной категории больных отсутствуют какие-либо уточнения по поводу оценки функции печени в дальнейшем и ее интерпретации в плане отмены статинов. Так, при исходном уровне трансаминаз 2–2,5 ВГН превышение 3 ВГН будет происходить при совершенно незначительном их увеличении от исходного уровня. Также, возможно, у больных с заболеваниями печени требуется более частый контроль ее функции, поскольку они находятся

в зоне риска повреждения печени, что подтверждается Международной группой экспертов по липидам (2015) – контроль уровня трансаминаз таким пациентам рекомендован каждые 4 недели в течение первых 3 месяцев после назначения/увеличения дозы статинов, затем 1 раз в 3 месяца. Как критерий для временного прекращения терапии статинами предлагается использовать увеличение уровня трансаминаз в 2 и более раз от первоначального их уровня [6].

Практически не решенным остается вопрос дальнейшей тактики лечения статинами после нормализации функции печени. При незначительном нарушении функции печени это не вызывает больших затруднений. Возможно возобновить прием того же статина в меньшей дозе или перейти на другой статин. В любом случае у лечащего врача должна сохраняться настороженность в плане повторного повреждения печени, которое необходимо реализовывать в рутинном контроле за уровнем трансаминаз. Временные промежутки в литературе также не уточняются. При выраженных нарушениях функции печени возвращение к терапии статинами является мало освещенной проблемой. Имеются малочисленные и противоречивые публикации о результатах возобновлении терапии статинами после выраженного повреждения печени, которые не позволяют выработать единого подхода [52, 63].

Другие липидснижающие препараты (фибраты и в особенности фенофибрат) [51], эзетемиб также способны вызвать нарушение функции печени [64, 65]. Совместное применение эзетемива и статинов может усилить пагубное воздействие на печень [63].

Статины и СД

Относительно недавно было выявлено неблагоприятное влияние статинов на гликемический профиль [66]. В 2012 г. FDA было отмечено, что статины увеличивают уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы в сыворотке натощак [59]. Однако при проведении мета-анализов было показано, что польза, заключающаяся в выраженном снижении ССР, значительно превышает риски развития СД. Так, по данным Sattar N. и соавт. (2010), относительный риск возникновения СД составляет 1,09 (n=91 140). Таким образом, если лечить статинами 255 пациентов в течение 4 лет, СД разовьется у 1 пациента, тогда как предотвращение возникновения сосудистых событий – у 5,4 человек [67]. Сходные результаты были получены в другом мета-анализе (n=159 458) [56]. На основании этих данных, а также ряда других авторитетных исследований [68, 69] Американской диабетической ассоциацией [70] и Европейской ассоциацией исследования диабета [71] прием статинов был рекомендован как у больных СД, так и с ФР его развития для предотвращения кардиоваскулярных событий.

Данные литературы о большем вкладе того или иного статина в развитие СД разноречивы. В рандомизированных клинических исследованиях отсутствие влияния [72] на риск развития СД или даже его снижение [73] было выявлено только у правастатина. Есть данные о снижении уровня HbA1c у пациентов с СД на фоне приема питавастатина [74]. Для других же статинов данные были более пессимистичными. Возможно, риск развития СД зависит от дозы статина [75], хотя в исследованиях TNT и IDEAL достоверных результатов получено не было [76]. В мета-анализах риск развития СД достоверно увеличивали как розувастатин [56, 77], так и аторвастатин [78]. С другой стороны, имеются мета-анализы, не выявившие достоверных различий в частоте развития СД при приеме липо- и гидрофильных статинов [67] и даже всех представителей статинов (аторва-, лова-, права-, розува-, симва-, питавастатина) [28]. В ретроспективных когортных исследованиях также были получены противоречивые данные. Диабетогенность убывала в порядке перечисления: аторва-, розува-, симвастатин [79] или розува-, аторва-, симвастатин [80], тогда как флувастатин риск развития СД не повышал [79, 80]. Имеются и когортные ретроспективные исследования, по данным которых некоторые статины (розувастатин, ловастатин, флувастатин) даже снижали риск развития СД, а аторва- и симвастатин не влияли на таковой [81]. В другом же когортном ретроспективном исследовании все статины в той или иной степени оказались диабетогенными [82]. Противоречивость приведенных результатов может быть обусловлена различиями в характеристиках групп исследуемых пациентов, эффективностью снижения липидов, дозами статинов или различиями представителей внутри класса. Также стоит отметить, что в большинстве мета-анализов не учитывалась длительность приема того или иного статина, что также могло значительно повлиять на результаты.

Недавний мета-анализ (2017) больших ($n > 1000$) когортных и «случай-контроль» исследований также подтвердил повышение риска развития СД при приеме статинов, при этом на первом месте по диабетогенности оказался розувастатин, на втором – аторвастатин [83].

Дозозависимость влияния статинов на вероятность развития СД [84] выявлена не во всех исследованиях [76]. При проведении более детального анализа выявлено, что вероятность возникновения СД на фоне приема аторва- и розувастатина зависит от изначального риска его развития (повышенных ИМТ, АД, уровней глюкозы, ТГ) [68, 76, 85]. Так, при риске развития СД по шкале FINDRISC [71] 0–1 баллов частота его возникновения не отличалась у пациентов, получающих высокоинтенсивную терапию (аторвастатин 80 мг/симвастатин 40 мг) и более щадящую терапию статинами (аторвастатин 10 мг/симвастатин 20 мг). Среди пациентов с риском развития СД

2–4 балла при высокоинтенсивной терапии статинами СД развивался достоверно чаще.

Таким образом, можно предположить, что дозозависимый диабетогенный эффект статинов реализуется у пациентов с изначальным риском развития СД. Таким пациентам требуется регулярный мониторинг гликемии. В реальной клинической практике этот негативный эффект статинов возможно ослабить у больных с высокой вероятностью развития СД, прибегая к выбору более «мягких» статинов или к комбинированной терапии. Безусловно, развитие СД не является поводом для отмены приема статинов.

Статины и почечная дисфункция

С учетом распространенности хронической болезни почек (ХБП) (около 10–13% в общей популяции [86] и у каждого третьего пациента с ОКС [87]) изучение вопроса безопасности и необходимости приема статинов у больных с почечной дисфункцией (ПД) является крайне важным. С одной стороны, ПД приводит к неблагоприятному изменению липидного профиля, что требует назначения липидснижающей терапии. С другой стороны, ПД является признанным ФР непереносимости терапии статинами и может серьезно ограничить их применение [88], что приведет к прогрессированию и ПД, и атеросклероза [89].

Данные о влиянии статинов на ССР у больных с ПД достаточно однозначны: статины значимо улучшают прогноз у пациентов с ХБП, не получающих диализ [90]. У пациентов на диализе данные не столь однозначны [91]. Также было показано, что эффективность влияния статинов на прогноз уменьшается с выраженностью ПД [92]. Следует отметить, что Американский колледж кардиологов и Американская ассоциация сердца не оценивают ХБП, как доказанный элемент для стратификации ССР [93], и, следовательно, как индикатор к назначению статинов [94], тогда как европейские общества кардиологов и атеросклероза, а также Российское кардиологическое общество при СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² относят пациента в группу высокого риска, <30 мл/мин/1,73 м² – в группу очень высокого риска. Национальная липидная ассоциация США расценивает СКФ, как маркер высокого риска, если она <45 мл/мин/1,73 м² (стадии 3b и 4 ХБП) [95]. Согласно рекомендациям KDIGO от 2013 г. статины/статины+эзетимиб необходимо назначать больным старше 50 лет с СКФ <60 мл/мин/1,73 м², не получающим диализ и не перенесшим трансплантацию почки. При этом уровень ЛНП не используется в качестве индикатора необходимости и эффективности терапии статинами. Таким образом, в мире в настоящее время нарушение функции почек как ФР развития ССЗ оценивается по-разному.

Важность назначения статинов при ХБП может быть также обусловлена их влиянием на «почечные исходы» (фильтрационную способность почек, выраженность протеинурии, развитие терминальной стадии ХБП, острого почечного повреждения (ОПП)). Имеются данные как о негативном, так и о позитивном влиянии статинов на функцию почек [96]. Возможно, это обусловлено использованием разных статинов или включением пациентов с различными заболеваниями почек. Если рассматривать результаты крупных мета-анализов последних лет, то в целом они носят однонаправленный характер – длительный прием статинов несколько уменьшает выраженность протеинурии [97–99] и замедляет темпы снижения СКФ [98, 99]. Однако имеются мета-анализы, выявившие на фоне приема статинов изолированное снижение темпов падения СКФ (только высокоинтенсивная статинотерапия) [100] или выраженности альбуминурии [101]. Большой интерес представляет сравнение влияния на почечную функцию различных статинов и их доз. В небольшом исследовании, включавшем азиатов с диабетической нефропатией, прием средних доз и аторва- и розувастатина, как ни странно, приводил к снижению СКФ, однако в группе аторва- и розувастатина выраженность этого эффекта была достоверно ниже [102]. Ряд других мета-анализов, напротив, показал протективную роль и розува-, и аторва- и розувастатина для почек [103, 104], которая в плане снижения уровня протеинурии была более выраженной для аторва- и розувастатина [104]. По данным de Zeeuw D. и соавт. (2015), у больных диабетической нефропатией нефропротективный эффект аторва- и розувастатина 80 мг превосходил таковой розувастатина 10 и 40 мг (розува- и розувастатин 40 мг имел лучший эффект в сравнении с 10 мг) [105]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании не выявлено дозозависимости эффекта аторва- и розувастатина [106]. В ретроспективном когортном исследовании больных СД ни аторва-, ни розувастатин достоверно не влияли на функцию почек, оцененную по СКФ [107]. По данным Kimura S. с соавт. (2012), питава- и розувастатин в дозе 2 мг показал преимущество перед правастатином 10 мг в уменьшении степени протеинурии у больных диабетической нефропатией. При этом следует отметить, что динамика СКФ в обеих группах лечения не отличалась, а снижение протеинурии было достоверным только при исходной макроальбуминурии [108].

Для острого ухудшения функции почек также были получены противоречивые данные [109]. Известно, что высокодозовый прием высокоэффективных статинов предотвращает развитие контраст-индуцированной нефропатии [110]. Активно обсуждается как профилактическое [111], так и негативное [112] влияние статинов на развитие ОПП после проведения кардиохирургии и других операций [113]. Имеются мета-анализы и систе-

матические обзоры, не подтвердившие роль статинов в снижении риска почечной недостаточности [98, 114, 115]. При сравнении «профилактической силы» аторва- и розувастатина не было получено различий в отличие от хронического течения ХБП [116], симва- и розувастатин показал себя наименее эффективным [117]. С другой стороны, имеются данные (когортные исследования), что в общей популяции длительный прием статинов ассоциировался с развитием ОПП и ХБП [118, 119]. Высокодозовая терапия статинами в сравнении с низкодозовой ассоциировалась с возрастанием риска развития выраженного нарушения функции почек на 13–34% [120, 121].

Различия эффектов представителей статинов могут быть обусловлены особенностями профиля их плейотропных эффектов. Так, по данным X. Wang и соавт. (2017), аторва- и розувастатин был более эффективен против дисфункции NO-синтазы и апоптоза клеток, тогда как розувастатин – против воспаления [117].

Важнейшей проблемой в назначении статинов пациентам с ХБП является страх врачей перед развитием побочных эффектов на фоне их приема, поскольку ПД является общепризнанным ФР их развития [24]. В рекомендациях KDIGO за 2013 г. были определены безопасные дозы статинов для больных со СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (аторва- и розувастатин 20 мг, флува- и розувастатин 80 мг, розувастатин 10 мг, симва- и розувастатин 40 мг, симва- и розувастатин+эзетемиб 20/10 мг), это является не совсем обоснованным и преждевременным, по мнению группы KDOQI США, поскольку может привести к путанице при выборе схем лечения пациентов, нуждающихся в высокоинтенсивной терапии статинами, например, после ОКС [122]. Европейским обществом кардиологов вышеописанный режим дозирования статинов определен как стартовый при ХБП [3]. Подтверждением этого является инструкция к аторва- и розувастатину, где изменение дозы у пациентов с нарушениями функции почек не требуется, а также к розувастатину, где изменения дозы не требуется при СКФ более 30 мл/мин/1,73 м². Препаратами выбора согласно Европейским рекомендациям по дислипидемии должны быть статины с минимальной почечной экскрецией – аторва-, флува- и питава- и розувастатин. Из перечисленных статинов аторва- и розувастатин в большей степени метаболизируется с помощью CYP3A4, что может привести к множественным неблагоприятным лекарственным взаимодействиям [3]. Флува- и розувастатин, метаболизируются CYP2C9, поэтому они в меньшей степени вступают в межлекарственные взаимодействия, однако питава- и розувастатин эффективнее снижает уровень ЛНП [3]. Несмотря на все перечисленные плюсы питава- и розувастатина, стоит отметить, что пока он является самым малоисследованным представителем статинов. При СКФ <60 мл/мин/1,73 м² не рекомендуют превышать дозу в 2 мг/сут., при СКФ >60 мл/мин/1,73 м²–4 мг/сут. [59].



Конкор®

уменьшает тонус симпатической НС:
снижает АД и ЧСС¹:

Оригинальный
бисопролол¹

Эффективнее дженериков
в снижении ЧСС⁵

272 руб в месяц
(5 мг №50)⁴



Конкор® AM

тройной механизм действия²:
↓ тонуса симпатической НС
↑ периферической вазодилатации
↓ синтеза ренина (воздействие на РААС)

Гибкая линейка²
дозировок Конкор® AM

Фиксированная комбинация²
оригинального бисопролола и амлодипина



РАЗМЕЩЕНИЕ НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

*Симпатическая НС – симпатическая нервная система.
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® П N012963/01; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® AM ЛП-001137; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® КОР П N013955/01; 4. IMS, retail, 2017; 5. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015;14(6):29-35

Конкор® (бисопролол). Регистрационное удостоверение: П N012963/01. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** бета₁-адреноблокатор селективный. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность; профилактика приступов пароксизмальной синусовой тахикардии; профилактика приступов пароксизмальной брадикардии; профилактика приступов пароксизмальной атриовентрикулярной (AV) блокады II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендованная начальная доза составляет 1,25 мг 1 раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*:** Со стороны сердечно-сосудистой системы – очень часто: брадикардия (у пациентов с ХСН), со стороны пищеварительной системы – часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Со стороны пищеварительной системы – часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Общие нарушения – часто: астения (у пациентов с ХСН), повышенная утомляемость*. Центральная нервная система – часто: головокружение**, головная боль*. * У пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. На начальных этапах лечения препаратом Конкор® пациенты нуждаются в постоянном наблюдении. Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях: тяжелые формы ХОБЛ и сетчаточные формы бронхиальной астмы, сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови; симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии) также как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость могут маскироваться; строгая диета, проведение десенсибилизирующей терапии; AV блокада I степени, стенокардия Принцметала, нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии могут возникнуть усиление симптомов), псориаз (в т.ч. в анамнезе). Условия хранения: хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35, Тел: +7 495 937 33 04, факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 05 сентября 2017. Соответствует MDS Bisoprolol V10.0 2014May23. **Конкор® AM (бисопролол/амлодипин)**. Регистрационное удостоверение: ЛП-001137. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гипотензивное средство комбинированное (бета₁-адреноблокатор селективный + блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК)). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки 5 мг + 5 мг, таблетки 5 мг + 10 мг, таблетки 10 мг + 5 мг, таблетки 10 мг + 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия: замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах. **Противопоказания:** по амлодипину: тяжелая артериальная гипотензия, шок (в т.ч. кардиогенный), нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала), гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; обструкция выходящего отдела левого желудочка (например, клинически значимый аортальный стеноз). По бисопрололу: острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии; кардиогенный шок; атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла (СССУ); синоатриальная блокада; выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 ударов/мин); симптоматическая артериальная гипотензия; тяжелые формы бронхиальной астмы; выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно; феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз. По комбинации амлодипина / бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). По амлодипину: в период приема препарата необходимо контролировать массу тела и потребление натрия; назначение соответствующей диеты. Долговременная терапия. Рекомендуется постепенное снижение дозы. **Нарушение функции печени:** У пациентов с нарушением функции печени выведение амлодипина может быть замедлено. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. **Нарушение функции почек:** Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция режима дозирования, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится с помощью диализа. Пациентам, подвергающимся диализу, следует назначать амлодипин с особой осторожностью. Для пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. **Пожилые пациенты:** Пожилым пациентам может назначаться обычная доза препарата. Осторожность требуется только при увеличении дозы. Дети. Препарат не рекомендован к применению у детей в возрасте до 18 лет в виду отсутствия данных по эффективности и безопасности. Рекомендованная суточная доза – 1 таблетка определенной дозировки в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*:** По амлодипину: Нарушения со стороны нервной системы – часто: сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения); нарушения со стороны органа зрения – часто: нарушение зрения (в т.ч. диплопия); нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, боль в животе, диспепсия, изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея); нарушения со стороны сердца – часто: ощущение сердцебиения; нарушения со стороны сосудов – часто: «приливы»; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – часто: одышка; общие расстройства и нарушения в месте введения – очень часто: периферические отеки; нарушения со стороны сердечно-мышечной и соединительной ткани – часто: отеки лодыжек, судороги мышц. По бисопрололу: нарушения со стороны нервной системы – часто: головная боль**, головокружение**, нарушения со стороны сосудов – часто: ощущение похолодания или онемения в конечностях; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, рвота, диарея, запор, общие расстройства и нарушения в месте введения – часто: повышенная утомляемость**. * Особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® AM резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. По амлодипину: в период приема препарата необходимо контролировать массу тела и потребление натрия; назначение соответствующей диеты. Долговременная терапия. Рекомендуется постепенное снижение дозы. **Нарушение функции почек:** У пациентов с тяжелым нарушением функции печени может возникнуть необходимость в постепенном подборе дозы и тщательном мониторинге состояния пациента. Пациентам с почечной недостаточностью амлодипин назначают в обычных дозах, так как изменения его концентрации в плазме не коррелируются со степенью почечной недостаточности, и амлодипин не диализуется. У пациентов пожилого возраста может увеличиваться T_{1/2} и снижаться клиренс амлодипина. По бисопрололу: Внезапная отмена бисопролола может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертензией или стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью. У пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады альфа-адренорецепторов (на фоне применения альфа-адреноблокаторов). Пациенты с псориазом или псориазом в анамнезе бисопролол должен назначаться только после тщательной оценки ожидаемой пользы и риска. У пациентов, подвергающихся общей анестезии, блокада бета₁-адренорецепторов снижает частоту высвобождения аритмии и ишемии миокарда во время проведения анестезии и интубации, а также в послеоперационный период. Рекомендуется сохранять блокаду бета₁-адренорецепторов периоперационно. Перед проведением общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о приеме пациентом бета₁-адреноблокаторов из-за риска взаимодействия с другими препаратами, что может привести к брадикардии, подавлению рефлекторной тахикардии и снижению рефлекса для компенсации потери крови. Если необходимо отменить бета₁-адреноблокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно и завершено примерно за 48 часов до анестезии. При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно увеличение сопротивления дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета₂-адреностимуляторов. У пациентов с ХОБЛ применение бисопролола следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациентам следует наблюдать на появление новых симптомов (например, одышка, непереносимость физических нагрузок, кашель). **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить препарат в недоступном для детей месте. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35, Тел: +7 495 937 33 04, факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 29 декабря 2016. Соответствует CCDS Bisoprolol+Amlopidine V5.0 2015Oct12

Риск межлекарственных взаимодействий

В последнее время все больше внимания исследователей уделяется проблеме мультиморбидности не только ввиду взаимного пагубного влияния патологий друг на друга, но и в связи с развитием межлекарственных взаимодействий. Известно, что два и более заболеваний имеют около 80% пациентов старше 75 лет. Более 80% пациентов, перенесших ОКС, имеют АГ, которая требует постоянного многокомпонентного медикаментозного лечения [123]. Имеются данные, что 50% всех нежелательных лекарственных реакций обусловлены межлекарственным взаимодействием на уровне цитохрома P450 [124], который участвует в метаболизме примерно половины всех существующих препаратов. Межлекарственные взаимодействия приводят к снижению либо эффективности, либо безопасности статинов [27]. Изофермент CYP3A4 метаболизирует симвастатин, аторвастатин и ловастатин, CYP2C9 – розувастатин, питавастатин и флувастатин [125, 126].

В последних европейских [2016] рекомендациях по лечению дислипидемии кратко приводится список лекарств, потенциально взаимодействующих со статинами, метаболизируемыми через CYP3A4. Риск развития лекарственного взаимодействия ниже при назначении флувастатина, правастатина, питавастатина и розувастатина [3]. Стоит отметить, что симвастатин больше, чем аторвастатин, метаболизируется данным изоферментом и, следовательно, сильнее вступает в перечисленные межлекарственные взаимодействия [27]. В 2016 г. Американской ассоциацией сердца был выпущен документ, посвященный межлекарственным взаимодействиям статинов и других препаратов, применяемых у больных ИБС, с подробными инструкциями по ведению пациентов [27].

Кроме лекарственных взаимодействий, важно отметить также и пищевые. Так, имеются некоторые разногласия в объемах грейпфрутового сока, негативно влияющего на фармакокинетику статинов, однако показано, что уже 1 стакан/1 плод значительно меняет фармакокинетику статинов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (в основном симвастатин и ловастатин, в меньшей степени – аторвастатин) в течение 24 часов [126, 127].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23 (6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганыан Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. Stevens W, Peneva D, Li JZ, Liu LZ, Liu G, Gao R et al. Estimating the future burden of cardiovascular disease and the value of lipid and blood pressure control therapies in China. BMC Health Services Research. 2016;16(1):175. DOI: 10.1186/s12913-016-1420-8
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272

Стоит отметить, что такие нежелательные явления при приеме статинов, как ухудшение когнитивных способностей, в настоящее время считаются не только опровергнутыми, но и противоположными [127–129]. Для ассоциации статинов с риском развития рака данные остаются противоречивыми, однако подавляющее большинство исследований свидетельствуют в пользу статинов [126]. Несмотря на возможную связь статинов со снижением продукции стероидных гормонов, по данным мета-анализов и систематических обзоров они улучшают эректильную функцию у мужчин [130, 131]. В недавнем (2018) обзоре специалистов Европейского общества кардиологов подчеркивается отсутствие какой-либо связи не только статинов, но и ингибиторов PCSK9 с когнитивными нарушениями. Статины также не влияют на риск развития катаракты и геморрагического инсульта [127, 132].

Таким образом, несмотря на высокую безопасность терапии статинами, признанную всеми кардиологическими сообществами мира, не только сами пациенты, но и практикующие врачи все же продолжают необоснованно отменять статины [62, 127, 132]. Отчасти это связано с существующими «мифами», которые распространяются средствами массовой информации [132], а также с эффектом «ноцебо», когда побочные явления зачастую возникают лишь от знания о возможных мышечных симптомах при приеме статинов, но в реальности имеют другой генез [133, 134]. Возможно, в будущем повысить безопасность приема статинов помогут генотипирование [127] перед началом терапии, а также разработка алгоритмов, учитывающих дополнительные ФР развития осложнений с последующим выбором конкретного статина или стартового назначения комбинированной липидснижающей терапии. В 2018 г. Европейским обществом кардиологов еще раз подчеркивается, что установленные сердечно-сосудистые преимущества терапии статинами намного перевешивают риск любых неблагоприятных эффектов [135].

Конфликт интересов отсутствует.

4. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N. M., Bazhan S.S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;3:5–22. [Russian: Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5–22]
5. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Siskind G et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-

- Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *Journal of Clinical Lipidology*. 2015;9(6):S1-S122.e1. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.09.002
6. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K et al. Position paper Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science*. 2015;11(1):1–23. DOI: 10.5114/aoms.2015.49807
 7. Sposito AC, Faria Neto JR, Carvalho LSF de, Lorenzatti A, Cafferata A, Elikir G et al. Statin-associated muscle symptoms: position paper from the Luso-Latin American Consortium. *Current Medical Research and Opinion*. 2017;33(2):239–51. DOI: 10.1080/03007995.2016.1252740
 8. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288(4):462–7. PMID: 12132976
 9. Shalnova S.A., Deev A. D., Metelskaya V. A., Evstifeeva S. E., Rotar O. P., Zhernakova Yu. V. et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15 (4):29–37. [Russian: Шальнова С. А., Деев А. Д., Метельская В. А., Евстифеева С. Е., Ротарь О. П., Жернакова Ю. В. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(4):29-37]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37
 10. Martsevich S. Yu., Lerman O. V., Kutishenko N. P., Suvorov A. Yu. The problem of statin use in patients with cardiovascular diseases and concomitant liver diseases. What do practicing physicians think about it? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11 (2):167–9. [Russian: Марцевич С. Ю., Лерман О. В., Кутищенко Н. П., Суворов А. Ю. Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что о ней думают практические врачи? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(2):167-9]
 11. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2940–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz295
 12. Knyazeva Yu. S. Preferences and awareness of therapists and cardiologists in the appointment of hypolipidemic drugs. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2017;2:124–7. [Russian: Князева Ю. С. Предпочтения и информированность врачей-терапевтов и врачей-кардиологов при назначении гиполипидемических лекарственных препаратов. Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2017;2:124-7]
 13. WHO documentation centre. Availability of medical products and their rational use. *Information Bulletin*. 2013;1–9. [Russian: Документационный центр ВОЗ: Информационный бюллетень «Доступность лекарственных препаратов и их рациональное использование». 2013;1–9. Доступно на: <http://whodc.mednet.ru/en/component/attachments/download/96.html>]
 14. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(7):744–7. DOI: 10.1177/2047487315598710
 15. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic Determinants of Statin-Induced Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction: The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) Trial. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2012;5(2):257–64. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961144
 16. Rallidis LS, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. *International Journal of Cardiology*. 2012;159(3):169–76. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.07.048
 17. Ose L. Pitavastatin: a distinctive lipid-lowering drug. *Clinical Lipidology*. 2010;5(3):309–23. DOI: 10.2217/clp.10.28
 18. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*. 2015;36(17):1012–22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043
 19. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *Journal of Clinical Lipidology*. 2012;6(3):208–15. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.03.003
 20. Chodick G, Shalev V, Gerber Y, Heymann AD, Silber H, Simah V et al. Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: A population-based retrospective cohort study in Israel. *Clinical Therapeutics*. 2008;30(11):2167–79. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.11.012
 21. Vrablik M, Zlatohlavek L, Stulc T, Adamkova V, Prusikova M, Schwarzo-va L et al. Statin-associated myopathy: from genetic predisposition to clinical management. *Physiological Research*. 2014;63 Suppl 3:S327-334. PMID: 25428737
 22. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8(3):S58–71. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.03.004
 23. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J et al. Effect of Statins on Skeletal Muscle Function. *Circulation*. 2013;127(1):96–103. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101
 24. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(7):S35–65. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.01.003
 25. Lim S, Despres J-P, Koh KK. Prevention of Atherosclerosis in Overweight/Obese Patients. *Circulation Journal*. 2011;75(5):1019–27. DOI: 10.1253/circj.CJ-10-1240
 26. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis: *Current Opinion in Lipidology*. 2007;18(4):401–8. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32825a6773
 27. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions with Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(21):e468–95. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000456
 28. Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative Tolerability and Harms of Individual Statins: A Study-Level Network Meta-Analysis of 246 955 Participants From 135 Randomized, Controlled Trials. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013;6(4):390–9. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000071
 29. Phan K, Gomez Y-H, Elbaz L, Daskalopoulou SS. Statin treatment non-adherence and discontinuation: clinical implications and potential solutions. *Current Pharmaceutical Design*. 2014;20(40):6314–24. PMID: 24953391
 30. Haukka J, Niskanen L, Partonen T, Lönnqvist J, Tiihonen J. Statin usage and all-cause and disease-specific mortality in a nationwide study: STATINS AND MORTALITY. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012;21(1):61–9. DOI: 10.1002/pds.2255
 31. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M et al. Discontinuation of Statins in Routine Care Settings: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(7):526–34. DOI: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004
 32. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: The Cleveland Clinic experience. *American Heart Journal*. 2013;166(3):597–603. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.06.004
 33. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent Nondaily Dosing Strategies in Patients with Previous Statin-Induced Myopathy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013;47(3):398–404. DOI: 10.1345/aph.1R509
 34. Ruisinger JF, Backes JM, Gibson CA, Moriarty PM. Once-a-Week Rosuvastatin (2.5 to 20 mg) in Patients with a Previous Statin Intolerance. *The American Journal of Cardiology*. 2009;103(3):393–4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.09.095
 35. Athyros VG, Tziomalos K, Kakafika AI, Koumaras H, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Effectiveness of Ezetimibe Alone or in Combination with Twice a Week Atorvastatin (10 mg) for Statin Intolerant High-Risk Patients. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(4):483–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.09.096

36. Jacobson TA. Toward "Pain-Free" Statin Prescribing: Clinical Algorithm for Diagnosis and Management of Myalgia. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008;83(6):687–700. DOI: 10.4065/83.6.687
37. Stein EA, Ballantyne CM, Windler E, Sirnes PA, Sussekov A, Yigit Z et al. Efficacy and Tolerability of Fluvastatin XL 80 mg Alone, Ezetimibe Alone, and the Combination of Fluvastatin XL 80 mg With Ezetimibe in Patients with a History of Muscle-Related Side Effects With Other Statins. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(4):490–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.09.099
38. Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs. *European Heart Journal*. 2013;34(24):1783–9. DOI: 10.1093/eurheartj/eh088
39. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for Hypercholesterolemia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2014;54(1):273–93. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025
40. Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, Chu M, Yao J, Xu D. Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Scientific Reports*. 2017;7(1):238. DOI: 10.1038/s41598-017-00316-3
41. Tavori H, Melone M, Rashid S. Alirocumab: PCSK9 inhibitor for LDL cholesterol reduction. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2014;12(10):1137–44. DOI: 10.1586/14779072.2014.954551
42. Guo J, Meng F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H et al. Meta-Analysis of Safety of the Coadministration of Statin with Fenofibrate in Patients With Combined Hyperlipidemia. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(9):1296–301. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.06.050
43. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(14):1785–822. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.745
44. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed Statin Myopathy. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):329–35. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.016
45. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and Muscle Function. *Osteoporosis International*. 2002;13(3):187–94. DOI: 10.1007/s001980200012
46. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, Toth PP et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia — A systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *International Journal of Cardiology*. 2015;178:111–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.118
47. Antman EM, Jessup M. Clinical Practice Guidelines for Chronic Cardiovascular Disorders: A Roadmap for the Future. *JAMA*. 2014;311(12):1195. DOI: 10.1001/jama.2014.1742
48. Susekov A.V. Lipid Lowering Therapy: a Look Into the Past and Prospects for the Near Future. *Kardiologija*. 2016;56(6):81–8. [Russian: Сусеков А.В. Гиполипидемическая терапия: взгляд в прошлое и перспективы на ближайшее будущее. *Кардиология*. 2016;56(6):81–8]. DOI: 10.18565/cardio.2016.6.81-88
49. Russo M, Scobey M, Bonkovsky H. Drug-Induced Liver Injury Associated with Statins. *Seminars in Liver Disease*. 2009;29(04):412–22. DOI: 10.1055/s-0029-1240010
50. Fitchett DH, Hegele RA, Verma S. Cardiology patient page. Statin Intolerance. *Circulation*. 2015;131(13):e389-91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013189
51. Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver International*. 2017;37(2):173–8. DOI: 10.1111/liv.13308
52. Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, Fontana RJ, Barnhart H, Kleiner DE et al. Spectrum of statin hepatotoxicity: Experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology*. 2014;60(2):679–86. DOI: 10.1002/hep.27157
53. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: Reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *Journal of Hepatology*. 2012;56(2):374–80. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.023
54. Charles EC, Olson KL, Sandhoff BG, McClure DL, Merenich JA. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. *The American Journal of Medicine*. 2005;118(6):618–24. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.02.008
55. Karahalil B, Hare E, Koç G, Uslu İ, Şentürk K, Özkan Y. Hepatotoxicity associated with statins. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 2017;68(4):254–60. DOI: 10.1515/aiht-2017-68-2994
56. Alberton M, Wu P, Druyts E, Briel M, Mills EJ. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2012;105(2):145–57. DOI: 10.1093/qjmed/hcr158
57. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QRResearch database. *BMJ*. 2010;340:c2197–c2197. DOI: 10.1136/bmj.c2197
58. Clarke AT, Johnson PCD, Hall GC, Ford I, Mills PR. High Dose Atorvastatin Associated with Increased Risk of Significant Hepatotoxicity in Comparison to Simvastatin in UK GPRD Cohort. *PLOS ONE*. 2016;11(3):e0151587. DOI: 10.1371/journal.pone.0151587
59. Center for Drug Evaluation and Research. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. [Internet] 2012. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>
60. Marrone G, Vaccaro FG, Biolato M, Miele L, Liguori A, Araneo C et al. Drug-induced liver injury 2017: the diagnosis is not easy but always to keep in mind. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017;21(1 Suppl):122–34. PMID: 28379587
61. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8(3):S47–S7. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.02.011
62. Bel'diev SN. The problem of statin use in patients with cardiovascular diseases and concomitant liver diseases. What prevents overcoming statinophobia? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):325–30. [Russian: Бельдиев С.Н. Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что препятствует преодолению статинофобии? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(3):325–30]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-325-330
63. Bergland Ellingsen S, Nordmo E, Tore Lappégard K. Recurrence and Severe Worsening of Hepatotoxicity After Reintroduction of Atorvastatin in Combination with Ezetimibe. *Clinical Medicine Insights: Case Reports*. 2017;10:117954761773137. DOI: 10.1177/1179547617731375
64. Ritchie SR, Orr DW, Black PN. Severe jaundice following treatment with ezetimibe. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2008;20(6):S72–3. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f1752d
65. Castellote J, Ariza J, Rota R, Girbau A, Xiol X. Serious drug-induced liver disease secondary to ezetimibe. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(32):S098–9. DOI: 10.3748/wjg.14.S098
66. Culver AL. Statin Use and Risk of Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172(2):144–52. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.625
67. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet*. 2010;375(9716):735–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6
68. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *The Lancet*. 2012;380(9841):S65–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61190-8
69. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1924–9. DOI: 10.2337/dc09-0738
70. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Journal of Diabetes*. 2017;9(4):320–4. DOI: 10.1111/1753-0407.12524
71. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European*

- Heart Journal. 2013;34(39):3035–87. DOI: 10.1093/eurheartj/eht108
72. Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2713–21. PMID: 14514569
 73. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001;103(3):357–62. PMID: 11157685
 74. Huang C-H, Huang Y-Y, Hsu BR-S. Pitavastatin improves glycosylated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*. 2016;7(5):769–76. DOI: 10.1111/jdi.12483
 75. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(21):2195–207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646
 76. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun C-C et al. Predictors of New-Onset Diabetes in Patients Treated with Atorvastatin. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(14):1535–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.047
 77. Abbas A, Milles J, Ramachandran S. Rosuvastatin and Atorvastatin: Comparative Effects on Glucose Metabolism in Non-Diabetic Patients with Dyslipidaemia. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2012;5:CMED.S7591. DOI: 10.4137/CMED.S7591
 78. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T et al. Meta-Analysis of Impact of Different Types and Doses of Statins on New-Onset Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(8):1123–30. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037
 79. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 2013;346(may23 4):f2610–f2610. DOI: 10.1136/bmj.f2610
 80. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population: Statins and risk of treated incident diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;75(4):1118–24. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04403.x
 81. Ma T, Tien L, Fang C-L, Liou Y-S, Jong G-P. Statins and New-Onset Diabetes: A Retrospective Longitudinal Cohort Study. *Clinical Therapeutics*. 2012;34(9):1977–83. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.08.004
 82. Olotu BS, Shepherd MD, Novak S, Lawson KA, Wilson JP, Richards KM et al. Use of Statins and the Risk of Incident Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2016;16(5):377–90. DOI: 10.1007/s40256-016-0176-1
 83. Casula M, Mozzanica F, Scotti L, Tragni E, Pirillo A, Corrao G et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;27(5):396–406. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.03.001
 84. Preiss D. Risk of Incident Diabetes with Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556–64. DOI: 10.1001/jama.2011.860
 85. Sattar NA, Ginsberg H, Ray K, Chapman MJ, Arca M, Averna M et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: Evidence and guidance for clinical practice. *Atherosclerosis Supplements*. 2014;15(1):1–15. DOI: 10.1016/j.atherosclerossup.2014.04.001
 86. Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava Zh.D., Bobkova I.N., Villevalde S.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19 (8):7–37. [Russian: Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевальде С. В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(8):7-37]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
 87. Zykov M.V., Kashtalov V.V., Shafranskaya K.S., Bykova I.S., Kalaeva V.V., Karetnikova V.N. et al. Connection of various cardiovascular risk factors with renal dysfunction in patients with acute coronary artery disease. *Cardiological Bulletin*. 2016;11(1):38–42. [Russian: Зыков М.В., Кашталап В.В., Шафранская К.С., Быкова И.С., Калаева В.В., Каретникова В.Н. и др. Связь различных факторов кардиоваскулярного риска с нарушением функции почек у больных острым коронарным. *Кардиологический вестник*. 2016;11(1):38-42]
 88. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3–46. PMID: 21882396
 89. Gluba A, Rysz J, Banach M. Statins in patients with chronic kidney disease: why, who and when? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2010;11(16):2665–74. DOI: 10.1517/14656566.2010.512419
 90. Wong MG, Wanner C, Knight J, Perkovic V. Lowering cholesterol in chronic kidney disease: is it safe and effective? *European Heart Journal*. 2015;36(43):2988–95. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv393
 91. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(10):829–39. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5
 92. Messow CM, Isles C. Meta-analysis of statins in chronic kidney disease: who benefits? *QJM: An International Journal of Medicine*. 2017;110(8):493–500. DOI: 10.1093/qjmed/hcx040
 93. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):S49–73. DOI: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
 94. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25):2889–934. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
 95. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1—Recommendation. *Journal of Clinical Lipidology*. 2015;9(2):129–69. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.02.003
 96. Kosmas CE, DeJesus E, Sourla E, Morcelo R, Montan PD, Guzman E. Effects of Statins on Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*. 2017;9:1179559X1771902. DOI: 10.1177/1179559X17719029
 97. Zhang Z, Wu P, Zhang J, Wang S, Zhang G. The effect of statins on microalbuminuria, proteinuria, progression of kidney function, and all-cause mortality in patients with non-end stage chronic kidney disease: A meta-analysis. *Pharmacological Research*. 2016;105:74–83. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.005
 98. Su X, Zhang L, Lv J, Wang J, Hou W, Xie X et al. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(6):881–92. DOI: 10.1053/ajkd.2016.01.016
 99. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;31(5):CD007784. DOI: 10.1002/14651858.CD007784.pub2
 100. Sanguankee A, Upala S, Cheungpasitporn W, Ungprasert P, Knight EL. Effects of Statins on Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2015;10(7):e0132970. DOI: 10.1371/journal.pone.0132970
 101. Shen X, Zhang Z, Zhang X, Zhao J, Zhou X, Xu Q et al. Efficacy of statins in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids in Health and Disease*. 2016;15(1):179. DOI: 10.1186/s12944-016-0350-0
 102. Han E, Kim G, Lee J-Y, Lee Y, Kim BS, Lee B-W et al. Comparison between Atorvastatin and Rosuvastatin in Renal Function Decline among Patients with Diabetes. *Endocrinology and Metabolism*. 2017;32(2):274. DOI: 10.3803/EnM.2017.32.2.274
 103. Savarese G, Musella F, Volpe M, Paneni F, Perrone-Filardi P. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(6):2482–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.05.010

104. Wu Y, Wang Y, An C, Dong Z, Liu H, Zhang Y et al. Effects of rosvastatin and atorvastatin on renal function: meta-analysis. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(5):1259–66. PMID: 22382383
105. De Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, Cressman MD, Heerspink HJL, Molitoris BA et al. Renal effects of atorvastatin and rosvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(3):181–90. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70246-3
106. Rutter MK, Prais HR, Charlton-Menys V, Gittins M, Roberts C, Davies RR et al. Protection Against Nephropathy in Diabetes with Atorvastatin (PANDA): a randomized double-blind placebo-controlled trial of high- vs. low-dose atorvastatin I: Atorvastatin dose and diabetic nephropathy. *Diabetic Medicine*. 2011;28(1):100–8. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03139.x
107. Lai C-L, Chou H-W, Chan KA, Lai M-S. Effects of Atorvastatin and Rosuvastatin on Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(5):619–24. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.12.009
108. Kimura S, Inoguchi T, Yokomizo H, Maeda Y, Sonoda N, Takayanagi R. Randomized comparison of pitavastatin and pravastatin treatment on the reduction of urinary albumin in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(7):666–9. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01566.x
109. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, De Waele E, Van Gorp V, De Regt J et al. Statins and the Kidney: Friend or Foe? *Blood Purification*. 2017;43(1–3):91–6. DOI: 10.1159/000453577
110. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. 2014;46(4):S17–92. DOI: 10.1093/ejcts/ezu366
111. Barbarash O.L., Maleva O.V., Trubnikova O.A. Effectiveness and Safety of Statins in Cardiac Surgery Patients. *Doctor.ru*. 2016;2(119):12–7. [Russian: Барбараш О.Л., Малева О.В., Трубникова О.А. Эффективность и безопасность статинов в кардиохирургии. *Доктор.ру*. 2016;2(119):12–7]
112. He S, Liu Q, Li H, Tian F, Chen S, Weng J. Role of statins in preventing cardiac surgery-associated acute kidney injury: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;Volume 14:475–82. DOI: 10.2147/TCRM.S160298
113. McWilliam SJ, Antoine DJ, Pirmohamed M. Repurposing Statins for Renal Protection: Is It a Class Effect? *Repurposing Statins for Renal Protection. Clinical and Translational Science*. 2018;11(2):100–2. DOI: 10.1111/cts.12521
114. Xiong B, Nie D, Cao Y, Zou Y, Yao Y, Qian J et al. Preoperative Statin Treatment for the Prevention of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart, Lung and Circulation*. 2017;26(11):1200–7. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.11.024
115. Zhen-Han L, Rui S, Dan C, Xiao-Li Z, Qing-Chen W, Bo F. Perioperative statin administration with decreased risk of postoperative atrial fibrillation, but not acute kidney injury or myocardial infarction: A meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):10091. DOI: 10.1038/s41598-017-10600-x
116. Liu Y, Liu Y, Tan N, Chen J, Zhou Y, Li L et al. Comparison of the Efficacy of Rosuvastatin versus Atorvastatin in Preventing Contrast Induced Nephropathy in Patient with Chronic Kidney Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e111124. DOI: 10.1371/journal.pone.0111124
117. Wang X, Zhang T, Hu L, Sun S, Zhang W, Sun Z et al. Comparison of Effects of Different Statins on Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Rats: Histopathological and Biochemical Findings. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017(2017):6282486. DOI: 10.1155/2017/6282486
118. Acharya T, Huang J, Tringali S, Frei CR, Mortensen EM, Mansi IA. Statin Use and the Risk of Kidney Disease with Long-Term Follow-Up (8.4-Year Study). *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(4):647–55. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.11.031
119. Corrao G, Soranna D, Casula M, Merlini L, Porcellini MG, Catapano AL. High-potency statins increase the risk of acute kidney injury: Evidence from a large population-based study. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):224–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.022
120. Chung Y-H, Lee Y-C, Chang C-H, Lin M-S, Lin J-W, Lai M-S. Statins of high versus low cholesterol-lowering efficacy and the development of severe renal failure: statins and renal failure. *Pharmacoeconomics and Drug Safety*. 2013;22(6):583–92. DOI: 10.1002/pds.3433
121. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013;346(mar 18 3):f880–f880. DOI: 10.1136/bmj.f880
122. Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P, Rahman M, Saland JM, Wilson PWF et al. KDOQI US Commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;65(3):354–66. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.10.005
123. Oganov R. G., Denisov I. N., Simanenkov V. I., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Boldueva S. A. et al. Comorbidities in practice. *Clinical guidelines. Cardiovascular therapy and prevention*. 2017;16(6):5–56. [Russian: Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Болдуева С. А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. *Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5–56]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
124. Emoto C, Murayama N, Rostami-Hodjegan A, Yamazaki H. Methodologies for investigating drug metabolism at the early drug discovery stage: prediction of hepatic drug clearance and P450 contribution. *Current Drug Metabolism*. 2010;11(8):678–85. PMID: 20973757
125. Goh IXW, How CH, Tavintharan S. Cytochrome P450 drug interactions with statin therapy. *Singapore Medical Journal*. 2013;54(3):131–5. PMID: 23546024
126. Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiologica Sinica*. 2016;32(6):631–9. PMID: 27899849
127. Spence JD, Dresser GK. Overcoming Challenges with Statin Therapy. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(1):e002497. DOI: 10.1161/JAHA.115.002497
128. Bitzur R. Remembering Statins: Do Statins Have Adverse Cognitive Effects? *Diabetes Care*. 2016;39(Supplement 2):S253–9. DOI: 10.2337/dcS15-3022
129. Chu C-S, Tseng P-T, Stubbs B, Chen T-Y, Tang C-H, Li D-J et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):5804. DOI: 10.1038/s41598-018-24248-8
130. Wang K-J, Cai X, Tian Y, Wu T, Cao C-X, Bu S-Y. The role of statins in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Andrology*. 2014;16(3):461. DOI: 10.4103/1008-682X.123678
131. Kostis JB, Dobrzynski JM. The Effect of Statins on Erectile Dysfunction: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *The Journal of Sexual Medicine*. 2014;11(7):1626–35. DOI: 10.1111/jsm.12521
132. Smirnova M.D., Ageev F.T. Statins – old myths and new facts. *Russian medical journal*. 2017;25(20):1421–8. [Russian: Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Статины – старые мифы и новые факты. *РМЖ*. 2017;25(20):1421–8]
133. Slomski A. Nocebo Effect May Account for Statin Adverse Events. *JAMA*. 2017;317(24):2476. DOI: 10.1001/jama.2017.7582
134. Pedro-Botet J, Rubiés-Prat J. Statin-associated muscle symptoms: beware of the nocebo effect. *The Lancet*. 2017;389(10088):2445–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31163-7
135. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European Heart Journal*. 2018;39(27):2526–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy182

Обзор поступил 28.05.18 (Received 28.05.18)

Коротаяева Е. С.¹, Королева Л. Ю.¹, Ковалева Г. В.², Кузьменко Е. А.², Носов В. П.¹

¹ – ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1,

² – ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», 603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОКС ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА: ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ БЛОКАТОРОВ P2Y12 ТИКАГРЕЛОРА И КЛОПИДОГРЕЛА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ключевые слова: острый коронарный синдром, тромбоз стента, двойная антитромбоцитарная терапия, тикагрелор, клопидогрел, приверженность

Ссылка для цитирования: Коротаяева Е. С., Королева Л. Ю., Ковалева Г. В., Кузьменко Е. А., Носов В. П. Двойная антитромбоцитарная терапия у пациентов с ОКС после чрескожного коронарного вмешательства: индивидуальная эффективность и геморрагическая безопасность блокаторов P2Y12 тикагрелора и клопидогрела в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2019;59(5S):27–36

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить сравнительную эффективность и безопасность клопидогрела и тикагрелора в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в ранние и отдаленные сроки в условиях реальной клинической практики, а также оценить приверженность к лечению. **Материалы и методы.** В исследование были включены 109 пациентов с ОКС, которые подверглись ЧКВ. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (n=57) – получали тикагрелор и 2-я группа (n=52) – получали клопидогрел в составе ДАТТ в течение 12 месяцев. Анализировалась частота развития ишемических (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный ИМ и тромбоз стента (ТС)) и геморрагических событий в период госпитализации, через 3, 6 и 12 месяцев. Также анализировались причины повторных госпитализаций в течение года. Оценивалась приверженность пациентов с помощью шкалы Мориски–Грина. **Результаты.** По частоте развития ТС значимых различий в группе тикагрелора и клопидогрела получено не было (8,8 и 11,5%; p=0,87). При проведении корреляционного анализа в половине всех случаев подострых ТС в общей выборке (n=109) в 4-х (3,65%) случаях из 8-ми (7,3%) основной причиной его развития послужило отсутствие приверженности пациентов к ДАТТ ($\tau=0,6$; p<0,001). Частота «малых» кровотечений значимо преобладала в группе тикагрелора против группы клопидогрела (38,6 против 21,2%; p=0,047). Не выявлено значимых различий по частоте «больших» кровотечений между группами лечения тикагрелором и клопидогрелом (1,8 и 1,9%; p=0,52). Однако разница в показателе фатальных кровотечений, включающих фатальное внутримозговое кровоизлияние в группе тикагрелора (1,8% и 0%; p=0,34), позволяет говорить о лучшей геморрагической безопасности клопидогрела. **Заключение.** В данном исследовании тикагрелор и клопидогрел оказались сравнимы по своей эффективности. Ишемические события и повторные госпитализации в обеих группах связаны в большей степени с прогрессированием атеросклероза, подтвержденным ангиографически; развитием рестенозов стентов, а также низкой приверженностью, что является главным предиктором подострых ТС. Кроме того, клопидогрел показал лучшую геморрагическую безопасность, чем тикагрелор, по частоте развития малых кровотечений.

Korotaeva E. S.¹, Koroleva L. Yu.¹, Kovaleva G. V.², Kuzmenko E. A.², Nosov V. P.¹

¹ – Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950,

² – Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N. A. Semashko, Rodionova street 190, Nizhny Novgorod, 603126

DOUBLE ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION: INDIVIDUAL EFFICACY AND HEMORRHAGIC SAFETY OF P2Y12 BLOCKERS OF TICAGRELOR AND CLOPIDOGREL IN ACTUAL CLINICAL PRACTICE

Keywords: acute coronary syndrome, stent thrombosis, double antiplatelet therapy, ticagrelor, clopidogrel, adherence

For citation: Korotaeva E. S., Koroleva L. Yu., Kovaleva G. V., Kuzmenko E. A., Nosov V. P.

Double antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: individual efficacy and hemorrhagic safety of P2Y12 blockers of ticagrelor and clopidogrel in actual clinical practice. *Kardiologiia*. 2019;59(5S):27–36

SUMMARY

Aim. To study the comparative efficacy and safety of clopidogrel and ticagrelor in the “double” antiplatelet therapy (DATТ) in patients with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI) in the early and late periods in real clinical practice, and to assess adherence to treatment. **Materials and methods.** The study included 109 patients with ACS, who underwent PCI. Patients were divided into two groups: the 1st group (n=57) – received ticagrelor and the 2nd group (n = 52) – received clopidogrel in the DATТ for 12 months. The frequency of ischemic events (death from cardiovascular causes, repeated myocardial infarction (MI) and stent thrombosis (ST)) and hemorrhagic events was analyzed during hospitalization, in 3 months, 6 months and in 12 months. Also, the reasons of repeated hospitalizations during the year were analyzed. The adherence of patients was assessed using the Moriski–Green scale. **Results.** There were no significant differences in the ticagrelor and clopidogrel groups (8.8% vs. 11.5%, p=0.87) for the incidence of stent thrombosis (ST). In the correlation analysis, in half of all cases of subacute ST in the total sample (n=109) (in 4 (3.65%) cases from 8 (7.3%)), the main reason for its development was the lack of adherence of patients to DATТ ($\tau=0,6$; p<0,001). The frequency of minor bleeding significantly prevailed in the ticagrelor group versus the clopidogrel group (38.6% vs. 21.2%, p=0.047). No significant difference in the rates of major bleeding was found between the ticagrelor and clopidogrel groups (1.8% and 1.9%, p=0.52). However, the difference in the rates of fatal bleeding, including more instances of fatal intracranial bleeding (1.8% vs. 0%; p=0,34), allows us to talk about the best hemorrhagic safety of clopidogrel. **Conclusion.** In this study, ticagrelor and clopidogrel were comparable in their effectiveness. Ischemic events and repeated hospitalizations in both groups are associated with the progression of atherosclerosis, confirmed by angiography; the development of stent restenosis, as well as low adherence, which is the main predictor of subacute TS. In addition, clopidogrel versus ticagrelor showed better hemorrhagic safety in the frequency of development of minor bleeding.

Information about the corresponding author:

Korotaeva E.S., e-mail: es.korotaeva@yandex.ru

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), включающая сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) и одного из блокаторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов, является обязательным компонентом лечения ОКС [1–7]. Впервые результаты исследования CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) доказали целесообразность усиления терапии АСК вторым антитромбоцитарным препаратом из группы блокаторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов – клопидогрелом у больных ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) на ЭКГ и способствовали появлению термина «двойная антитромбоцитарная терапия» [8, 9]. В последующем преимущества ДАТТ были доказаны у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Преимущества другого ингибитора P2Y12 рецепторов тромбоцитов – тикагрелора над клопидогрелом были представлены в исследовании PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes) [10]. Проблема выбора оптимального блокатора P2Y12 остается актуальной, несмотря на приоритетное использование, согласно современным рекомендациям, тикагрелора над клопидогрелом [5]. Врачи ежедневно сталкиваются с выбором препарата, оценивая ожидаемую индивидуальную эффективность, геморрагическую безопасность, а также стоимость лечения. Однако говоря о безопасности, стоит обратить внимание, что формально частота всех крупных кровотечений в исследовании PLATO была близкой при использовании тикагрелора и клопидогрела. Это «равенство» по геморрагической безопасности является одним из объяснений преимущества тикагрелора по уровню общей смертности и главной конечной точкой исследова-

ния за счет его большего влияния на риск нефатальных ишемических событий. Учитывая более сильное подавление активности тромбоцитов при использовании тикагрелора, одинаковая геморрагическая безопасность его и клопидогрела вызывает некоторые сомнения, что требует дальнейшего изучения [11, 12]. Именно поэтому исследования клинической практики смогут внести свои коррективы в понимание данной проблемы.

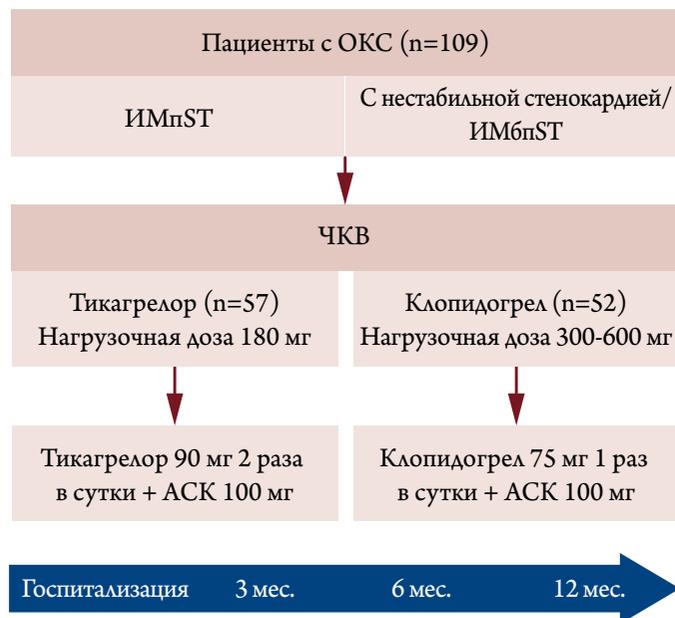
Безусловно, первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является оптимальным видом реперфузионной терапии при условии его проведения в максимально быстрые сроки в ЧКВ-центрах, которые обладают достаточным опытом [13–15]. Следовательно, сохранение проходимости стентированного сегмента в инфаркт-связанной артерии, предотвращение острого и подострого тромбоза стента (ТС), а также повторных ишемических событий являются одними из важнейших проблем у пациентов, принимающих ДАТТ в течение 12 месяцев после перенесенного ОКС [16].

Цель исследования – изучить сравнительную эффективность и безопасность клопидогрела и тикагрелора в составе ДАТТ у пациентов с ОКС после проведения ЧКВ в ранние и отдаленные сроки в условиях реальной клинической практики и оценить приверженность к лечению.

Материалы и методы

В исследование были включены 109 пациентов с ОКС, которым проводилось экстренное ЧКВ со стентированием коронарных артерий. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Рисунок 1. Дизайн исследования



Протокол исследования соответствовал этическим нормам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом. Критерии включения: 1) мужчины и женщины в возрасте от 18 лет с установленным диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ) или без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ); 2) ОКСпСТ длительностью не более 24 часов при условии стойкого подъема сегмента ST не менее чем на 0,1 мВ хотя бы в двух смежных отведениях либо впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса; 3) ОКСбпСТ (нестабильная стенокардия или ИМ с давностью клинических проявлений не более 48 часов и наличием ишемических изменений сегмента ST на ЭКГ и/или повышения маркеров некроза миокарда); 4) обязательным условием являлся инвазивный подход в лечении ОКС как с подъемом, так и без подъема ST с имплантацией стента (стентов) в целевой сосуд, вызвавший ишемию. Критерии исключения: 1) отказ пациента от участия в исследовании и/или невозможность связаться с ним; 2) отказ или невозможность проведения коронароангиографии (КАГ) и ЧКВ; 3) заболевания, требующие постоянного приема НПВП, глюкокортикостероидов, пероральных антикоагулянтов; 4) злокачественные новообразования в анамнезе; 5) психические заболевания; 6) аутоиммунные заболевания. Включение пациентов в исследование осуществлялось в период с сентября 2016 г. по апрель 2017 г.

Методом простой рандомизации (методом конвертов) пациенты были разделены на две группы: 1-я группа пациентов (n=57) получала тикагрелор (нагрузочная доза перед ЧКВ 180 мг, далее 90 мг 2 раза в день) и 2-я группа (n=52) – клопидогрел (нагрузочная доза перед ЧКВ 300–

600 мг, далее 75 мг 1 раз в день) в составе ДАТТ в течение 12 месяцев (рис. 1).

Догоспитальная тромболитическая терапия пациентам с ОКСпСТ проводилась согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) [7]. Базовое медикаментозное лечение в дополнение к ДАТТ подразумевало применение низкомолекулярных или нефракционированных гепаринов, β-АБ, иАПФ и статинов. Всем пациентам проводились лабораторно-инструментальные исследования (общий анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови, определение липидного спектра); ЭКГ в динамике; трансторакальная ЭхоКГ, а также суточное мониторирование ЭКГ.

Анализировалась частота развития ишемических (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторные ИМ и ТС) и геморрагических событий в период госпитализации, через 3, 6 и 12 месяцев. Также анализировались причины повторных госпитализаций в течение года. Критериями прогрессирования атеросклероза у таких пациентов считались атеросклеротические изменения коронарных артерий (КА) в виде увеличения степени стеноза КА и/или появление нового поражения КА, подтвержденные данными повторной КАГ. Кроме того, изучалось появление нежелательных клинических реакций на препарат в группах тикагрелора и клопидогрела, а также причины изменения схемы ДАТТ и отмены препарата.

Приверженность пациентов оценивалась с помощью шкалы Мориски–Грина (4-item Medication Adherence Report Scale – MARS) [17]. Шкала содержит 4 вопроса по поводу приема препаратов: 1) Забывали ли вы когда-либо принять препараты? (забывал – 0, не забывал – 1); 2) Относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств? (да – 0, нет – 1); 3) Не пропускаете ли вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? (пропускаю – 0, не пропускаю – 1); 4) Если вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием? (пропускаю – 0, не пропускаю – 1). Пациент должен самостоятельно ответить на вопросы, выбирая один ответ из двух вариантов. При обработке подсчитывается суммарный балл. Приверженными к лечению считаются больные, набравшие 4 балла.

Оценка риска внутрибольничной летальности, смертности и развития ИМ, а также отдаленный прогноз (смерти и развития ИМ) через 6 месяцев у пациентов с ОКСбпСТ на ЭКГ осуществлялась по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [5]. В шкале GRACE используются 8 критериев: пожилой возраст; класс острой СН по Killip; повышенный уровень САД; изменение сегмента ST; остановка сердца; увеличение концентрации креатинина сыворотки крови; положительные кардиальные биомаркеры, а также повышенная ЧСС. Согласно данным критериям на момент госпита-

лизации выделяют: низкий (риск смерти в стационаре менее 1%), средний (1–3%) и высокий риск (более 3%), а также риск смерти в ближайшие 6 месяцев – низкий (менее 3%), средний (3–8%) и высокий (более 8%) [18].

Безопасность антитромбоцитарной терапии оценивали на основании частоты геморрагических осложнений согласно критериям TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) [19], а именно: большие кровотечения – внутричерепные кровотечения; любые видимые кровотечения со снижением уровня гемоглобина на ≥ 5 г/дл или гематокрита на $\geq 15\%$, тампонада сердца, а также фатальные кровотечения. Геморрагический инсульт определяли, как очаговое неврологическое расстройство вследствие кровоизлияния с резидуальными клиническими симптомами продолжительностью не менее 24 ч либо приводящее к смерти; умеренные кровотечения – любые видимые кровотечения, в том числе выявленные с помощью дополнительных методов, со снижением уровня гемоглобина, по крайней мере, на 3 г/дл или гематокрита, как минимум, на 10%, отсутствие видимой потери крови и снижение уровня гемоглобина на ≥ 4 г/дл или гематокрита на $\geq 12\%$; малые кровотечения – любые видимые кровотечения со снижением уровня гемоглобина менее чем на 3 г/дл или гематокрита менее чем на 9%. К ним

относили подкожные гематомы, носовые, десневые, геморроидальные кровотечения.

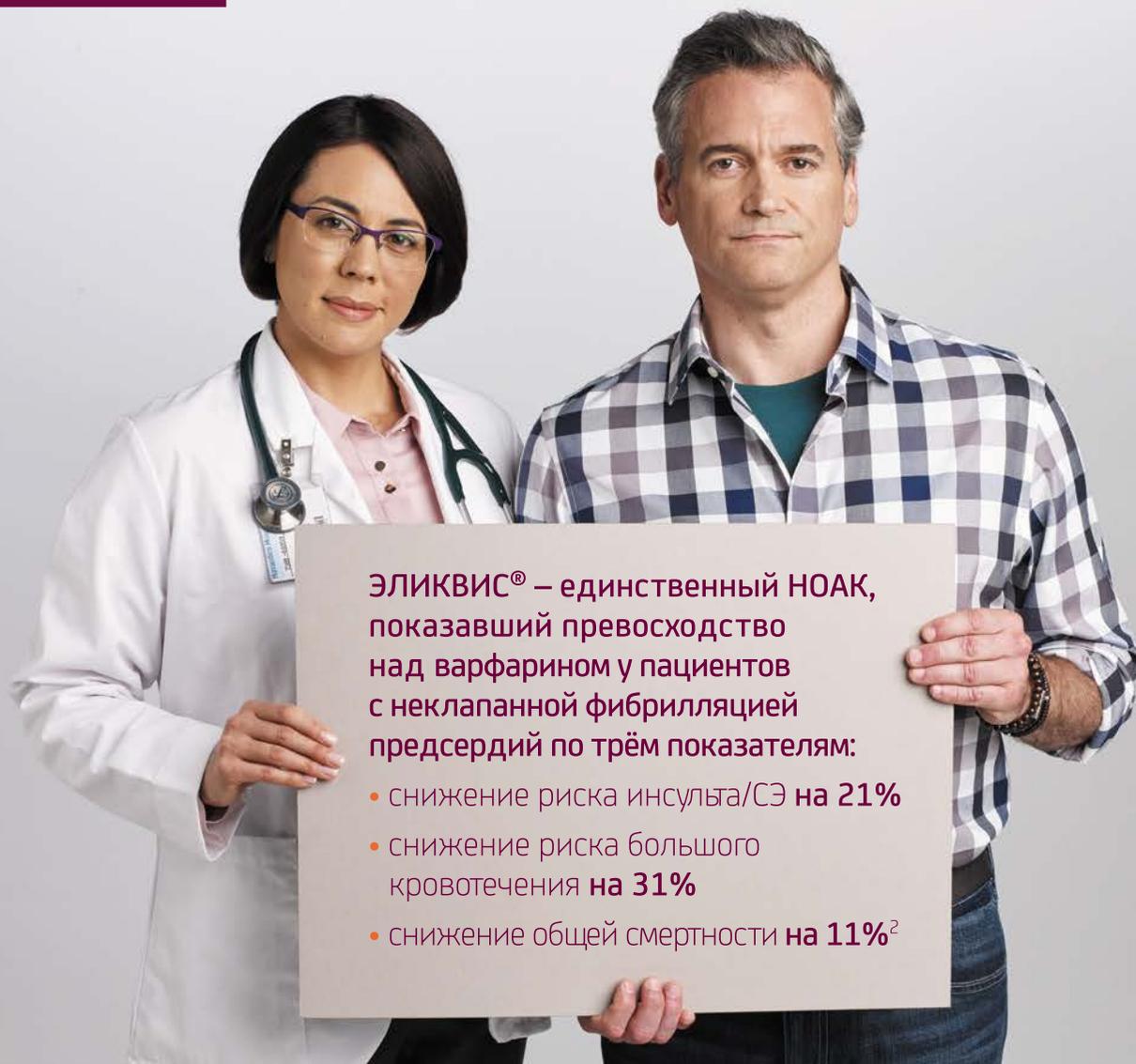
Риск кровотечения в период госпитализации у пациентов с ОКС оценивался по шкале CRUSADE. Шкала включает 8 критериев: исходный гематокрит; клиренс креатинина; пол; признаки СН при госпитализации; сосудистое заболевание в анамнезе (периферический атеросклероз или инсульт); СА; САД и ЧСС. Согласно этим критериям, выделяют 5 степеней рисков кровотечений: очень низкий (3,1%), низкий (5,5%), умеренный (8,6%), высокий (11,9%) и очень высокий (19,5%) [20].

Клинико-демографические показатели пациентов приведены в таблице 1. Средний возраст больных в группах тикагрелора и клопидогрела составил $58 \pm 11,4$ и $63 \pm 9,3$ лет соответственно, большинство – мужчины. Среди модифицируемых ФР ССЗ в обеих группах преобладали АГ, избыточный вес, дислипидемия и курение. Достоверных различий между группами по частоте проведения догоспитального тромболизиса не получено (7,1% в группе тикагрелора против 13,4% в группе клопидогрела; $p=0,43$). В структуре ОКС в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела преобладал ОКСпСТ (61,4 и 40,4%; $p=0,03$). После верификации диагноза наибольший процент в группе тикагрелора

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=109)

Характеристики	Тикагрелор (n=57)	Клопидогрел (n=52)	p
Средний возраст, годы	58±11,4	63±9,3	0,07
Мужчины, n (%)	44 (77,2)	45 (86,5)	0,31
Курение, n (%)	31 (54,4)	28 (53,8)	0,89
Артериальная гипертензия, n (%)	51 (89,5)	48 (92,3)	0,85
Дислипидемия, n (%)	40 (79,2)	32 (61,5)	0,45
Избыточная масса тела/ожирение, n (%)	49 (85,9)	42 (80,7)	0,63
СД 2 типа, n (%)	12 (21,1)	9 (17,3)	0,3
ХОБЛ, n (%)	15 (26,3)	17 (32,7)	0,6
ИМ в анамнезе, n (%)	15 (26,3)	18 (34,6)	0,46
ЧКВ в анамнезе, n (%)	10 (17,5)	10 (19,2)	0,98
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	10 (17,5)	18 (34,2)	0,07
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ремиссия, n (%)	5 (8,7)	1 (1,9)	0,25
Атеросклероз сосудов нижних конечностей, n (%)	7 (12,2)	5 (9,6)	0,89
<i>Структура ОКС, n (%)</i>			
Нестабильная стенокардия	12 (21,1)	19 (36,5)	0,11
ИМ с зубцом Q	28 (49,1)	16 (30,8)	0,07
ИМ без зубца Q	13 (22,8)	10 (19,2)	0,82
Повторный Q ИМ	3 (5,3)	3 (5,8)	0,76
Повторный не Q ИМ	1 (1,8)	4 (7,7)	0,31
<i>Острая СН по Killip, n (%)</i>			
Killip I	36 (63,2)	26 (50,0)	0,23
Killip II	4 (7,0)	2 (3,8)	0,76
Killip III	2 (3,5)	4 (7,1)	0,59
Killip IV	3 (5,3)	1 (1,9)	0,67

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD). ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.



ЭЛИКВИС® – единственный НОАК, показавший превосходство над варфарином у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий по трём показателям:

- снижение риска инсульта/СЭ на **21%**
- снижение риска большого кровотечения на **31%**
- снижение общей смертности на **11%**²

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; – Профилактика инсульта и системной тромбоземболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключения составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; – Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт, установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректаль-

ное, кровотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови 2,5–29 мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационные удостоверения: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции. Дата версии: 20.09.2018.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®. 2. Granger C.B. et al. N J Med. 2011; 365: 981–992.

Таблица 2. Исходные клинические и лабораторные показатели обследованных пациентов

Показатель	Группы пациентов		p
	Тикагрелор (n=57)	Клопидогрел (n=52)	
ИМТ, кг/м ²	29,0±4,6	29,7±4,4	0,24
САД, мм рт. ст.	145±28	145±25	0,98
ДАД, мм рт. ст.	85±11	86±10	0,87
ЧСС, уд/мин	78±12	75±12	0,22
ФВ ЛЖ, %	48±8	50±7	0,31
Общий ХС, ммоль/л	5,1±1,6	4,5±1,3	0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9±1,2	2,6±1,2	0,15
ХС ЛПВП, ммоль/л	1±0,2	1±0,2	0,08
ТГ, ммоль/л	2,4±3,5	1,7±0,8	0,15
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	84±24	75±22	0,09

Данные представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (±SD). СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3. Ангиографическая характеристика пациентов и особенностей реваскуляризации

Характеристики	Тикагрелор (n=57)	Клопидогрел (n=52)	p
Однососудистое поражение, n (%)	20 (35,1%)	14 (26,9%)	0,47
Двухсосудистое поражение, n (%)	19 (33,3%)	22 (42,3%)	0,44
Многососудистое поражение, n (%)	18 (31,6%)	16 (30,8%)	0,9
Хронические окклюзии, n (%)	15 (26,3%)	13 (25%)	0,95
BMS, n (%)	91 (84,3%)	96 (86,5%)	0,78
DES, n (%)	17 (15,7%)	15 (13,5%)	0,78
<i>Особенности стентирования</i>			
Наличие диссекции во время ЧКВ, n (%)	5 (8,8%)	8 (15,4%)	0,44
Протяженные стенозы, n (%)	26 (45,6%)	29 (55,8%)	0,38
Бифуркационные поражения, n (%)	4 (7%)	5 (9,6%)	0,88

BMS – стенты без лекарственного покрытия, DES – стенты с лекарственным покрытием.

составил ИМ с зубцом Q (49%), в группе клопидогрела – нестабильная стенокардия (36%), однако различия были статистически незначимыми (табл. 1).

В таблицах 2 и 3 отражены исходные клинические, лабораторные, инструментальные показатели обследованных пациентов.

Также отражена ангиографическая характеристика поражения коронарного русла: количество имплантированных стентов; типы стентов; наличие диссекций во время процедуры; протяженность стентированного сегмента и наличие бифуркационных поражений. Большую часть

имплантированных стентов составили стенты без лекарственного покрытия (BMS). По характеру поражения коронарного русла частота однососудистых, двухсосудистых и многососудистых поражений была сопоставима в обеих группах (табл. 3).

Таким образом, обе группы были сопоставимы по клинико-демографическим, лабораторным, ангиографическим показателям, а также сердечно-сосудистым ФР, тяжести заболевания по Killip, количеству перенесенных инфарктов и ЧКВ в анамнезе.

Определенный ТС, согласно общепринятой классификации ARC (Academic Research Consortium) в 2006 г., изучали в течение всего периода наблюдения [21]. В соответствии с этой классификацией под определенным ТС понимается развитие ОКС и ангиографическое подтверждение тромбоза или окклюзии стента, основанное на оценке состояния кровотока по шкале TIMI, или патологоанатомическое подтверждение ТС.

Оценка результатов проводилась по данным, полученным в период госпитализации, во время визитов пациентов в клинику, а также с помощью телефонных опросов через 3, 6 и 12 месяцев после индексного события.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica version 10.0 (Stat Soft, Inc.). Для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения по Колмогорову-Смирнову. Статистическую значимость различий количественных признаков оценивали с помощью критерия Манна-Уитни (U), качественных – с помощью χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Взаимосвязи между переменными выявляли с помощью коэффициента корреляции (τ) Кендалла. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Задачами данного исследования предполагались сравнение эффективности и геморрагической безопасности тикагрелора и клопидогрела в составе ДАТТ у пациентов с ОКС после ЧКВ, выявление нежелательных клинических явлений в течение 12 месяцев, а также оценка приверженности к лечению.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в группе клопидогрела несколько чаще наблюдался определенный ТС, хотя различия не были статистически значимыми (табл. 4).

Острые и подострые ТС стали причинами рецидивов ИМ, нестабильной стенокардии, а также показаниями к экстренной повторной реваскуляризации целевых сосудов с дополнительной установкой 9 стентов. Учитывая преобладание использования BMS- над DES-стентами во время процедуры ЧКВ, увеличение частоты тромбо-

зов именно BMS- (81,8%) в сравнении с DES-стентами (18,2%) было вполне ожидаемо. При проведении корреляционного анализа в половине всех случаев подострых ТС (4 (3,65%) случая из 8 (7,3%)) основной причиной их развития послужило отсутствие приверженности пациентов к ДАТТ ($\tau=0,6$; $p<0,001$). В группе клопидогрела 1 (1,9%) выявленный случай очень позднего тромбоза BMS-стента (через 15 месяцев после ЧКВ) привел к развитию повторного ИМ. Однако пациент прекратил прием клопидогрела через 12 месяцев, продолжая принимать АСК в поддерживающей дозе 100 мг. Анализируя данный случай, выходящий за пределы периода нашего наблюдения (более 12 месяцев), у пациента были выявлены следующие ФР: курение на момент осмотра, повторный ИМ на момент оценки риска, а также предшествующий ИМ и ЧКВ в анамнезе. Все эти факторы в сумме составляют 3 балла по шкале DAPT (Dual Antiplatelet Therapy Study – шкала риска для принятия решения о длительности ДАТТ), что свидетельствует о необходимости продления ДАТТ до 30 месяцев определенным группам пациентов [14, 15].

Повторные госпитализации в течение года в группе тикагрелора наблюдались несколько реже, чем в группе клопидогрела (35 и 46%; $p=0,32$), но различия оказались статистически незначимыми. Основные причины повторных госпитализаций представлены в таблице 5. Прогрессирующая стенокардия вследствие новых поражений КА оказалась наиболее частой причиной в обеих группах (14 и 23,1%; $p=0,33$). Стоит отметить, что рестенозы стентов внесли весомый вклад в число повторных госпитализаций (8,8% в группе тикагрелора и 13,5% в группе клопидогрела; $p=0,63$) (табл. 5).

По шкале GRACE группы были сравнимы по риску летальности в стационаре и через 6 месяцев (рис. 2). Исключение составили пациенты среднего риска из группы клопидогрела, которые значимо преобладали над пациентами из группы тикагрелора (35 и 11%; $p=0,005$). При оценке отдаленного прогноза в течение полугода отмечалось увеличение в обеих группах пациентов с высоким риском летальности и развития ИМ.

При оценке риска кровотечений в стационаре у пациентов с ОКС по шкале CRUSADE группы тикагрелора и клопидогрела оказались сопоставимы, с преобладанием пациентов с очень низким (35 и 25%; $p=0,34$) и низким (30 и 37%; $p=0,59$) риском кровотечений (рис. 3).

В структуре кровотечений на момент госпитализации «малые» кровотечения по классификации TIMI [19] значимо преобладали в группе тикагрелора над группой клопидогрела (38,6 и 21,2%; $p=0,047$) (рис. 4). Среди «малых» кровотечений в группе тикагрелора лидировали гематомные кровотечения (21,1% vs 3,8%; $p=0,016$), что вызывало у пациентов чрезмерное беспокойство

Таблица 4. Характеристика тромбозов стентов по группам

Показатель	Тикагрелор (n=57)	Клопидогрел (n=52)	P
Определенный ТС (по ARC)	5 (8,8%)	6 (11,5%)	0,87
Острый ТС	1 (1,8%)	1 (1,9%)	0,51
Подострый ТС	4 (7%)	4 (7,7%)	0,81
Очень поздний ТС	0	1 (1,9%)	0,96

ARC – Academic Research Consortium, ТС – тромбоз стента.

(по данным опросов на визитах). В меньшей степени наблюдались носовые, десневые и геморроидальные кровотечения. Преобладание гематомных кровотечений в группе тикагрелора сохранялось в течение 12 месяцев. Также наблюдалось увеличение числа гематомных кровотечений и в группе клопидогрела к 12-му месяцу по сравнению с периодом госпитализации.

При анализе частоты «больших» кровотечений статистически значимых различий получено не было [1 (1,8%) случай в группе тикагрелора представлен внутримозговым кровотечением и 1 (1,9%) случай в группе клопидогрела – уретральным кровотечением; $p=0,52$]. Однако случай внутримозгового кровотечения в группе тикагрелора, представленный геморрагическим инсультом в лобно-височной области с распространением на базальные ядра с прорывом и тампонадой желудочковой системы, который развился на 6-е сутки после стентирования, ока-

Таблица 5. Причины повторных госпитализаций

Показатель	Тикагрелор (n=57)	Клопидогрел (n=52)	P
Рецидив QИМ вследствие подострого ТС	3 (5,3%)	3 (5,8%)	0,76
Повторный ИМ	2 (3,5%)	3 (5,7%)	0,91
– вследствие нового поражения КА	1 (1,8%)	1 (1,9%)	0,51
– вследствие рестеноза стента	1 (1,8%)	1 (1,9%)	0,51
– вследствие очень позднего ТС	0	1 (1,9%)	0,96
Прогрессирующая стенокардия	12 (21,1%)	18 (34,6%)	0,17
– новые поражения КА	8 (14,0%)	12 (23,1%)	0,33
– рестенозы стентов	4 (7,1%)	6 (11,5%)	0,62
АКШ	2 (3,5%)	0	0,51
Пароксизм ФП	1 (1,8%)	0	0,96
Общее количество рестенозов	5 (8,8%)	7 (13,5%)	0,63

ТС – тромбоз стента; КА – коронарные артерии; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ФП – фибрилляция предсердий.

Рисунок 2. Оценка рисков летальности по шкале GRACE у пациентов с ОКС без подъема ST на момент госпитализации и через 6 месяцев

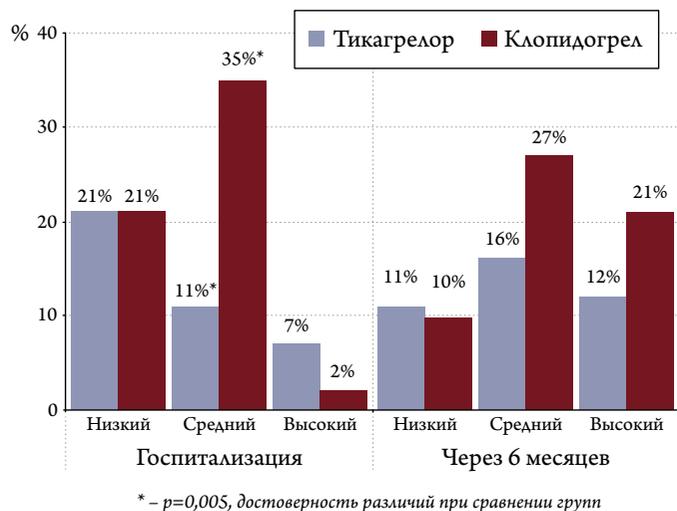


Рисунок 3. Оценка риска кровотечений в стационаре по шкале CRUSADE

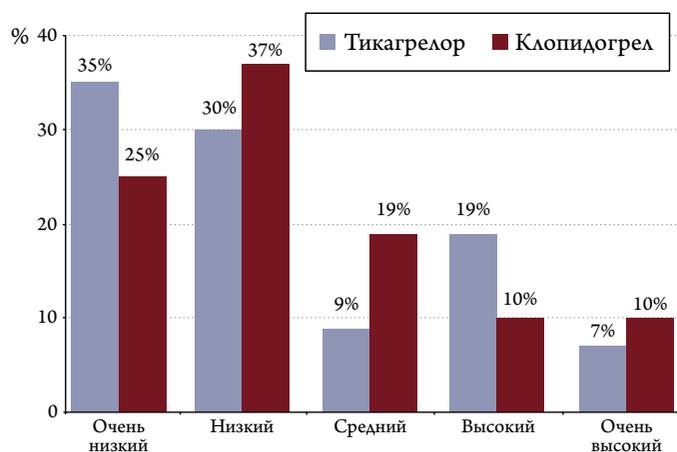
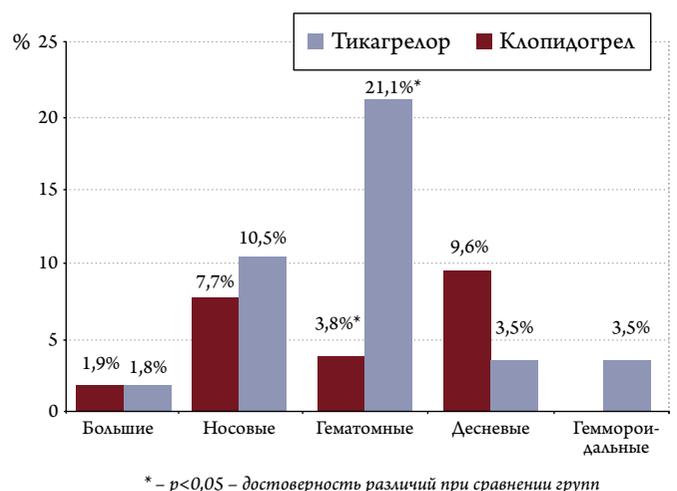


Рисунок 4. Структура кровотечений на момент госпитализации



заялся фатальным. В точках 3, 6 и 12 месяцев «больших» кровотечений не наблюдалось.

При проведении корреляционного анализа среди всей выборки пациентов ($n=109$) выявлена взаимосвязь между снижением скорости клубочковой фильтрации и повышением частоты кровотечений у пациентов с ОКС ($\tau=0,16$; $p=0,009$), что требует особого наблюдения при назначении пациентам ДАТТ, имеющим в анамнезе хроническую болезнь почек (ХБП).

Нежелательные клинические явления тикагрелора были представлены одышкой (рис. 5). Частота развития одышки снизилась к концу периода наблюдения и привела к отмене препарата и замене его на клопидогрел в 3-х (5,3%) случаях. Наряду с этим причинами отмены препарата в равной степени стали пароксизмальная фибрилляция предсердий (в одном (1,8%) случае) и экономические причины (в одном (1,8%) случае). Основной же причиной отмены клопидогрела и перевода пациентов на тикагрелор (в трех (5,8%) случаях) стало развитие ТС.

Оценивая приверженность по шкале Мориски–Грина, в 4 (3,7%) случаях из общей выборки ($n=109$) пациенты набрали менее 4 баллов и оказались не приверженными к ДАТТ. Остальные 105 (96,3%) пациентов, согласно опросам, соблюдали рекомендованные сроки ДАТТ. Значимых различий по показателю приверженности в группах тикагрелора и клопидогрела не выявлено [2 (3,5%) и 2 (3,8%); $p=0,68$]. По числу случаев отмены препаратов группы оказались также сопоставимы [5 (8,7%) и 3 (5,8%); $p=0,82$]. Несмотря на статистически незначимые различия, в проведенном анализе наблюдалась тенденция к более частой отмене тикагрелора и переводу на клопидогрел. По данным опросов на визитах, неприверженные больные (3,7%) самостоятельно прекратили прием ДАТТ через $17,7 \pm 6,2$ дней после ЧКВ. Данный факт они объяснили экономическими причинами, а также «непониманием» необходимости приема препаратов, что незамедлительно приводило к развитию подострого ТС, рецидиву ИМ и экстренной госпитализации. Приверженность к концу года наблюдения у оставшихся пациентов, учитывая телефонные опросы в точках 3, 6 и 12 месяцев, составила 96,3%.

Обсуждение

Переходя к обсуждению, стоит отметить, что показатель приверженности 96,3% – достаточно высокий по сравнению с показателями в российских регистрах. Так, в регистре ОКС РЕКОРД (2007–2008 гг.) через 6 месяцев после ОКС клопидогрел продолжали принимать 82% из тех, кому он был назначен при выписке. В регистре РЕКОРД «потеря» в использовании клопидогрела за время пребывания в стационаре составила 12% [22]. Спустя несколько лет в регистре РЕКОРД-2 относитель-

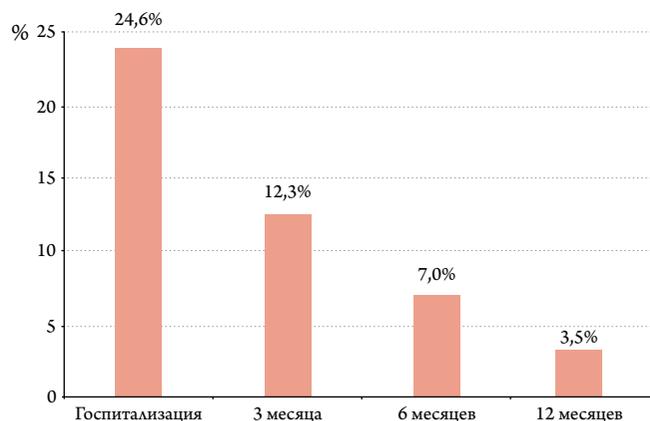
ное снижение числа пациентов, принимающих клопидогрел, от стационарного лечения к выписке также составило 12% [23], а в 2012 г. в первом московском регистре ОКС – 7% [24]. Данные московского регистра ОКС показали, что отсутствие клопидогрела в списке препаратов, которые пациенты получали в стационаре, стало одним из независимых предикторов смерти за 6 месяцев после ОКС (отношение шансов 12,81; 95% доверительный интервал: 1,80–91,21; $p=0,011$).

Совершенно ясно, что даже самый мощный препарат не будет работать, если его не принимать. Именно поэтому, когда особенности действия и сравнительные характеристики антитромбоцитарных препаратов так хорошо известны, крайне важно говорить о приверженности к их приему. Проблема состоит в том, как помочь пациентам продолжать прием ДАТТ после ОКС настолько долго, насколько того требуют особенности течения заболевания. Связь преждевременного прекращения ДАТТ с неблагоприятным течением заболевания продемонстрирована в нашем исследовании. Важно отметить, что все без исключения пациенты в исследовании получили расширенную информацию о своем заболевании благодаря проведению «Школ здоровья для пациентов, перенесших ОКС» в региональном сосудистом центре №2 ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» г. Нижнего Новгорода. С помощью лекций в рамках этих школ пациенту предоставляется возможность детального понимания причины заболевания, основных факторов сердечно-сосудистого риска и способов их коррекции, а также объяснение необходимости длительного и непрерывного приема ДАТТ для предотвращения повторных ишемических событий.

Заключение

В данном исследовании в реальной клинической практике тикагрелор и клопидогрел оказались сопоставимы по своей эффективности. Ишемические события (повторные ИМ, ТС) и повторные госпитализации связаны в большей степени с прогрессированием атеросклероза, развитием рестенозов стентов, а также низкой приверженностью, что является главным предиктором подострых ТС и не зависит от составляющих ДАТТ. Значимых различий между группами, как по частоте развития ТС, так и по частоте повторных ИМ, не получено. Проблема рестенозов вследствие преимущественного использования стентов без лекарственного покрытия внесла зна-

Рисунок 5. Частота возникновения одышки за период наблюдения



чительный вклад в процент повторных госпитализаций и развитие ОКС.

При анализе геморрагических событий, было показано, что частота «малых» кровотечений значительно преобладала в группе тикагрелора против группы клопидогрела в течение всего периода наблюдения. Применение тикагрелора не приводило к повышению общей частоты «больших» кровотечений, однако разница в проценте фатальных кровотечений позволяет подтвердить лучшую геморрагическую безопасность клопидогрела.

Нежелательные клинические явления, как в период госпитализации, так и на протяжении 12 месяцев периода наблюдения, приводили к отмене препаратов лишь в небольшом проценте случаев. По частоте отмены препарата и переводу на другой блокатор P2Y12 рецепторов тромбоцитов группы оказались сопоставимы, однако наблюдалась тенденция к более частой отмене тикагрелора.

При оценке показателя приверженности к лечению различий между группами клопидогрела и тикагрелора не выявлено.

Ограничения исследования

Представляемый анализ точек интереса не может претендовать на абсолютную истину по причине недостаточной весомой выборки пациентов, однако данное исследование отражает тенденцию в решении вопроса о выборе между тикагрелором или клопидогрелом.

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association

for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014;35(37):2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278

2. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(24):e139–228. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.017
3. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362–e425. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6
4. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömostrom-Lundqvist C, Borger MA et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2569–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215
5. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
6. Ruda M. Ya., Averkov O. V., Golitsyn S. P., Gratsiansky N. A., Komarov A. L., Panchenko E. P. et al. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. *Cardiological bulletin*. 2014; IX (4):3–60. [Russian: Руда М. Я., Аверков О. В., Голицын С. П., Грацианский Н. А., Комаров А. Л., Панченко Е. П. и др. Диагностика и лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиологический вестник*. 2014; IX(4):3–60.]
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
8. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(7):494–502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746
9. Panchenko E. P. New Possibilities in the Treatment of Patients with Stable Manifestations of Atherothrombosis. *Kardiologiia*. 2017;57(12):82–9. [Russian: Панченко Е. П. Новые возможности в лечении больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. *Кардиология*. 2017;57(12):82–9]. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10060
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045–57. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327
11. DiNicolantonio JJ, D’Ascenzo F, Tomek A, Chatterjee S, Niazi AK, Biondi-Zoccai G. Clopidogrel is safer than ticagrelor in regard to bleeds: a closer look at the PLATO trial. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(3):1739–44. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.135
12. De Lemos JA, Brilakis ES. No free lunches: balancing bleeding and efficacy with ticagrelor. *European Heart Journal*. 2011;32(23):2919–21. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr424
13. Spaulding C, Morice M-C, Lancelin B, El Haddad S, Lepage E, Bataille S et al. Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry. *European Heart Journal*. 2006;27(9):1054–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi843
14. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2155–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312
15. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1791–800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857
16. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007;115(8):1051–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675934
17. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*. 1986;24(1):67–74. PMID: 3945130
18. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091. DOI: 10.1136/bmj.38985.646481.55
19. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, Berke AD, Frederick M, Collen D et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Phase II Trial. *Annals of Internal Medicine*. 1991;115(4):256–65. PMID: 1906692
20. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873–82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541
21. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313
22. Erlikh A. D., Gratsiansky N. A. on Behalf of the RECORD Registry Participants. Six Months Results of the Russian Independent Registry of Acute Coronary Syndromes RECORD. *Kardiologiia*. 2011;51 (12):11–6. [Russian: Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. от имени участников регистра РЕКОРД. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в Российском регистре РЕКОРД. *Кардиология*. 2011;51(12):11–6.]
23. Shevchenko I. I., Erlikh A. D., Islamov R. R., Budyak V. A., Provotorov V. M., Gratsiansky N. A. on Behalf of Participants of RECORD and RECORD-2 Registries. Comparison of data from registries of acute coronary syndromes RECORD and RECORD-2: management of patients and its results in non-invasive hospitals. *Kardiologiia*. 2013;53 (8):4–10. [Russian: Шевченко И. И., Эрлих А. Д., Исламов Р. Р., Будяк В. А., Провоторов В. М., Грацианский Н. А. Сравнение данных регистров острых коронарных синдромов РЕКОРД и РЕКОРД-2: лечение и его исходы в стационарах, не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. *Кардиология*. 2013;53(8):4–10.]
24. Erlikh A. D., Matskeplishvili S. T., Gratsiansky N. A., Buziashvili Yu. I. First Moscow «Snapshot» register of acute coronary syndromes: characteristics of patients, management and outcomes during hospitalization. *Kardiologiia*. 2013;53 (12):4–13. [Russian: Эрлих А. Д., Мацкеплишвили С. Т., Грацианский Н. А., Бузиашвили Ю. И. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология*. 2013;53(12):4–13.]

Статья поступила 08.07.18 (Received 08.06.18)

Тлегенова Ж. Ш.¹, Жолдин Б. К.¹, Кудайбердиева Г. З.², Абдрахманов А. С.³

¹ – Западно-Казахстанский Государственный медицинский университет
им. Марата Оспанова, 030019, Казахстан, г. Актобе, ул. Маресьева, 68,

² – Центр последипломного образования и научных исследований, 720040, Киргизия, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3/1,

³ – Национальный научный кардиохирургический центр, 010000, Казахстан, г. Астана, Левый берег, пр. Туран, 38

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, факторы риска, физическая активность, ожирение

Ссылка для цитирования: Тлегенова Ж. Ш., Жолдин Б. К., Кудайбердиева Г. З., Абдрахманов А. С.

Факторы риска развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Кардиология*. 2019;59(55):37–46

РЕЗЮМЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее частой причиной фибрилляции предсердий (ФП). В мире наблюдается сдвиг парадигмы с лечения на профилактику факторов риска (ФР) развития ФП. Цель. Анализ основных ФР, ассоциированных с ФП, у больных АГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Материалы и методы. В одномоментное исследование последовательно включены 273 больных АГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Было сформировано 2 группы: первая – 60 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП (33,3% мужчины, средний возраст 62,3±10 года), вторая – 213 пациентов без ФП (32,9% мужчины, средний возраст 59,4±8,3 лет). Ассоциации между наличием ФП и потенциальными факторами риска изучались с использованием пошагового многофакторного логистического регрессионного анализа. Результаты. Прием ≥7 порций алкоголя в неделю (отношение шансов (ОШ) 4,12; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,04–16,35), физическая активность <150 мин в неделю (ОШ 3,18; 95% ДИ: 1,32–7,68), окружность бедер (ОШ 1,19; 95% ДИ: 1,08–1,31), длительность АГ (ОШ 1,10; 95% ДИ: 1,04–1,17) были значимо связаны с наличием ФП, обратная ассоциация наблюдалась с индексом массы тела (ИМТ) (ОШ 0,75; 95% ДИ: 0,61–0,91). Заключение. В нашем исследовании наблюдалась прямая связь между наличием ФП и длительностью АГ, приемом ≥7 порций алкоголя в неделю, физической активностью <150 мин в неделю, окружностью бедер и обратная связь с ИМТ. Профилактика ФП должна включать контроль выявленных модифицируемых факторов риска.

Tlegenova Zh. Sh.¹, Zholdin B. K.¹, Kudaiberdieva G. Z.², Abdrakhmanov A. S.³

¹ – West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Maresyev st. 68, Aktobe, Kazakhstan 030019,

² – Center of Postgraduate Education and Scientific Research, Togolok Moldo st., 3/1, Bishkek, Kyrgyzstan 720040,

³ – National Research Cardiac Surgery Center, 38 Turan Avenue, Astana, Kazakhstan 010000

FACTORS ASSOCIATED WITH ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND PRESERVED LEFT VENTRICLE SYSTOLIC FUNCTION

Keywords: atrial fibrillation, hypertension, risk factors, physical activity, obesity

For citation: Tlegenova Z. Sh., Zholdin B. K., Kudaiberdieva G. Z., Abdrakhmanov A. S. Factors associated with atrial fibrillation in patients with hypertension and preserved left ventricle systolic function. *Kardiologiia*. 2019;59(55):37–46

SUMMARY

The objective of our study was to define factors associated with atrial fibrillation (AF) in patients with hypertension (HTN) and preserved left ventricle systolic function. *Material and methods*. Overall, 273 consecutive patients with HTN residing in urban area were included in the study. Patients were divided into 2 groups: the first – 60 patients with paroxysmal and persistent AF (33% men, age 62, 28 (10,02), the second – 213 patients without AF (33% men, age 59,37 (8,27)). *Results*. Stepwise logistic regression analysis demonstrated AF presence was associated with alcohol intake ≥ 7 drinks per week (OR 4,12; 95% CI: 1,04–16,35), low physical activity (OR 3,18; 95% CI: 1,32–7,68), higher hip circumference (OR 1,19; 95% CI: 1,08–1,31) and history of HTN (OR 1,10; 95% CI: 1,04–1,17). BMI was not associated with presence of AF (OR 0,75; 95% CI: 0,61–0,91). *Conclusion*. Thus in our urban population with hypertension, AF is associated with alcohol intake ≥ 7 drinks per week, low physical activity, increased hip circumference and history of hypertension. AF prevention should include modification of lifestyle.

Information about the corresponding author:

Tlegenova Zh. Sh, e-mail: tlegenova_g@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым нарушением сердечного ритма. По прогнозам, распространенность ФП, как в развитых, так и развивающихся странах, увеличится в течение следующих нескольких десятилетий [1, 2]. Рост числа больных с ФП связывается с увеличением доли лиц пожилого возраста, улучшением диагностики ФП и широкой распространенностью среди населения ФР развития ФП, а именно АГ, ожирения, СД и синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) [3]. ФП представляет серьезную медико-социальную проблему в связи с увеличением риска ишемического инсульта, ХСН, ИМ, деменции, смертности, низкого качества жизни, высокой частотой госпитализаций и инвалидности у данной категории больных [4, 5].

В ряде исследований продемонстрировано, что прогрессирование ФП от пароксизмальной формы к персистирующей и постоянной формам, а также рецидивы ФП после проведения успешной радиочастотной абляции связаны с отсутствием контроля над ФР развития ФП [6, 7].

Тактика ведения больных АГ, включающая активное выявление пациентов с высоким риском развития ФП, планирование профилактических мероприятий и мотивирование пациентов на их выполнение, положительно влияет на прогноз этих больных и является экономически эффективной [8, 9].

Во Фрамингемском исследовании более 20 лет назад были выявлены следующие ФР развития ФП: пожилой возраст, АГ, застойная СН, ИМ, патология клапанов сердца, СД, курение, гипертрофия миокарда ЛЖ, мужской пол, удлиненный интервал PQ [10]. За последнее десятилетие продемонстрирована роль новых ФР развития ФП: избыточный прием алкоголя [11], повышение пульсового АД (ПАД) [12], низкая физическая активность [13], ожирение [14, 15], СОАС [16] наследственная предрасположенность к ФП [17]. Роль ФР развития ФП у больных АГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ изучена недостаточно.

Цель исследования – проанализировать основные ФР, ассоциированные с ФП, у больных АГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Материалы и методы

Исследование одномоментное, выполнено в двух группах: основная группа (с ФП), контрольная группа (без ФП). В настоящее время продолжается вторая, проспективная часть исследования. Выборка сформирована методом последовательного отбора из популяции амбулаторных пациентов с АГ, которые обратились в медицинский центр Западно-Казахстанского Государственного медицинского университета (ЗКГМУ) для проведения холтеровского мониторирования (ХМ) в период с февраля по декабрь 2017 г. Критерии включения: житель города, возраст 18 лет и старше, гипотен-

зивная терапия не менее 3 месяцев до включения в исследование. Критерии исключения: постоянная форма ФП, коронарная болезнь сердца (ИМ, прогрессирующая стенокардия, стенокардия напряжения, реваскуляризация коронарных сосудов), ФВ ЛЖ по Симпсон <50%, нарушение тиреоидного статуса, беременность, хронические заболевания в стадии декомпенсации, вторичная АГ. Общая численность пациентов, соответствующих критериям исследования, составила 273: с ФП – 60 человек, без ФП – 213 человек.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ЗКГМУ (протокол № 12 от 29 сентября 2016 г.). Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование зарегистрировано в национальном центре научно-технической информации Республики Казахстан за № 0117РКИ0102.

Фибрилляцию предсердий документировали по стандартной ЭКГ покоя и данным 24-часового ХМ. За эпизод ФП принимался нерегулярный желудочковый ритм с отсутствием зубцов Р, продолжительностью ≥ 30 сек [18]. Оценка ЭКГ и результатов ХМ проводилась двумя опытными кардиологами, в случае затруднения привлекался специалист функциональной диагностики, решение которого было окончательным. К пароксизмальной форме относили ФП длительностью до 7 суток. ФП длительностью более 7 суток с успешным восстановлением синусового ритма относили к персистирующей форме. Опрос и заполнение специальной индивидуальной регистрационной формы проводился опытным кардиологом. В карту вносились следующие показатели: возраст, пол, национальность, семейный статус, уровень образования, длительность АГ, наличие СД, статус курения, прием ≥ 7 порций алкоголя в неделю (за 1 порцию принимали 50 мл водки или 125 мл вина или 375 мл пива) [19], уровень физической активности (ФА) ≥ 150 мин в неделю [20], медикаментозная терапия, приверженность к лечению, антропометрические и биохимические показатели, балл по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Рост и вес одновременно измеряли на ростометре Seca703 (Германия), затем рассчитывали ИМТ. Ожирение определяли при ИМТ ≥ 30 кг/м², избыточную массу тела при ИМТ 25,0–29,9 кг/м². Окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ) с точностью до 0,1 см измеряли по общепринятой методике [21]. Абдоминальное ожирение устанавливали при ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин [22]. Офисное измерение АД проводили осциллометрическим сфигмоманометром Omron M6 Comfort (OMRON, Япония) согласно правилам, изложенным в рекомендациях по лечению АГ [23].

Уровень глюкозы, общий ХС, ТГ, креатинин сыворотки крови определяли на биохимическом анализаторе Architect4000 (Abbott, США). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI, 2011 г.) [24].

Сахарный диабет устанавливался при уровне глюкозы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль (126 мг/дл) или использовании сахароснижающих препаратов или при наличии истории СД. Нарушение толерантности к глюкозе устанавливалось при гликемии 6,0–6,9 ммоль/л (110–125 мг/дл) [25].

Стандартная ЭКГ выполнялась на 12-канальном электрокардиографе ECG 1550, Nihon Kohden (Япония). Гипертрофия ЛЖ определялась по модифицированному индексу Соколова–Лайона (SV1 (V2) +RV5 (V6) >35 мм [26].

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Vivid E9 (General Electric, США). Фракция выброса ЛЖ определялась по методу Симпсон. Сохранной считали ФВ $\geq 50\%$. Гипертрофия ЛЖ определялась у мужчин при индексе массы миокарда ЛЖ ≥ 115 г/м², у женщин – ≥ 95 г/м². Измерение левого предсердия проводили по парастернальной длинной оси (переднезадний размер) [27].

Холтеровское мониторирование по 12 каналам ЭКГ и суточное мониторирование АД (СМАД) проводили одновременно на аппарате «Кардиотехника-07-АД-3» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург, Россия). В анализ включали следующие показатели: ритм сердца, ЧСС за дневные и ночные часы, циркадный индекс ЧСС, САД и ДАД за дневные и ночные часы, ПАД за сутки, ночной профиль АД, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) [28–30]. Тяжесть СОАС классифицировалась на основании ИАГ. Легкая форма, если ИАГ >5, но <15, умеренная форма – >15, но <30, тяжелая форма – >30 [31].

Качество жизни оценивали по опроснику Medical Outcomes Study 36 (SF-36) за прошедшие 4 недели [32]. В анализ включали суммарный физический (PHS) и суммарный психологический компоненты здоровья (MHS). Уровень тревоги и депрессии оценивали по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Шкала включает 2 части: тревога (HADS-A) и депрессия (HADS-D). Баллы суммировались по каждой части в отдельности: 0–7 баллов – норма, 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога и депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога и депрессия [33].

При анализе медикаментозной терапии учитывалось лечение гипотензивными препаратами: иАПФ, АРА, β -АБ, блокаторы кальциевых каналов, нетиазидные и тиазидные диуретики.

Приверженность пациента к гипотензивной терапии выяснялась методом опроса, который дополнялся подсчетом количества гипотензивных таблеток, принятых за месяц. Процент приверженности рассчитывался по формуле: приверженность в % = реальное число принятых таблеток/ожидаемое число принятых таблеток $\times 100$. Высоким уровнем приверженности считался результат $\geq 80\%$ [34].

Статистический анализ

Оценку полученных результатов проводили с использованием программы SPSS (IBM, версия 25). Проверка соот-

ветствия имеющихся количественных переменных нормальному распределению проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Переменные с нормальным распределением представлены как среднее и стандартное отклонение. Для их сравнения использовался параметрический тест Student. Переменные с негауссовским распределением представлены в виде медианы и квартильного размаха, для их сравнения использовался тест Mann–Whitney. Категориальные переменные представлены в виде процентного соотношения и сравнивались с помощью теста χ^2 Пирсона. Для определения факторов, ассоциированных с наличием ФП, применен пошаговый многофакторный анализ методом логистической регрессии. ФП была представлена как дихотомическая переменная отклика (ФП есть, ФП нет). Демографические, клинические, лабораторные, ЭхоКГ данные, показатели ХМ и СМАД, уровень тревоги и депрессии, качество жизни, приверженность к лечению, СД, ожирение, курение, алкоголь, уровень физической активности были использованы как независимые переменные. Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Для всех видов статистического анализа нулевую гипотезу отвергали при уровне $< 0,05$.

Результаты

Больные АГ (n=273) были распределены в 2 группы: 60 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП – в 1-й группе; 213 пациентов без документированной ФП – во 2-й группе. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1, данные лабораторно-инструментальных методов исследования – в таблице 2, гипотензивная терапия и приверженность к лечению – в таблице 3.

Пациенты с ФП были старше пациентов без ФП в среднем на три года, имели более длительный анамнез АГ, чаще относились к европейской национальности. Группы были сопоставимы по полу, уровню образования и семейному статусу. Между группами не было разницы в приверженности к гипотензивному лечению и показателях как офисного, так и суточного измерения САД, ДАД, ПАД. Пациенты в обеих группах не различались по индексу массы миокарда ЛЖ и передне-заднему размеру левого предсердия. Разница между группами была в показателях средней ЧСС в дневные и ночные часы, циркадном индексе ЧСС, ИМТ, ОБ, уровне гликемии натощак, СКФ. Среди пациентов с ФП чаще наблюдались лица с нарушением толерантности к углеводам и более высоким ИАГ, хотя и в пределах легкой степени. Пациенты без ФП имели лучшее качество жизни, как по суммарному физическому компоненту здоровья, так и по суммарному психологическому компоненту здоровья опросника SF-36. Разницы в показателях HADS тревоги и депрессии между группами не обнаружено. Пациенты с ФП чаще получали β -АБ. У пациентов с ФП был выше

балл по шкале CHA₂DS₂VASc 2,5±0,8 и 2,3±0,6 балла соответственно.

Для определения факторов, связанных с ФП, выполнен пошаговый многофакторный анализ методом логистической регрессии. Базовая модель № 1 включала переменные, доступные для анализа при первичном обследовании пациента на амбулаторном приеме: возраст, пол, образование, семейный статус, курение, алкоголь, уровень физической активности, длительность АГ, СД, ИМТ, ОТ, ОБ, офисные САД и ДАД.

С целью повышения предсказательной ценности последующие модели были выполнены с поправками: модель № 2 – с учетом приверженности к лечению,

модель № 3 – баллов по шкалам PHS, MHS опросника SF-36 и уровню тревоги и депрессии по шкале HADS, модель № 4 – данных ХМ, модель № 5 – данных СМАД.

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа для каждой модели представлены в таблице 4.

Обсуждение

Мы наблюдали городских жителей с АГ. В группе ФП средний возраст пациентов был 62 года, в группе без ФП – 59 лет. У пациентов не было клинических проявлений коронарной болезни сердца, они имели сохраненную систолическую функцию ЛЖ и хорошую приверженность

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Переменные	Пациенты с ФП (n=60)	Пациенты без ФП (n=213)	p
Мужчин, n (%)	20 (33,3)	70 (32,9)	0,950
Женщин	40 (66,7)	143 (67,1)	
Возраст, лет	62,3±10,0	59,4±8,3	0,022
Длительность АГ, лет	13,1±7,6	9,4±6,7	<0,001
Раса, n (%)			<0,001
Азиатская	30 (50,0)	168 (78,9)	
Европейская	30 (50,0)	45 (21,1)	
Образование, n (%)			0,470
Общее среднее	14 (23,3)	65 (30,5)	
Профессиональное среднее	23 (38,3)	81 (38,0)	
Высшее профессиональное	23 (38,3)	67 (31,5)	
Семейный статус, n (%), замужем/женат	41 (68,3)	168 (78,9)	0,088
Курение, n (%)			0,206
Никогда не курил	39 (65,0)	161 (75,6)	
Курит	11 (18,3)	23 (10,8)	
Бросил курить (не курил >1 года)	10 (16,7)	13 (13,6)	
Алкоголь, n (%)			0,575
Не употребляет	1 (1,7)	2 (0,9)	
<7 порций в неделю	54 (90,0)	200 (93,9)	
≥7 порций в неделю	5 (8,3)	11 (5,2)	
Физическая активность, n (%)			0,071
<150 мин в неделю	30 (50,0)	79 (37,1)	
>150 мин в неделю	30 (50,0)	134 (62,9)	
Сахарный диабет, n (%)	9 (15,0)	33 (15,5)	0,913
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	30 (50,0)	47 (22,7)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	32,5±5,6	31,0±4,8	0,044
Окружность талии, см	103,0±11,6	100,4±11,2	0,215
Окружность бедер, см	113,6±12,1	108,5±9,8	0,003
Офисное САД, мм рт. ст.	143,4±16,2	144,9±14,5	0,568
Офисное ДАД, мм рт. ст.	88,0±9,5	88,6±10,0	0,815
Офисное ПАД, мм рт. ст.	57,2±16,9	56,1±11,6	0,524
Риск по шкале CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы	2,6±0,8	2,3±0,6	0,014
SF-36, PHS, баллы	42,6±7,8	45,4±7,2	0,010
SF-36, MHS, баллы	43,0±9,1	46,9±8,7	0,004
HADS, тревога, баллы	7,3±3,5	6,6±3,4	0,117
HADS, депрессия, баллы	6,3±2,8	5,9±2,9	0,435

ФП – фибрилляция предсердий, АГ – артериальная гипертензия, ПАД – пульсовое АД, PHS – суммарный физический показатель здоровья SF-36, MHS – суммарный психологический показатель здоровья SF-36, HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Таблица 2. Лабораторно-инструментальная характеристика пациентов

Переменные	Пациенты с ФП (n=60)	Пациенты без ФП (n=213)	p
Среднее САД за день, мм рт. ст.	133,6±15,6	134,5±12,9	0,471
Среднее ДАД за день, мм рт. ст.	78,2±10,4	79,4±10,2	0,471
Среднее САД за ночь, мм рт. ст.	124,6±16,9	125,4±15,5	0,665
Среднее ДАД за ночь, мм рт. ст.	69,6±11,6	71,5±10,6	0,257
Среднее ПАД за 24 часа, мм рт. ст.	54,4±12,5	54,4±10,2	0,911
Ночной профиль АД, n (%)			
Диппер	21 (35,0)	70 (32,9)	0,761
Другое	39 (65,0)	143 (61,1)	
Средняя ЧСС за день, уд/мин	69,4±10,3	77±10,6	<0,001
Средняя ЧСС за ночь, уд/мин	58,3±8,3	61,7±8,1	0,003
ЦИ ЧСС, %	119,3±11,8	125,1±10,8	0,001
Индекс апноэ/гипопноэ, баллы	7,3±6,2	5,04±4,9	<0,001
ЭКГ критерий Соколова-Лайона, мм	27,1 (6,3)	29,3 (7,2)	0,849
ГЛЖ по ЭхоКГ, n (%)			
Есть	54 (90)	194 (91,0)	0,797
Нет	6 (10)	19 (9,0)	
Индекс массы миокарда ЛЖ г/м ²	126,7±21,4	124,1±22,2	0,270
Левое предсердие, переднезадний размер, см	4,2±0,5	4,1±0,4	0,880
ФВ ЛЖ по Симпсон, %	56,8±2,8	58,1±2,7	0,570
Глюкоза, ммоль/л	6,0±1,4	5,9±1,6	0,026
Общий ХС, ммоль/л	5,6±0,9	5,6±1,1	0,727
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,7	1,5±0,6	0,058
Креатинин, мкмоль/л	80,3±12,1	78,2±17,4	0,127
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	77,1±17,2	82,5±16,2	0,002

ГЛЖ- гипертрофия ЛЖ, ЦИ – циркадный индекс.

к гипотензивной терапии. Среди всех моделей наилучшая чувствительность 84,5%, прогностическая ценность положительного теста 40,5%, прогностическая ценность отрицательного теста 96,8% были у модели № 5, скорректированной с учетом показателей СМАД. Следующие переменные имели прямую связь с наличием ФП: прием ≥7 порций алкоголя в неделю (ОШ 4,12; 95% ДИ: 1,04–16,35), физическая активность <150 мин/неделю (ОШ 3,18; 95% ДИ 1,32–7,68), ОБ (ОШ 1,19; 95% ДИ: 1,08–1,31), длительность АГ (ОШ 1,10; 95% ДИ: 1,04–1,17), обратная ассоциация наблюдалась с ИМТ (ОШ 0,75; 95% ДИ: 0,61–0,91).

Larsson SD с соавт. в своем проспективном когортном исследовании изучили связь между ФП и употреблением разных доз алкоголя в неделю, а также провели метаанализ 7 проспективных исследований, в котором показали связь

между ФП и употреблением от 1 до 5 доз алкоголя в день. В данном исследовании за 1 порцию (12 г алкоголя) принимали 660 мл пива I класса, 500 мл пива II класса, 330 мл пива III класса, 150 мл вина, 80 мл крепкого вина или 40 мл ликера. Авторы показали, что увеличение риска развития ФП, при употреблении алкоголя не зависит от пола (p=0,74). При сравнении с приемом <1 порции алкоголя в неделю относительный риск (ОР) ФП при употреблении 1–6 порций составляет 1,01; 95% ДИ: 0,94–1,09 и от 7 до 14 порций в неделю ОР 1,07; 95% ДИ: 0,98–1,17, то есть ОР увеличивались недостоверно. При употреблении от 15 до 21 и >21 порций/неделю увеличение риска становилось достоверным (ОР 1,14; 95% ДИ: 1,01–1,28) и (ОР 1,39; 95% ДИ: 1,22–1,58) [35]. В нашем исследовании у больных АГ наличие ФП ассоциировалось с приемом ≥7 порций алкого-

Таблица 3. Гипотензивная терапия и приверженность к лечению

Группы антигипертензивных препаратов	Пациенты с ФП (n=60)	Пациенты без ФП (n=213)	p
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, n (%)	45 (75)	158 (74,2)	0,897
Антагонисты рецепторов АП, n (%)	11 (18,3)	27 (12,7)	0,263
Бета-блокаторы, n (%)	39 (65)	47 (22,1)	<0,001
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	21 (35)	89 (41,8)	0,343
Диуретики, n (%)	11 (18,3)	81 (38,0)	0,668
Приверженность к антигипертензивной терапии, %	82,0	80,5	0,614

Таблица 4. Результаты многофакторного пошагового логистического регрессионного анализа

Переменная	ОШ	95% ДИ	p	Ценность отрицательного результата	Ценность положительного результата	Ценность модели
Модель 1 (213 – без ФП, 60 – с ФП) возраст (35-86 лет), пол (муж/жен), образование (общее среднее/или выше), семейный статус (женат/неженат), курение (да/нет), алкоголь ≥ 7 порций (да/нет), физическая активность <150 мин/неделя (да/нет), длительность АГ (2-38 лет), САД (да/нет), ИМТ (норма/избыток или ожирение), ОТ (абдоминальное ожирение есть/нет), ОБ (89-143 см), САД офисное (110-185 мм рт.ст.), ДАД офисное (55-115 мм рт.ст.)						
Пошаговый регрессионный анализ (метод последовательного исключения)						
ОТ	0,934	0,884-0,986	0,014	96%	16,7%	79,9%
ОБ	1,105	1,043-1,170	0,001			
Модель 2 (213 – без ФП, 60 – с ФП) переменные из модели 1 + приверженность к гипотензивной терапии (иАПФ, АРА, ББ, АК, диуретики) (в диапазоне 50-100%)						
Пошаговый регрессионный анализ (метод последовательного исключения)						
ОТ	0,934	0,884-0,986	0,014	95%	15%	79,4%
ОБ	1,108	1,045-1,175	0,001			
Модель 3 (213 – без ФП, 60 – с ФП) переменные из модели 1 + баллы по шкале HADS тревога (0-15) и HADS депрессия (0-16), баллы PHS (23,2-61,2) и MHS (17,1-63,7) по шкале SF-36						
Пошаговый регрессионный анализ (метод последовательного исключения)						
ОТ	0,937	0,885-0,991	0,023	96,2%	23,3%	80,2%
ОБ	1,109	1,045-1,176	0,001			
MHS	0,947	0,914-0,982	0,003			
Модель 4 (213 – без ФП, 60 – с ФП) переменные из модели 1 + данные ХМ (средняя ЧСС днем (49-113 уд./мин), средняя ЧСС ночью (42-91 уд./мин), циркадный индекс ЧСС (80-160), индекс апноэ/гипопноэ (0-41)						
Пошаговый регрессионный анализ (метод последовательного исключения)						
Алкоголь ≥ 7 порций/неделя	4,597	1,103-19,152	0,036	95,9%	37,8%	84,2%
ФА <150 мин/неделя	3,555	1,445-8,748	0,006			
Длительность АГ	1,085	1,020-1,153	0,010			
ИМТ	0,764	0,622-0,938	0,010			
ОБ	1,168	1,059-1,288	0,002			
Средняя ЧСС днем	0,941	0,902-0,981	0,004			
Модель 5 (213 – без ФП, 60 – с ФП) переменные из модели 1 + данные СМАД (среднее САД день (100-170 мм рт.ст.), среднее ДАД день (54-110 мм рт.ст.), среднее САД ночь (88-168 мм рт.ст.), среднее ДАД ночь (52-110 мм рт.ст.), среднее ПАД (34-98 мм рт.ст.), ночной профиль АД (dipper: да/нет)						
Пошаговый регрессионный анализ (метод последовательного исключения)						
Алкоголь ≥ 7 порций/неделя	4,122	1,039-16,349	0,044	96,5%	40,5%	84,5%
ФА <150 мин/неделя	3,183	1,319-7,684	0,010			
Длительность АГ	1,098	1,035-1,165	0,002			
ОБ	1,190	1,080-1,310	0,001			
ИМТ	0,745	0,609-0,913	0,005			

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ФП – фибрилляция предсердий, АГ – артериальная гипертензия, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, ПАД – пульсовое АД, АРА – антагонист рецепторов ангиотензина II, ББ – бета-адреноблокатор, АК – БМКК, PHS – суммарный физический компонент здоровья опросника SF-36, MHS – суммарный психологический компонент здоровья SF-36, HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии, ФА – физическая активность.

ля в неделю (ОШ 4,12; 95% ДИ: 1,04–16,35). За порцию мы принимали 50 мл водки, 125 мл вина или 375 мл пива.

Ожирение в связи с широкой распространенностью во всем мире стало вторым по значению после АГ ФР развития и прогрессирования ФП [36, 37]. В мета-анализе 29 проспективных исследований, проведенных в Европе, США, Азии и Австралии, D. Aune с соавт. продемонстрировали связь между ФП и различными параметрами ожирения. Авторы показали, что с увеличением ИМТ на 5 единиц ОР ФП увеличивается – 1,28 (95% ДИ: 1,20–1,38), с увеличением ОТ на 10 см – ОР 1,18 (95% ДИ: 1,12–1,25), с увели-

чением ОБ на 10 см – ОР 1,32 (95% ДИ: 1,16–1,51), с увеличением отношения ОТ/ОБ на 0,1 – ОР 1,09 (95% ДИ: 1,02–1,16). Ассоциация между ИМТ и ФП была нелинейной, наблюдалась более сильная связь между ФП и ИМТ высоких градаций [38]. В нашем одномоментном исследовании были изучены следующие параметры ожирения: ИМТ, связанный с общим ожирением, а также ОТ и ОБ, связанные с региональным распределением жира. Связь этих показателей с ФП была неоднозначной. В моделях № 1–3 имелась обратная ассоциация ОТ с наличием ФП, в моделях № 4 и 5 эта связь отсутствует, а появляется обратная ассоциация

ИМТ с наличием ФП. Во всех моделях только ОБ напрямую был связан с наличием ФП. У нас нет ясного объяснения связи ОБ и ФП. Однако в проспективном исследовании ONTARGET/TRANSCEND у пациентов без систолической СН после корректировки по возрасту, полу, расе, курению, длительности АГ, СД, алкоголя, инсульту и транзиторной ишемической атаке, коронарной болезни сердца, заболеваниям периферических сосудов, креатинину, САД из всех критериев ожирения только ОБ оставалась строгим предиктором новой ФП [39]. В этом исследовании высказано предположение, что триггером является высокий уровень лептина, который продуцируется подкожным жиром. Лептин способствует повышению АД и ЧСС [40], однако его роль в развитии ФП не установлена и требует дальнейших исследований. Хотя в приведенном выше метаанализе суммированы доказательства, что все критерии ожирения являются важными предикторами ФП, существует ряд исследований, в которых продемонстрирован парадокс ожирения, когда пациенты с ФП и избыточным весом (ИМТ 25–29,9 кг/м²) и с умеренным ожирением (ИМТ 30–34,9 кг/м²) имели лучший прогноз, чем пациенты с нормальным весом (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²) и сниженным весом (ИМТ ≤18,5 кг/м²) [41]. В нашем исследовании ИМТ имел обратную связь с наличием ФП (ОШ 0,75; 95% ДИ: 0,61–0,91). При обсуждении причин парадокса, связанного с ожирением, многие эксперты указывают, что ИМТ представляет собой неточный и ненадежный антропометрический маркер, который не учитывает таких важных показателей, влияющих на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти, как относительное количество жировой ткани, возраст, тренированность и распределение жира в организме [42]. У некоторых лиц с нормальной массой тела имеется метаболический синдром, а у отдельных лиц с высоким ИМТ такой синдром отсутствует [43]. Для уточнения риска развития неблагоприятных исходов у лиц с избыточной массой и ожирением важно учитывать известные стандартные ФР, включающие уровень АД, показатели липидов, глюкозы, креатинина в крови. Использование маркеров, отражающих уровень системного воспаления, также может помочь в уточнении риска развития ФП в дополнение к оценке ИМТ. Следующим аргументом ненадежности ИМТ как ФР развития ФП являются данные, приведенные в исследовании Rosenberg M.A. с соавт., которые доказали, что рост связан с риском ФП. Наличие такой связи объясняет факт, что ИМТ, содержащий в знаменателе рост, возведенный в квадрат, плохо ассоциируется с риском ФП [44]. Ещё один аргумент приводится в статье Mehta N.K. и соавторов, которые нашли, что если в ранних исследованиях (до 1990 г.) ожирение связано с более высоким риском ССЗ и смертности, то в более поздних исследованиях отмечается, что избыточный риск был устранен за счет снижения высокого АД, общего ХС, отказа от курения, особенно у лиц с ожирением I степени. Авторы

показали, что врачи более активно воздействуют на ФР у лиц с ожирением по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела [45]. Кроме того, результаты эпидемиологических исследований показали более высокую частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у худых больных с АГ по сравнению с больными АГ, у которых было ожирение. Высказано предположение, что высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов с АГ происходит за счет более выраженной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы на воздействие обычных стимулов [46]. И, наконец, ряд авторов объясняют полученный в ходе выполненных исследований парадокс ожирения возможным влиянием систематических ошибок. Таким образом, надо признать существование критического отношения к ИМТ как маркеру сердечно-сосудистого риска не только при ФП, но и при ряде других состояний. Основной стратегией в управлении ожирением должно стать не только снижение массы тела, но и прежде всего контроль метаболических нарушений.

Связь ФП с низкой физической активностью продемонстрирована в ряде исследований, кроме того, показано, что низкий уровень ежедневной физической активности связан не только с риском сердечно-сосудистых событий, но и смерти от всех причин [47, 48]. Степень тренированности сердечно-сосудистой системы представляет собой независимый от массы тела, ОТ и процентного соотношения жира в организме прогностический фактор смерти. В проспективном исследовании Morseth V. с соавт. показали J – образную зависимость между ФП и физической активностью (ФА). Умеренная ФА по сравнению с низкой активностью уменьшает риск ФП (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,68–0,97), высокая уменьшает, но не достоверно (ОР 0,97; 95% ДИ: 0,77–1,22), при чрезмерной ФА риск увеличивается, но не достоверно ОР 1,37 (95% ДИ 0,77–2,43) [49]. Эти данные согласуются с нашим исследованием, где низкая ФА также ассоциировалась с наличием ФП. В Шведском наблюдении с медианой 12 лет за когортой из 44010 мужчин (средний возраст 60 лет) с исходом в 4568 случаев ФП продемонстрировано, что высокий уровень ФА в молодые годы, по сравнению с умеренной ФА, чаще способствует развитию ФП в течение жизни (ОР 1,19; 95% ДИ: 1,05–1,36). Наоборот, такая ФА небольшой и умеренной интенсивности, как ходьба, езда на велосипеде более 1 ч в неделю, по сравнению с отсутствием нагрузок, уменьшает риск ФП в последующие годы (ОР 0,87; 95% ДИ: 0,77–0,97) [50]. Регулярная умеренная ФА снижает уровень маркеров воспаления и фиброза, что опосредованно может уменьшать риск ФП [51]. ФА отводится ведущее значение в профилактике ФП, так как с гиподинамией связаны ожирение, АГ, СД, дислипидемия, атеросклероз, а также структура и функция предсердий. В литературе немало исследований, демонстрирующих, что повышение ФА, нормализация массы

тела, отказ от алкоголя уменьшают частоту сердечно-сосудистых событий, в том числе и ФП [52–54].

Достоинство работы

Исследование была включена отобранная группа больных АГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ, без перенесенного коронарного события, с хорошей приверженностью к гипотензивной терапии. У данной категории пациентов сведения о ФР, ассоциированных с ФП, немногочисленны. В анализ были включены как известные, так и новые ФР развития ФП. Была создана базовая модель, последующие модели были скорректированы с поправкой на приверженность к лечению, показатели качества жизни, результаты ХМ и СМАД.

Ограничения

Ограничения исследования связаны с поперечным и ретроспективным дизайном исследования, выборка является удобной. Модели созданы на последовательной селективной группе больных, обратившихся в медицинский центр ЗКГМУ, и требуют дальнейшей валидации в популяционном исследовании.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
- Ball J, Carrington MJ, McMurray JJV, Stewart S. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(5):1807–24. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.093
- Mahajan R, Pathak RK, Thiyagarajah A, Lau DH, Marchlinski FE, Dixit S et al. Risk Factor Management and Atrial Fibrillation Clinics: Saving the Best for Last? *Heart, Lung and Circulation*. 2017;26(9):990–7. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.05.123
- Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2016;354:i4482. DOI: 10.1136/bmj.i4482
- Wong CX, Brooks AG, Lau DH, Leong DP, Sun MT, Sullivan T et al. Factors Associated With the Epidemic of Hospitalizations Due to Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(10):1496–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.07.011
- Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D et al. Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):2222–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.028
- Steinberg JS, Palekar R, Sichrovsky T, Arshad A, Preminger M, Musat D et al. Very long-term outcome after initially successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11(5):771–6. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.02.003
- Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(6):583–96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163
- Gorennek B, Pelliccia A, Benjamin EJ, Boriani G, Crijns HJ, Fogel RI et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2017;19(2):190–225. DOI: 10.1093/eurpace/euw242

Заключение

Таким образом, в нашей выборке из городских жителей с АГ без клинических проявлений коронарной болезни сердца, с сохраненной систолической функцией ЛЖ длительность АГ, прием ≥ 7 порций алкоголя в неделю, физическая активность < 150 минут в неделю и окружность бедер были значимо связаны с наличием фибрилляции предсердий, обратная связь наблюдалась с ИМТ. Профилактика ФП должна включать контроль выявленных модифицируемых ФР.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам МЦ ЗКГМУ им. Марата Оспанова: врачам функциональной диагностики С. А. Юсуповой, К. А. Акберген, врачу ультразвуковой диагностики М. С. Молтугановой, медицинской сестре Л. М. Раушановой за помощь в сборе клинического материала.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840–4. PMID: 8114238
- Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME et al. Alcohol and incident atrial fibrillation – A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2017;246:46–52. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.133
- Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG et al. Pulse Pressure and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2007;297(7):709–15. DOI: 10.1001/jama.297.7.709
- Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY et al. Physical Activity, Obesity, Weight Change, and Risk of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(4):620–5. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.001244
- Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: Implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10(1):90–100. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.08.043
- Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity — results of a meta-analysis. *American Heart Journal*. 2008;155(2):310–5. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.10.004
- Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T et al. Obstructive Sleep Apnea, Obesity, and the Risk of Incident Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(5):565–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.060
- Bapat A, Anderson CD, Ellinor PT, Lubitz SA. Genomic basis of atrial fibrillation. *Heart*. 2018;104(3):201–6. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-311027
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2017;70(1):50. DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.033
- Voskoboinik A, Prabhu S, Ling L, Kalman JM, Kistler PM. Alcohol and Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(23):2567–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.074

20. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). European Journal of Preventive Cardiology. 2016;23(11):NP1–96. DOI: 10.1177/2047487316653709
21. World Health Organization. Guide to Physical Measurements (Step 2). WHO STEPS Surveillance. [Av. at: [https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/Section 4 Step 2 Physical Measurements.pdf](https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/Section%204%20Step%20Physical%20Measurements.pdf)]
22. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120(16):1640–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
23. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension. 2013;31(7):1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
24. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L, Vanholder R, London G, Cochat P et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Non-dialysis-dependent Chronic Kidney Disease: an endorsement with some caveats for real-life application. Nephrology Dialysis Transplantation. 2014;29(3):490–6. DOI: 10.1093/ndt/gft321
25. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice. 2014;104(1):1–52. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.10.001
26. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, Okin P, Kligfield P, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part V: Electrocardiogram Changes Associated With Cardiac Chamber Hypertrophy: A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Circulation. 2009;119(10):e251–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191097
27. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2015;16(6):577–605. DOI: 10.1093/ehjci/jev076
28. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyana O.O., Pervova E.V., Ryabykina G.V., Sobolev A.V. et al. National russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2014;19 (2):6–71. [Russian: Макаров Л. М., Комолятова В. Н., Куприянова О. О., Первова Е. В., Рябыкина Г. В., Соболев А. В. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторинга в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2014;19(2):6–71]
29. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. Journal of Hypertension. 2014;32(7):1359–66. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000221

Триграмм

торасемид

Три доказанных преимущества торасемида

Снижает сердечно-сосудистую смертность¹

Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов²

Снижает риск гипокалемии, метаболически нейтрален^{1,2}



1
РАЗ В СУТКИ

В новой упаковке!

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, No/ 11, 2004;2028-35

30. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):e55–96. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.03.038
31. Al-Falahi Z, Williamson J, Dimitri H. Atrial Fibrillation and Sleep Apnoea: Guilt by Association? *Heart, Lung and Circulation*. 2017;26(9):902–10. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.05.127
32. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*. 1992;30(6):473–83. PMID: 1593914
33. Olsson I, Mykletun A, Dahl AA. The hospital anxiety and depression rating scale: A cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice. *BMC Psychiatry*. 2005;5(1):46. DOI: 10.1186/1471-244X-5-46
34. Lukina Yu. V., Martsevich S. Yu., Zagrebnyi A. V., Tripkosh S. G., Aidu F. A., Deev A. D. Therapy compliance in ambulatory patients: PROFILE registry data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(5):56–61. [Russian: Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Загребельный А. В., Трипкош С. Г., Айду Ф. А., Деев А. Д. Исследование приверженности лечению у пациентов амбулаторно-поликлинического звена (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(5):56–61]. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-5-56-61
35. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(3):281–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.048
36. Sha'lova S. A., Deev A. D., Balanova Yu. A., Kapustina A. V., Imaeva A. E., Muromtseva G. A. et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):4–10. [Russian: Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Имаева А. Э., Муромцева Г. А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):4–10]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10
37. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016;315(21):2284–91. DOI: 10.1001/jama.2016.6458
38. Aune D, Sen A, Schlesinger S, Norat T, Janszky I, Romundstad P et al. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Epidemiology*. 2017;32(3):181–92. DOI: 10.1007/s10654-017-0232-4
39. Verdecchia P, Dagenais G, Healey J, Gao P, Dans AL, Chazova I et al. Blood pressure and other determinants of new-onset atrial fibrillation in patients at high cardiovascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease studies: *Journal of Hypertension*. 2012;30(5):1004–14. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283522a51
40. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease. *Mediators of Inflammation*. 2010;2010:535918. DOI: 10.1155/2010/535918
41. Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, Jahangir E, Kokkinos P, Ortega FB et al. Obesity and Prevalence of Cardiovascular Diseases and Prognosis – The Obesity Paradox Updated. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58(5):537–47. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.01.008
42. Heymsfield SB, Cefalu WT. Does Body Mass Index Adequately Convey a Patient's Mortality Risk? *JAMA*. 2013;309(1):87. DOI: 10.1001/jama.2012.185445
43. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie M-E, Messier V et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *International Journal of Obesity*. 2011;35(7):971–81. DOI: 10.1038/ijo.2010.216
44. Rosenberg MA, Patton KK, Sotoodehnia N, Karas MG, Kizer JR, Zimetbaum PJ et al. The impact of height on the risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *European Heart Journal*. 2012;33(21):2709–17. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs301
45. Mehta NK, Chang VW. Secular Declines in the Association Between Obesity and Mortality in the United States. *Population and Development Review*. 2011;37(3):435–51. DOI: 10.1111/j.1728-4457.2011.00429.x
46. Esler M, Lambert G, Schlaich M, Dixon J, Sari CI, Lambert E. Obesity Paradox in Hypertension: Is This Because Sympathetic Activation in Obesity-Hypertension Takes a Benign Form? *Hypertension*. 2018;71(1):22–33. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09790
47. Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ, Juraschek SP, Keteyian SJ, Brawner CA et al. Cardiorespiratory Fitness and Risk of Incident Atrial Fibrillation: Results from the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Circulation*. 2015;131(21):1827–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014833
48. Sawada SS, Lee I-M, Naito H, Kakigi R, Goto S, Kanazawa M et al. Cardiorespiratory fitness, body mass index, and cancer mortality: a cohort study of Japanese men. *BMC Public Health*. 2014;14(1):1012. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1012
49. Morseth B, Graff-Iversen S, Jacobsen BK, Jørgensen L, Nyrenes A, Thelle DS et al. Physical activity, resting heart rate, and atrial fibrillation: the Tromsø Study. *European Heart Journal*. 2016;37(29):2307–13. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw059
50. Drca N, Wolk A, Jensen-Urstad M, Larsson SC. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men. *Heart*. 2014;100(13):1037–42. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305304
51. Conen D, Ridker PM, Everett BM, Tedrow UB, Rose L, Cook NR et al. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. *European Heart Journal*. 2010;31(14):1730–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq146
52. Pogossova N. V., Oganov R. G., Boytsov S. A., Ausheva A. K., Sokolova O. Yu., Kursakov A. A. et al. Efficacy of primary prevention for atherosclerosis-induced diseases in patients with high cardiovascular risk in Russia and other European countries (Part 1). *Kardiologiya*. 2017;57(51):333–44. [Russian: Погосова Н. В., Оганов Р. Г., Бойцов С. А., Аушева А. К., Соколова О. Ю., Курсаков А. А. и др. Эффективность первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в России и других странах Европы (часть 1). Кардиология. 2017;57(51):333-44]. DOI: 10.18087/cardio.2411
53. Pogossova N. V., Oganov R. G., Boytsov S. A., Ausheva A. K., Sokolova O. Yu., Kursakov A. A. et al. Efficiency of primary prevention for diseases caused by atherosclerosis in patients at high cardiovascular risk in Russia and other European countries (Part 2). *Kardiologiya*. 2017;57(53):5–16. [Russian: Погосова Н. В., Оганов Р. Г., Бойцов С. А., Аушева А. К., Соколова О. Ю., Курсаков А. А. и др. Эффективность первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в России и других странах Европы (часть 2). Кардиология. 2017;57(53):5-16]. DOI: 10.18087/cardio.2412
54. Åkesson A, Larsson SC, Discacciati A, Wolk A. Low-Risk Diet and Lifestyle Habits in the Primary Prevention of Myocardial Infarction in Men. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(13):1299–306. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1190

Статья поступила 17.08.18 (Received 17.08.18)

Кобалава Ж. Д.¹, Гуревич В. С.^{2,3} (председатели),
 Галявич А. С.⁴, Каминный А. И.^{5,6}, Кашталап В. В.^{7,8},
 Мареев В. Ю.⁹, Сусеков А. В.¹⁰, Шапошник И. И.¹¹ (участники)

¹ – ФГАОУ ВО «РУДН», 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6,

² – ФГБОУ ВО «СПБГУ» МЗ РФ, Научно-клинический центр «Кардиология»,
 отдел атеросклероза, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная 11,

³ – ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр. 47,

⁴ – ФГБОУ ВО «КГМУ» МЗ РФ, 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49,

⁵ – ФГБУ НМИЦ Кардиологии, отдел проблем атеросклероза, 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а,

⁶ – ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, дом 1,

⁷ – ФГБНУ «НИИ КПССЗ» 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6,

⁸ – ФГБОУ ВО «КемГМУ» МЗ РФ, 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,

⁹ – МНОЦ МГУ им. М. И. Ломоносова, 119192, Россия, Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 10,

¹⁰ – ФГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1,

¹¹ – ФГБОУ ВО ЮУГМУ, 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов

Ключевые слова: гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, статины, ингибитор кишечной абсорбции холестерина, эзетимиб, Отрио, комбинированная терапия

Ссылка для цитирования: Сусеков А. В., Кобалава Ж. Д., Гуревич В. С., Галявич А. С., Каминный А. И., Кашталап В. В., Мареев В. Ю., Шапошник И. И. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов. Кардиология. 2019;59(5S):47–57

РЕЗЮМЕ

Настоящее Заключение Совета экспертов посвящено анализу доказательной базы, месту в современных клинических рекомендациях, анализу эффективности и безопасности, а также возможностям комбинированной терапии статинами и препаратом эзетимиба (Отрио, АО «АКРИХИН») у различных категорий пациентов в повседневной клинической практике в Российской Федерации. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности в РФ. Одним из главных модифицируемых факторов риска ССЗ является гиперхолестеринемия. Основа профилактики и лечения основных осложнений атеросклероза – терапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), однако достижение целевых уровней ХС ЛНП на фоне монотерапии статинами в российской практике в различных категориях риска не превышает 50%. Часть больных (до 12%) не переносит терапию статинами, что требует поиска альтернативных схем терапии. Для оптимизации контроля уровня холестерина ХС ЛНП применяют комбинированную терапию статинами и эзетимибом. Эзетимиб – эффективный гиполипидемический препарат, ингибитор кишечной абсорбции ХС, хорошо изученный в международных и российских исследованиях, результаты которых показали хорошую переносимость, безопасность и эффективность (снижение уровня ХС ЛНП на 18% в монотерапии). Отмечено, что комбинированная терапия низкими/средними дозами статинов и эзетимибом за счет двух синергичных механизмов действия (концепция «двойного ингибирования» ХС) позволяет весьма эффективно снижать уровень ХС ЛНП на 44–53%, что сопоставимо с эффектом высоких доз статинов, а также уменьшает сердечно-сосудистый риск у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и ОКС. Препарат Отрио (МНН Эзетимиб), таблетки 10 мг (АО «АКРИХИН», Россия) биоэквивалентен оригинальному препарату Эзетрол®, таблетки 10 мг (Шеринг-Плау Лабо Н В, Бельгия). Широкое применение генерического препарата Отрио в комбинации с различными статинами позволит значительно увеличить частоту достижения целевых уровней липидов у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе у пациентов с ХПН, СД 2 типа и у лиц с высокой гиперхолестеринемией (ХС ЛНП >5 ммоль/л) и, в тем самым, уменьшить бремя сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в РФ.

Автор, ответственный за подготовку текста заключения:

Сусеков А.В., e-mail: asus99@mail.ru

Kobalava J. D.¹, Gurevich V. S.^{2,3} (chairmen),
Galyavich A. S.⁴, Kaminnyi A. I.^{5,6}, Kashtalap V. V.^{7,8},
Mareev V. Yu.⁹, Susekov A. V.¹⁰, Shaposhnik I. I.¹¹ (participants)

¹ – People's Friendship University of Russia, 117198, Russia, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, 6,

² – Saint-Petersburg State University, Clinical-research center "Cardiology",
Department of Atherosclerosis, 199034, Russia, St Petersburg, Universitetskaya Emb., 11,

³ – North-Western State Medical university n.a. I. I. Mechnikov, 195067, Russia, St. Petersburg, Piskarevskij prosp., 47,

⁴ – Kazan State Medical University, 420012, Russian Federation, Republic of Tatarstan, Kazan, Butlerova Str., 49,

⁵ – National Medical Research Center of Cardiology, Department of atherosclerosis, 121552, Russia, Moscow, 3 Cherepkovskaya str., 15a,

⁶ – Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russia, Ostrovityanova str., 1,

⁷ – Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 650002, Russia, Kemerovo, Sosnoviy blvd., 6,

⁸ – Kemerovo State Medical University, 650056, Russia, Kemerovo, Voroshilov str., 22a,

⁹ – Medical scientific and educational center of Lomonosov Moscow state University, 119192, Russia, Moscow, Lomonosov Ave., 27, bld.10,

¹⁰ – Academy of Postgraduate Medical Education, 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, bld. 1,

¹¹ – South-Ural State Medical University, 454092, Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64

POSSIBILITIES OF CLINICAL USE OF EZETIMIBE OTRIO (JSC "AKRIKHIN", RUSSIA) IN PATIENTS WITH HIGH AND VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK WHO HAVE NOT REACHED THE TARGET VALUES OF LIPID METABOLISM. CONCLUSION OF THE BOARD OF EXPERTS

Keywords: hyperlipidemia; hypercholesterolemia; HMG-COA reductase inhibitors;
statins; cholesterol intestinal absorption inhibitors; ezetimibe; Otrio; combination therapy

For citation: Susekov A. V., Kobalava J. D., Gurevich V. S., Galyavich A. S., Kaminnyi A. I., Kashtalap V. V., Mareev V. Yu., Shaposhnik I. I. Possibilities of clinical use of ezetimibe Otrio (JSC "AKRIKHIN", Russia) in patients with high and very high cardiovascular risk who have not reached the target values of lipid metabolism. Conclusion of the Board of experts. Kardiologiya. 2019;59(5S):47–57

SUMMARY

This Conclusion of the Board of experts is devoted to the analysis of the evidence base, the position in modern clinical guidelines, the efficacy and safety analysis as well as the options of combined therapy with statins and ezetimibe (Otrio, JSC "AKRIKHIN") in various categories of patients in routine clinical practice in the Russian Federation. Cardiovascular diseases (CVD) continue to lead in the structure of morbidity and mortality in Russia. Hypercholesterolemia is one of the main modifiable risk factors for CVD. Administration of HMG-Co-A-reductase inhibitors (statins) remains the basis for the prevention and treatment of the main complications of atherosclerosis, but the achievement of target levels of LDL-C on of statin monotherapy in Russian practice among different categories of risk does not exceed 50%. Proportion of patients (up to 12%) does not tolerate statin therapy, which requires the search for alternative therapies. To optimize the control of the level of LDL-C, combination therapy with statins and ezetimibe is used. Ezetimibe is an effective lipid-lowering drug, an inhibitor of intestinal absorption of cholesterol, which was investigated in many international and Russian studies, the results of which have demonstrated good tolerability, safety and efficacy (reduction of LDL-C levels by 18% in monotherapy). It was noted that the combined therapy with low/medium doses of statins and ezetimibe effectively reduces the level of LDL-C by 44–53%, which is comparable to the effect of high doses of statins and reduces CV risk in patients with CKD and ACS. Otrio (INN Ezetimib) tablets 10 mg (JSC "AKRIKHIN", Russia) has demonstrated bioequivalence to the original drug Ezetrol tablets 10 mg (Schering-plough Labo N. V, Belgium). Broad use of a new generic product Otrio in combination with different statins will significantly increase the frequency of achievement of target lipid levels in patients with high and very high CV risk, including patients with chronic renal failure, type 2 diabetes and in patients with high hypercholesterolemia (LDL-C > 5 mmol/l) and, ultimately, reduce the burden of CV disease and mortality in Russia.

Information about the corresponding author prepared the text of the conclusion:

Susekov A.V., e-mail: asus99@mail.ru

1. Актуальность проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности в РФ, составляя около 56% от всех смертей [1–4]. Основной вклад в сердечно-сосудистую (СС) смертность в российской популяции вносят большие

модифицируемые ФР, среди которых повышение САД (47% у мужчин, 55% у женщин), повышение уровня ХС ЛНП (20 и 29% у мужчин и женщин соответственно), а также курение табака (44% у мужчин и 10% у женщин) [2]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, частота гиперхолестеринемии в РФ достигает более

50% как у мужчин, так и у женщин [3]. В исследовании АРГО гиперхолестеринемия выявлена у 81,3% женщин и 78,9% мужчин [4].

Повышение в плазме крови уровня ЛНП и ЛОНП – самый важный модифицируемый ФР развития и прогрессирования атеросклероза и его осложнений [5–7].

В последнее десятилетие, с открытием новых терапевтических мишеней (проконвертаза PCSK9, apo B 100, apo C-III, Лп (a)) и препаратов для гиполипидемической терапии (ингибиторы PCSK9, эзетимиб, ингибиторы apo C-III, ASO Lp (a), бемпедоевая кислота) появились новые возможности контроля уровня атерогенных липидов и снижения СС риска, связанного с повышением ЛНП и ТГ [8–13]. Вместе с тем в повседневной клинической практике монотерапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) остается основой для профилактики и лечения больных умеренного, высокого и очень высокого СС риска с различными дислипидемиями [6, 7, 14–17].

2. Монотерапия статинами: механизм действия, влияние на показатели липидного обмена, безопасность и резидуальный (остаточный) сердечно-сосудистый риск

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) используются в клинической практике уже более 45 лет [5–7, 14–17]. Стадины (ловастатин, симва- статин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розу- вастатин и питава- статин) различаются по своей структуре, показателям фармакокинетики, потенциалу подавления активности ГМГ-КоА-редуктазы и доказательной базе, но характерным (и основным терапевтическим) эффектом всех этих препаратов является дозозависимое снижение ХС ЛНП (на 27–65%). В международных рекомендациях терапия статинами представлена в рамках концепции снижения уровня ХС ЛНП на $\geq 30\%$ (для больных с умеренным и высоким риском) и $\geq 50\%$ (для больных с очень высоким СС риском) с высокой степенью доказательности IA-IC [5–7]. Серия мета-анализов результатов многочисленных клинических исследований эффективности статинов продемонстрировала высокодостоверное снижение СС и общей смертности при первичной и вторичной профилактике атеросклероза, независимо от пола, возраста, исходных показателей липидов и степени СС риска [15–19].

Подавление активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточная концентрация ХС ЛНП и активируется белок SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein,), что запускает

механизм экспрессии ЛНП рецепторов на поверхности гепатоцитов, и концентрация ХС ЛНП в плазме крови снижается на 27–65% от исходного уровня, в зависимости от дозы статина [20, 21]. В соответствии с механизмом обратной связи на фоне снижения внутриклеточной концентрации ХС компенсаторно возрастает абсорбция ХС в кишечнике (ХС пищи и ХС желчных кислот) [21]. Величина такого повышения может составить до 20% и, отчасти по этой причине, каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛНП лишь на 6% (правило шести).

Эффективность статинов в отношении снижения уровня ХС ЛНП возрастает в ряде (начальная – максимальная суточные дозы): флувастатин (20–160 мг/сут.), правастатин (40–80 мг/сут.), симва- статин (10–40 мг/сут.), питава- статин (1–4 мг/сут.), аторва- статин (10–80 мг/сут.) и розува- статин (10–40 мг/сут.) [6, 7]. Монотерапия статинами позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 27–65% от исходных значений, причем ответ каждого пациента на лечение может сильно варьировать.

В Консенсусе EAS 2018 года приведены данные о безопасности терапии статинами в отношении низкого риска мышечных, когнитивных, почечных нарушений, риска развития СД 2 типа, протеинурии (при приеме высоких доз), а также наиболее известного врачебного заблуждения – риска побочных реакций со стороны гепатобилиарной системы [19]. Стадины являются основным классом препаратов, применяемым в первичной и вторичной профилактике атеросклероза, однако часть больных (по разным источникам 5–12%) не переносит лечения статинами, в основном по причине статин-ассоциированных мышечных симптомов (SAMS) [22]. Для таких пациентов разработаны альтернативные алгоритмы гиполипидемической терапии, в частности, применение комбинации статинов и эзетимиба [23].

Несмотря на прогресс современной доказательной кардиологии и липидологии, существуют большие барьеры в достижении целевых уровней ХС ЛНП у больных на фоне терапии статинами в повседневной клинической практике [4, 24, 25]. В частности, по результатам исследования DYSIS у больных, получающих статины после ОКС, достижение целевых уровней ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л в Азии составило 32,6%, в Европе – 29,6% и на Ближнем Востоке – 28,2% [26]. В российской когорте пациентов с очень высоким СС риском в исследовании DYSIS достижение целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л не превысило 12,2% [24]. Более поздние российские наблюдательные исследования также продемонстрировали неадек-

ватность терапии статинами (назначение низких доз, небольшая длительность приема, недостижение целевых уровней ХС ЛНП) [4, 25]. Таким образом, несмотря на доступность терапии статинами (снижение цен на оригинальные статины и большой выбор статинов-генериков) контроль уровня ХС ЛНП практически у всех категорий пациентов (умеренного, высокого и очень высокого СС риска) остается неадекватным и вносит значительный вклад в резидуальный (остаточный) СС риск в нашей стране.

3. Эзетимиб: механизм действия, влияние на показатели липидного обмена, безопасность и доказательная база

Эзетимиб – первый представитель класса ингибиторов абсорбции ХС в кишечнике, был открыт SB Rosenblum с соавт. в 1998 г. [27]. Этот препарат подавляет всасывание ХС и фитостеролов в кишечнике, что приводит к снижению уровней ХС ЛНП (с последующим компенсаторным увеличением активности ГМГ-КоА-редуктазы), ТГ и повышению уровня ХС ЛВП. Эзетимиб действует местно, в мицелярном аппарате тонкого кишечника, избирательно блокирует транспортный белок ХС – NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) и, как следствие, снижает абсорбцию пищевого и билиарного ХС примерно на 50% [28]. После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени путем конъюгации в фармакологически активный фенольный глюкуронид (эзетимиб-глюкуронид). Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) эзетимиб-глюкуронида наблюдается через 1–2 часа, эзетимиба – через 4–12 ч. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения для эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет примерно 22 ч, что позволяет назначать его один раз в сутки (утром или вечером). Экскреция препарата и его метаболитов происходит преимущественно с желчью. По данным фармакокинетических исследований [29], не отмечено существенных различий концентраций эзетимиба в плазме крови у пожилых людей, у лиц мужского и женского пола или зависимости концентраций препарата от приема пищи. Эзетимиб не метаболизируется изоферментом цитохрома 3A4 P-450, в отличие от большинства статинов и многих других препаратов. Обычно эзетимиб назначают в суточной дозе 10 мг, однако в доклинических исследованиях сообщалось о хорошей переносимости суточных доз до 50 мг. Эзетимиб, в отличие от секвестрантов желчных кислот, не влияет на метаболизм желчных кислот и не снижает абсорбцию жирорастворимых витаминов А и D. Доклинические исследования эзетимиба показали, что он практически не оказывает действия ни на активность АСТ (аспартатаминотрансфераза), СЕТР (белок, переносящий эфиры ХС), МТР (микросомальный переносящий белок), ни на рецепторы, участвующие в метаболизме ЛВП (ABCA1 (ATP-binding cassette A1), SRB1 (scavenger receptor class B type I)), и, следовательно, не повышает уровень ХС ЛВП. С учетом того, что монотерапия эзетимибом разнонаправленно действует на синтез и абсорбцию ХС, суммарный эффект в снижении уровня ХС ЛНП плазмы крови небольшой и составляет 15–20%.

Важно отметить, что монотерапия как препаратами класса ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, так и ингибиторами абсорбции ХС, активирует физиологические компенсаторные механизмы, направленные на поддержание уровня ХС в плазме крови. На фоне снижения уровня ХС, опосредованного действием статинов, компенсаторно увеличивается абсорбция ХС в кишечнике. И напротив, подавление абсорбции ХС в кишечнике с помощью эзетимиба может вызывать компенсаторное увеличение синтеза ХС в гепатоцитах и периферических тканях.

Применение комбинации низких или средних доз статинов (например, симвастатина 20–40 мг/сут., аторвастатина 10–20 мг/сут., розувастатина 5–10 мг/сут.) и эзетимиба задействует два комплементарных друг другу механизма: снижение внутриклеточной концентрации ХС с усилением захвата ХС ЛНП гепатоцитами (за счет действия статинов) и снижение абсорбции ХС в кишечнике (действие эзетимиба). Эти механизмы действуют синергично («двойное ингибирование ХС») и могут обеспечить такой же суммарный эффект, как от монотерапии статинами в высокой дозе – снижение уровня ХС ЛНП на 45–65% от исходных значений (рис. 1).

Рис. 1. Концепция двойного ингибирования холестерина

Рисунок 1. Концепция двойного ингибирования холестерина

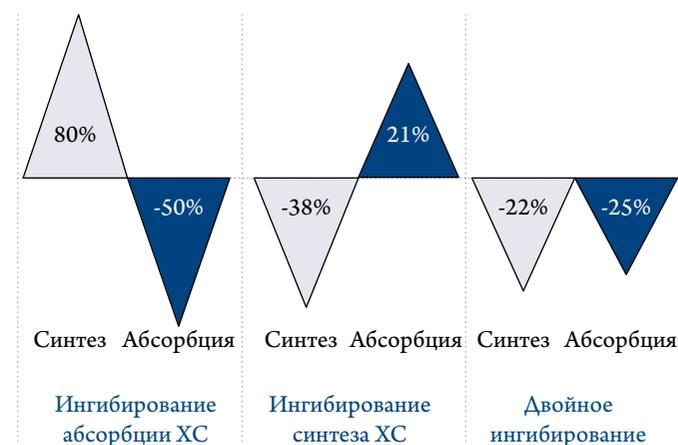


Таблица 1. Программа клинических исследований эзетимиба/симвастатина с инструментальными и «твердыми конечными точками»

Исследование	Больные (n). Время наблюдения	Что изучается. Первичная конечная точка (КТ)	Лечебный режим	Основные результаты
ENHANCE [36]	Семейная ГЛП. n=720, 24 мес.	Динамика ТКИМ	Эзетимиб 10 мг + Симвастатин 80 мг vs Симвастатин 80 мг	Δ %ЛНП –55,6%. Нет достоверной разницы по первичной КТ
SEAS [37]	Аортальный стеноз. n=1873, 4 года	Большие СС события	Эзетимиб 10 мг + Симвастатин 40 мг vs плацебо	Δ %ЛНП –61%. Нет достоверной разницы по первичной КТ
SHARP [38]	ХПН. n=9270, 4–9 лет	Большие СС события	Эзетимиб 10 мг + Симвастатин 20 мг vs плацебо	Абс. разница между группами по ЛНП в 31 мес – 0,85 ммоль/л МАСЕ – 17%, p=0,0021
SANDS [39]	Больные с СД 2 типа. n=427, 36 мес.	Толщина комплекса «интима-медиа» (ТКИМ)	Статины vs статины+ эзетимиб	Δ % ЛНП между группами –31%. Δ % ТКИМ (статины+ эзетимиб vs статины) – 0,05 мм (p=0,001)
IMPROVE-IT [40]	ОКС. n=18144, 6 лет	Большие СС события	Эзетимиб 10 мг + Симвастатин 40 мг vs Симвастатин 40 мг	Δ % ЛНП между группами –24%. Отношение риска по первичной КТ 0,936; p=0,016

Эффективность в отношении показателей липидного обмена, переносимость и безопасность эзетимиба при назначении как в режиме монотерапии, так и в комбинации со статинами, включая фиксированную комбинацию симвастатин 10–80 мг + эзетимиб 10 мг, хорошо изучены в исследованиях III и IV фазы [30–35]. Снижение уровня ХС ЛНП в группе пациентов, получавших эзетимиб + симвастатин, варьировало в диапазоне от 44 до 57%; ТГ – от 20 до 28%; повышение уровня ХС ЛВП – от 8 до 11%. При назначении эзетимиба в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 10 мг было достигнуто снижение ХС ЛНП на 44%, как и при монотерапии симвастатином в дозе 80 мг [30]. При комбинированной терапии аторвастатином в дозе 10 мг и эзетимибом снижение уровня ХС ЛНП составило 53% (сопоставимо с эффектом от монотерапии аторвастатином в дозе 80 мг – 54%) [31]. В исследовании EXPLORER добавление эзетимиба к терапии розувастатином в дозе 40 мг позволило добиться снижения уровня ХС ЛНП на 69,8% (по сравнению со снижением уровня ХС ЛНП на 57,1% в группе, получавшей розувастатин 40 мг) [32].

В ряде исследований эзетимиб добавлялся к текущей терапии статинами, например в работе Gagner С.

с соавт. [33]. В этом исследовании при назначении эзетимиба в дополнение к текущей терапии статинами через 6 недель отмечалось дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 25,1%, в то время как у больных на фоне приема плацебо и продолжения терапии статинами снижение составляло всего 3,7%. Изменения уровня ТГ и ХС ЛВП были небольшими и составили +14% и +2,5% (группа статинов + эзетимиб) и +2,9% и +1% (статинов + плацебо) соответственно. Таким образом, комбинированная терапия статинами и эзетимибом обеспечивает дополнительное снижение ХС ЛНП на 18–25% и существенно увеличивает число больных, достигающих целевых уровней ХС ЛНП.

Международная программа клинических исследований эзетимиба в комбинации со статинами включала ряд крупных исследований с инструментальными и «твердыми» конечными точками ENHANCE [36], SEAS [37], SHARP [38], SANDS [39], IMPROVE-IT [40]. Основные результаты этих исследований представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, дополнительное снижение ХС ЛНП в группах терапии, включающей эзетимиб, было значительным и составило 31–55%. В исследованиях SHARP [у пациентов с гиперлипидемией и хронической болезнью почек (ХБП)]

и IMPROVE-IT (пациентов с ОКС) существенное снижение ХС ЛНП реализовалось в дополнительное снижение СС риска у пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с пациентами контрольных групп. Исследования, в рамках которых в качестве первичной конечной точки использовалась толщина комплекса «интима-медиа» (ТКИМ), закончились либо с отрицательными результатами (ENHANCE), либо с неочевидной пользой (SEAS, SANDS).

Безопасность лечения комбинацией эзетимиба и статинов хорошо изучена и представлена в оригинальных публикациях крупных исследований SHARP (n=4 650) у больных с ХПН и IMPROVE-IT (n=9 067) у больных с ОКС. В частности, в исследовании SHARP частота повышения креатинфосфокиназы (КФК) >5≤10 верхнего предела нормы у больных на фоне комбинированной терапии составила 1,1% (не отличалась от частоты в контрольной группе), повышение активности трансаминаз печени – 0,6%. В этом исследовании специально мониторировали частоту развития рака различных локализаций. К концу исследования не было зарегистрировано различия в частоте возникновения и смертности от онкологических заболеваний в группах активной терапии (9,4%) и в контрольной группе (9,5%) [38]. Аналогично, в более крупном исследовании IMPROVE-IT частота повышения активности трансаминаз у пациентов, получавших комбинацию симвастатина и эзетимиба составляла 2,3%, в контрольной группе (симвастатин) – 2,5%; миопатия была диагностирована лишь у 0,1% больных (симвастатин+эзетимиб) и у 0,2% в контрольной группе [40].

Положительные эффекты эзетимиба также доказаны в исследованиях менделевской рандомизации, которые показали, что у больных с потерей функции белка NPC1L1 (что аналогично подавлению функции белка NPC1L1 на фоне приема эзетимиба) регистрируется снижение уровня ХС ЛНП и снижение СС риска [41].

4. Клинические исследования эзетимиба в России

Эффективность назначения эзетимиба как в режиме монотерапии, так и в комбинации со статинами хорошо изучена в российских исследованиях [42, 43]. Так, в наблюдательной программе «Исследование двух столиц» участвовали 350 пациентов из Москвы (n=232) и Санкт-Петербурга (n=118) [42]. Основной целью «Исследования двух столиц» являлось изучение эффективности и безопасности эзетимиба, добавленного к стандартной терапии статинами, у больных в обычной клинической практике. Средний возраст боль-

ных составил 57 лет, мужчин было 60%. Ишемическая болезнь сердца была выявлена у 255 (83%) пациентов, число больных с абсолютным риском по алгоритму SCORE менее 5% за 10 лет – 59 (18%) из 327 пациентов. В «Исследовании двух столиц» было получено дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 30–33%. При назначении гиполипидемической терапии с целью первичной профилактики число больных, достигших целевых значений ХС ЛНП после добавления эзетимиба к текущей терапии статинами, увеличилось на 53%, а при вторичной профилактике – на 33,5%. Дополнительное снижение уровня ХС ЛНП у лиц с СД II типа составило 31,8% [42]. Переносимость комбинированной терапии была хорошей (n=175), средние уровни АСТ, АЛТ и КФК в режимах монотерапии и комбинированной терапии достоверно не отличались. У одного пациента из 175 (0,6%) на фоне комбинированной терапии было отмечено бессимптомное повышение КФК до 600 ЕД/л без сопутствующего повышения активности ферментов печени.

В рандомизированном исследовании «ЭСКАДРА» изучалась гиполипидемическая эффективность эзетимиба (10 мг) в режиме монотерапии и в комбинации с начальными дозами (10 мг) симва-, аторва- и розува- статина в течение 6 мес. [43]. Через 3 мес. лечения уровень ХС ЛНП в группе пациентов, получавших монотерапию статинами, снизился до 2,66–2,98 ммоль/л. Снижение ХС ЛНП в группе терапии эзетимибом было достоверным и составило 16,4%. Через 3 мес. терапии в группе эзетимиба достижение целевого уровня ХС ЛНП составило 17%, в группе симвастатина – 42%, в группе аторвастатина – 31%, розувастатина – 58%. За 6 мес. у пациентов, переведенных на комбинированную терапию, снижение уровня ХС ЛНП составило 40–51% [43].

5. Позиции эзетимиба в международных и Российских клинических Рекомендациях

Ингибитор абсорбции ХС эзетимиб представлен во многих международных рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий (ESC/EAS, 2016, АНА/АСС, 2018) в качестве эффективного препарата, применение которого в комбинации со статинами позволяет добиться дополнительного снижения уровня ХС ЛНП на 13–20% у различных групп пациентов, а также снижения СС риска у пациентов после ОКС и больных с ХБП [6, 7, 14, 44, 45].

В соответствии с Европейскими рекомендациями эзетимиб следует добавить к терапии статинами при недостижении целевых уровней ХС ЛНП (класс IIa, уровень B) [6].



Преимущества Ксарелто® для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП



ROCKET AF: Ксарелто® достоверно снижал риск смертельных кровотечений в сравнении с варфарином в том числе у пациентов с ФП пожилого возраста* с нарушением функции почек¹



Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации²⁻⁴



Только Ксарелто® продемонстрировал значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ⁵

*Результаты представлены для подгруппы пациентов с умеренным нарушением функции почек в исследовании ROCKET AF, средний возраст в которой составил 79 лет. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках. ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КлКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющиеся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства

или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор⁶, диарея, рвота⁶, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁶, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁶), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины⁶), лихорадка⁶, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

⁶ наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

⁷ наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель: Байер АГ, Германия.

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

Литература: 1. Fox K.A. et al. Eur Heart J. 2011; 32(19): 2387–94. 2. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 4. Kirchhof P. et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018; 72 (2): 141–153. 5. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592.

Рекомендации Американской ассоциации сердца/Американского колледжа кардиологии (АНА/АСС) 2018 г. регламентируют назначение эзетимиба в добавление к максимально переносимой дозе статинов у пациентов с ССЗ, не достигающими целевого уровня ХС ЛНП (класс IIb, уровень В). Более того, согласно клиническим рекомендациям АНА/АСС 2018 г. комбинированная терапия средними дозами статинов и эзетимибом потенциально может снижать СС риск сопоставимо с монотерапией высокими дозами статинов. Таким образом, оправдано добавление эзетимиба к терапии средними дозами статинов у пациентов, которым показана, но по каким-либо причинам невозможна, высокодозовая терапия статинами (при уровне ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л). То же справедливо для любого пациента, у которого уровень ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л сохраняется на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов. Кроме того, рекомендациями АНА/АСС 2018 г. предусматривается, что назначение эзетимиба в добавление к максимально переносимым дозам статинов должно предшествовать назначению ингибиторов PCSK9 пациентам с СС заболеваниями и очень высоким риском повторных сердечно-сосудистых событий при уровне ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л, так как по данным проведенных симуляционных исследований, добавление эзетимиба к терапии статинами должно привести к достижению целевых уровней ХС ЛНП у большинства таких пациентов [7].

Российские клинические рекомендации также рассматривают применение эзетимиба для коррекции гиперлипидемии преимущественно в контексте комбинированной терапии со статинами и предполагают назначение комбинированной терапии эзетимибом и статинами при недостижении целевых уровней ХС ЛНП на фоне терапии статинами (класс IIb, уровень В) [46, 47] как в общей популяции пациентов, так и в субпопуляциях пациентов с ХБП, СД 1 и 2 типов [46, 48].

Комбинированная терапия статинами и эзетимибом снижает СС риск у больных, перенесших ОКС, а также у больных с ХБП [48]. У пациентов с ХБП в возрасте >50 лет СКФ <60 мл/мин/1,73 м², не находящихся на диализе и не имеющих почечного трансплантата (категории СКФ С3а-С5), рекомендуется лечение статинами или комбинацией статин + эзетимиб (класс доказательности IA) [46].

6. Исследование биоэквивалентности «ОТРИО»

В связи с окончанием патента на оригинальный препарат эзетимиба летом 2019 г. представляется актуаль-

ным вывод на российский фармацевтический рынок и внедрение в клиническую практику хорошо изученных в исследованиях биоэквивалентности генериков этого препарата. В 2018 г. было проведено исследование биоэквивалентности двух препаратов эзетимиба – Отрио, таблетки 10 мг (АО «АКРИХИН», Россия) и Эзетрол®, таблетки 10 мг (Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия) у 64 здоровых добровольцев после однократного приема натощак. Исследование проводилось в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (GCP) и законодательством РФ. Добровольцы были включены в открытое, рандомизированное, перекрестное исследование. Препараты (исследуемый и препарат сравнения) назначались однократно натощак с периодом между приемом не менее 14 дней и последующим забором крови в течение 72 ч. Количественное определение концентрации эзетимиба в плазме осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Фармакокинетические параметры определяли для обоих препаратов. В соответствии с результатами этого исследования, границы оцененных 90% доверительных интервалов для отношений Lp-преобразованных AUCt и C_{max} находились в пределах 80–125%. Согласно действующим международным и российским руководствам, препарат Отрио (таблетки 10 мг, производство АО «АКРИХИН», Россия) биоэквивалентен оригинальному препарату Эзетрол®, таблетки 10 мг (Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия) [47].

7. Заключение

- 1) Сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности в РФ ($>50\%$). Одним из главных модифицируемых факторов СС риска является гиперхолестеринемия (по данным наблюдательных исследований – до 70% в РФ).
- 2) Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) являются основным классом лекарственных средств, который применяется для профилактики и лечения пациентов высокого СС риска и больных с наследственными дислипидемиями. Статины хорошо изучены, эффективны и безопасны, а также интегрированы в алгоритмы лечения в международных рекомендациях (степень доказательности I A). Вместе с тем существует ряд трудностей в лечении пациентов статинами, из-за чего в реальной клинической практике достижение целевого уровня ХС ЛНП не превышает 50%. Значительная часть больных (до 12%) не переносит терапию статинами, что требует поиска альтернативных схем терапии.

- 3) Эзетимиб – ингибитор абсорбции ХС – хорошо изучен в рамках ряда международных клинических исследований как в режиме монотерапии, так и в комбинации с симвастатином (преимущественно) и другими статинами, в том числе в исследованиях с «твердыми» конечными точками. Отмечено, что комбинированная терапия низкими/средними дозами статинов и эзетимибом за счет двух синергичных механизмов действия (концепция «двойного ингибирования» ХС) позволяет весьма эффективно снижать уровень ХС ЛНП на 44–53%, что сопоставимо с эффектом высоких доз статинов. Добавление эзетимиба к текущей терапии статинами позволяет увеличить эффективность гиполипидемической терапии в отношении снижения уровня ХС ЛНП на 18–25%. Безопасность комбинированной терапии статинами и эзетимибом эквивалентна безопасности монотерапии статинами в сопоставимой дозе. Эта комбинация, как правило, переносится лучше, чем высокие дозы статинов и имеет преимущества у больных, имеющих риск развития миопатии и статин-индуцированного СД 2 типа. Эзетимиб также продемонстрировал эффективность и безопасность в российских исследованиях.
- 4) В соответствии с международными рекомендациями терапия эзетимибом в комбинации с любыми статинами показана больным с высоким и очень высоким СС риском, у которых не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП на фоне монотерапии максимально переносимыми дозами статинов, а также при непереносимости высоких доз статинов (степень доказательности IIa B).
- 5) По мнению экспертов, добавление эзетимиба в дозе 10 мг/сут. к терапии статинами может быть рекомендовано большинству больных высокого и очень высокого СС риска, если в течение 4–12 недель после начала терапии оптимальными стартовыми дозировками статинов не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП. Эффективность комбинированной терапии эзетимибом и статинами в отношении снижения СС риска также актуальна в субпопуляциях пациентов с СД и ХБП. Немедленное назначение комбинированной терапии статином в сочетании с эзетимибом может быть рассмотрено при ХС ЛНП >4,9 ммоль/л, например, при семейной гиперхолестеринемии.
- 6) В 2019 г., в связи с окончанием патентной защиты на оригинальный эзетимиб, внедрение в российскую клиническую практику хорошо изученных и доступных по стоимости воспроизведенных препаратов (генериков) эзетимиба становится актуальным. Препарат Отрио (МНН Эзетимиб), таблетки 10 мг (АО «АКРИХИН», Россия), продемонстрировал биоэквивалентность оригинальному препарату Эзетрол® 10 мг (Шеринг-Плау Лабо Н В, Бельгия). Широкое применение генерического препарата Отрио в комбинации с различными статинами позволит значительно увеличить частоту достижения целевых уровней липидов у больных высокого и очень высокого СС риска, в том числе у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, ХПН, СД 2 типа и у лиц с ХС ЛНП >5 ммоль/л, и тем самым уменьшить бремя СС заболеваний и смертности в РФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms of its changes. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118 (8):98–103. [Russian: Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):98-103]. DOI: 10.17116/jnevro201811808198
- Shal'nova S. A., Deev A.D., Balanova Yu. A., Kapustina A. V., Imaeva A. E., Muromtseva G. A. et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16 (4):4–10. [Russian: Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Имаева А.Э., Муромцева Г.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):4-10]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10
- Muromtseva G. A., Kontsevaya A. V., Konstantinov V. V., Artamonova G. V., Gatagonova T. M., Duplyakov D. V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13 (6):4–11. [Russian: Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11]
- Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., Vygodin V.A., Shuraev A. Yu., Tkacheva O.N. et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11 (3):253–60. [Russian: Ахмеджанов Н.М., Небиридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Ткачева О.Н. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(3):253-60]
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144

6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
7. Grundy MA, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
8. Blazing MA, Giugliano RP, de Lemos JA, Cannon CP, Tonkin A, Ballantyne CM et al. On-treatment analysis of the Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT). *American Heart Journal*. 2016;182:89–96. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.09.004
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
10. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
11. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
12. Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Leiter LA, Landmesser U, Wright RS et al. Effect of an siRNA Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins: Prespecified Secondary End Points in ORION 1. *Circulation*. 2018;138(13):1304–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034710
13. Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE, Margulies JR, Robinson PL, Hanselman JC et al. Effect of ETC-1002 on Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypercholesterolemic Patients Receiving Statin Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(12):1928–33. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.03.043
14. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
15. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet*. 2005;366(9493):1267–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1
16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376(9753):1670–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
17. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet*. 2012;380(9841):581–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5
18. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *The Lancet*. 2015;385(9976):1397–405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4
19. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European Heart Journal*. 2018;39(27):2526–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy182
20. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *Journal of Lipid Research*. 1992;33(11):1569–82. PMID: 1464741
21. Turley SD. Dietary cholesterol and mechanisms of cholesterol absorption. *European Heart Journal*. 1999;1(Suppl):S29–35
22. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*. 2015;36(17):1012–22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043
23. Stein EA, Ballantyne CM, Windler E, Sirnes PA, Sussekov A, Yigit Z et al. Efficacy and Tolerability of Fluvastatin XL 80 mg Alone, Ezetimibe Alone, and the Combination of Fluvastatin XL 80 mg With Ezetimibe in Patients With a History of Muscle-Related Side Effects With Other Statins. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(4):490–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.09.099
24. Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutyunov G.P., Galyavich A.S., Gurevich V.S., Duplyakov D.V. et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11 (4):70–8. [Russian: Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., Галаявич А.С., Гуревич В.С., Дупляков Д.В. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(4):70-8]
25. Ershova A.I., Meshkov A.N., Yakushin S.S., Loukianov M.M., Moseychuk K.A., Martsevich S.Yu. et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6):612–6. [Russian: Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С., Лукьянов М.М., Мосейчук К.А., Марцевич С.Ю. и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-клинической практике. (по данным регистра РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(6):612-6]
26. Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, De Ferrari GM, Vyas A, Baxter CA et al. Contemporary data on treatment practices for low-density lipoprotein cholesterol in 6794 patients with stable coronary heart disease across the world. *Data in Brief*. 2018;18:1937–40. DOI: 10.1016/j.dib.2018.04.092
27. Rosenblum SB, Huynh T, Afonso A, Davis HR, Yumibe N, Clader JW et al. Discovery of 1-(4-Fluorophenyl)-(3 R)-[3-(4-fluorophenyl)-(3 S)-hydroxypropyl]-(4 S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone (SCH 58235): A Designed, Potent, Orally Active Inhibitor of Cholesterol Absorption. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1998;41(6):973–80. DOI: 10.1021/jm970701f
28. Sparrow CP, Patel S, Baffic J, Chao YS, Hernandez M, Lam MH et al. A fluorescent cholesterol analog traces cholesterol absorption in hamsters and is esterified in vivo and in vitro. *Journal of Lipid Research*. 1999;40(10):1747–57. PMID: 10508194
29. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clinical Therapeutics*. 2001;23(8):1209–30. PMID: 11558859
30. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin

- in patients with primary hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(12):2125–34. PMID: 12505224
31. Ballantyne CM, Hourli J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R et al. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia: A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. *Circulation*. 2003;107(19):2409–15. DOI: 10.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8
 32. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination With Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the EXPLORER Study). *The American Journal of Cardiology*. 2007;99(5):673–80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.022
 33. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*. 2002;90(10):1084–91. PMID: 12423708
 34. Catapano AL, Davidson MH, Ballantyne CM, Brady WE, Gazzara RA, Tomassini JE et al. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(10):2041–53. DOI: 10.1185/030079906X132721
 35. Catapano A, Brady WE, King TR, Palmisano J. Lipid altering efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2005;21(7):1123–30. DOI: 10.1185/030079905X50642
 36. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(14):1431–43. DOI: 10.1056/NEJMoa0800742
 37. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Bruði P, Chambers JB, Egstrup K et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(13):1343–56. DOI: 10.1056/NEJMoa0804602
 38. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9784):2181–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3
 39. Fleg JL, Mete M, Howard BV, Umans JG, Roman MJ, Ratner RE et al. Effect of Statins Alone Versus Statins Plus Ezetimibe on Carotid Atherosclerosis in Type 2 Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(25):2198–205. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.031
 40. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
 41. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of Naturally Random Allocation to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol on the Risk of Coronary Heart Disease Mediated by Polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or Both. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(15):1552–61. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.020
 42. Susekov A.V., Zubareva M.Yu., Kukharchuk V.V. Results of the observation program on ezetrol “Study of two capitals”. *Pharmateka*. 2006;8:65–70. [Russian: Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Кухарчук В.В. Результаты наблюдательной программы по эзетролу «Исследование двух столиц». *Фарматека*. 2006;8:65-70]
 43. Zubareva M.Yu., Rozhkova T.A., Solovyeva E.Yu., Susekov A.V. ESCADRA: a randomised study. Part I: lipid-lowering effectiveness, safety and tolerability of ezetimibe, initial doses of original statins, and the combination of ezetimibe with initial doses of statins in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(6):74–82. [Russian: Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю., Сусеков А.В. Рандомизированное исследование ЭСКАДРА. Часть I: гиполипидемическая эффективность, безопасность и переносимость эзетимиба, начальных доз оригинальных статинов и комбинации эзетимиба с начальными дозами статинов у больных ишемической болезнью сердца и гиперлипидемией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(6):74-82]
 44. Landmesser U, John Chapman M, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2017;38(29):2245–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw480
 45. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2013;34(45):3478–90. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz273
 46. Boytsov S.A., Pogossova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Егянн Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
 47. Tolkacheva V.V., Malaya I.P., Bagmanova N.Kh., Kobalava Zh.D. Study of bioequivalence of ezetimibe drugs in healthy volunteers after a single fasting. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):87–91. [Russian: Толкачева В.В., Малая И.П., Багманова Н.Х., Кобалава Ж.Д. Изучение биоэквивалентности препаратов эзетимиба у здоровых добровольцев после однократного приема натошак. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):87–91]. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205
 48. Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. VI revision. 2017;1–44. [Russian: Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Бойцов С.А., Бубнова М.Г. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. 2017;1-44. Доступно на: https://noatero.ru/sites/default/files/references_v6.pdf]

Статья поступила 15.04.19 (Received 15.04.19)

Ахмеджанов Н. М.¹, Везикова Н. Н.², Воевода М. И.³,
 Галявич А. С.⁴, Гуревич В. С.^{5,6}, Дупляков Д. В.⁷, Ежов М. В.⁸, Карпов Ю. А.⁸,
 Кашталап В. В.⁹, Коновалов Г. А.¹⁰, Смоленская О. Г.¹¹, Яковлев А. Н.¹²

- ¹ – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, Россия, Москва,
- ² – ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Россия, Петрозаводск,
- ³ – НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН, Россия, Новосибирск,
- ⁴ – ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Россия, Казань,
- ⁵ – ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия, Санкт-Петербург,
- ⁶ – ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова», Россия, Санкт-Петербург,
- ⁷ – ГБУЗ «Самарский Областной клинический кардиологический диспансер», Россия, Самара,
- ⁸ – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, Россия, Москва,
- ⁹ – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, Кемерово,
- ¹⁰ – Клинико-диагностический центр «Медси», Россия, Москва,
- ¹¹ – ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Россия, Екатеринбург,
- ¹² – ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Россия, Санкт-Петербург

УЛУЧШЕНИЕ ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА: РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ PCSK9. РЕЗОЛЮЦИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО НАУЧНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин 9 типа, алирокумаб, сердечно-сосудистый риск

Ссылка для цитирования: Ахмеджанов Н. М., Везикова Н. Н., Воевода М. И., Галявич А. С., Гуревич В. С., Дупляков Д. В. и др. Улучшение прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: роль ингибиторов PCSK9. Резолюция Национального научного совета экспертов. Кардиология. 2019;59(5S):58–64

РЕЗЮМЕ

9 апреля 2018 года в Москве состоялся Национальный совет экспертов «Улучшение прогноза у пациентов после ОКС: роль ингибиторов PCSK9», в котором приняли участие ведущие российские специалисты в области атеросклероза и липидснижающей терапии. Целью Совета было определить место ингибиторов PCSK9 в терапии, направленной на улучшение прогноза у пациентов с недавним (менее 1 года) острым коронарным синдромом (ОКС). Были обсуждены три важнейших аспекта липидснижающей терапии в указанной группе пациентов: 1) проблемы недостижения целевых уровней ХС ЛПНП в клинической практике у пациентов, перенесших ОКС; 2) результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES и их значение для улучшения прогноза у пациентов, перенесших ОКС; 3) возможности применения ингибиторов PCSK9 у пациентов с недавним (менее 1 года) ОКС в повседневной клинической практике, роль липидных центров.

Akhmedzhanov N. M.¹, Vezikova N. N.², Voevoda M. I.³,
 Galyavich A. S.⁴, Gurevich V. S.^{5,6}, Duplyakov D. V.⁷, Ezhov M. V.⁸, Karpov Yu. A.⁸,
 Kashtalap V. V.⁹, Konovalov G. A.¹⁰, Smolenskaya O. G.¹¹, Yakovlev A. N.¹²

- ¹ – National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Moscow,
- ² – Petrozavodsk State University, Russia, Petrozavodsk,
- ³ – National Research Institute for Therapy and Preventive Medicine, Russia, Novosibirsk,
- ⁴ – Kazan State Medical University, Russia, Kazan,
- ⁵ – Saint-Petersburg State University, Russia, Saint-Petersburg,
- ⁶ – North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Russia, Saint-Petersburg,
- ⁷ – Samara Region Clinical and Diagnostic Cardiology Centre, Russia, Samara,
- ⁸ – National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Moscow,
- ⁹ – Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, Kemerovo,
- ¹⁰ – Clinical and Diagnostic Centre “Medsi”, Russia, Moscow,
- ¹¹ – Ural State Medical University, Russia, Ekaterinburg,
- ¹² – Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Saint-Petersburg

IMPROVEMENT OF OUTCOMES IN PATIENTS WITH RECENT ACUTE CORONARY SYNDROME: THE PLACE OF PCSK9 INHIBITORS. THE RESOLUTION OF NATIONAL ADVISORY BOARD

Keywords: acute coronary syndrome, pro-protein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors, alirocumab, cardiovascular risk

For citation: Akhmedzhanov N. M., Vezikova N. N., Voevoda M. I., Galyavich A. S., Gurevich V. S., Duplyakov D. V. et al.

Improvement of outcomes in patients with recent acute coronary syndrome: the place of PCSK9 inhibitors. The Resolution of National Advisory Board. *Kardiologiya*. 2019;59(5S):58–64

SUMMARY

On April 9, 2018, the national advisory board “Improvement of outcomes in patients with recent ACS: the place of PCSK9 inhibitors” was held in Moscow. Leading Russian experts in the field of atherosclerosis and lipid-lowering treatment attended the board. The purpose of the Board was to determine the place of PCSK9 inhibitors in the improvement of outcomes in patients with recent (less than 1 year) acute coronary syndrome (ACS). During the Board, three major aspects of lipid-lowering treatment were discussed: 1) issues in reaching the target levels of LDL cholesterol in real clinical practice among patients with recent ACS; 2) the results of ODYSSEY OUTCOMES study and their role in the improvement of outcomes in patients with recent ACS; 3) treatment with PCSK9 inhibitors in the management of patients with recent (less than 1 year) ACS in everyday clinical practice, the role of lipid centers.

Information about the corresponding author:

Karpov Y. A., e-mail: yuri_karpov@inbox.ru

Проблема недостижения целевых уровней ХС липопротеидов низкой плотности в клинической практике у пациентов, перенесших ОКС

Пациенты с недавним (менее 1 года) ОКС относятся к категории очень высокого риска повторных сердечно-сосудистых событий [1]. Эффективная липидснижающая терапия, обеспечивающая достижение и стабильное поддержание целевых уровней ХС ЛПНП, является ключевым фактором улучшения прогноза у таких пациентов [2]. В реальной клинической практике большинство пациентов, перенесших ОКС, не достигают целевых значений ХС ЛПНП при назначении высокоинтенсивной терапии статинами [3]. Клиническими группами, для которых проблема недостижения целей липидснижающей терапии стоит особенно остро, являются группы пациентов так называемого экстремально высокого сердечно-сосудистого риска [4], к которым относятся:

- пациенты, перенесшие ОКС, при наличии сопутствующего СД;
- пациенты, перенесшие ОКС, при наличии тяжелой гиперхолестеринемии (ХС ЛПНП ≥ 5 ммоль/л), в том числе пациенты с семейной гиперхолестеринемией;
- пациенты, перенесшие ОКС, в течение 5 лет после предшествующего сердечно-сосудистого события или лечения с помощью высокотехнологичных методов, несмотря на максимально переносимую гиполипидемическую терапию (так называемый быстро прогрессирующий атеросклероз);
- пациенты, у которых ОКС развивается в молодом возрасте (мужчины <55 лет и женщины <65 лет).

К основным причинам недостижения целей липидснижающей терапии в указанных категориях пациентов относятся:

- низкий уровень преемственности, с одной стороны, между стационарным и амбулаторным звеньями медицинской помощи пациентам, перенесшим ОКС, с другой стороны – между специалистами различных специальностей, в частности, кардиологом, терапевтом и эндокринологом;
- отсутствие достижения целевого уровня ХС ЛПНП в качестве критерия оценки качества оказания медицинской помощи пациентам, перенесшим ОКС;
- достаточно высокая распространенность (до 10%) тяжелых форм гиперхолестеринемии (в том числе семейных форм) особенно среди пациентов, перенесших ОКС в молодом возрасте [5, 6]; низкая осведомленность врачей и общественности о проблеме семейной гиперхолестеринемии;
- проблемы переносимости статинов, особенно у коморбидных пациентов, например, при наличии СД и хронической болезни почек [7, 8].

Результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES и их значение в улучшении прогноза у пациентов, перенесших ОКС

Представленные недавно результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES демонстрируют возможность применения ингибиторов PCSK9 для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов, перенесших ОКС [9, 10].

ODYSSEY OUTCOMES – крупнейшее исследование ингибитора PCSK9 алирокумаба III фазы, в кото-

рое было включено почти 19 тыс. пациентов с недавним (менее одного года) ОКС, получавших максимально переносимые дозы статинов и несмотря на это не достигших адекватного контроля уровня атерогенных липопротеинов. Основной целью исследования было оценить влияние терапии алирокумабом на частоту крупных сердечно-сосудистых событий (ИМ, ишемический инсульт, смерть от ИБС или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации – комбинированная первичная конечная точка) у таких пациентов.

Результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES по первичной конечной точке доказали возможность воздействия на резидуальный сердечно-сосудистый риск посредством дополнительного снижения ХС ЛПНП у пациентов, перенесших ОКС и получающих максимально возможную на сегодняшний день терапию, влияющую на прогноз, в том числе максимальную терапию статинами (89% пациентов при включении в исследование получали терапию высокими дозами статинов).

Впервые для липидснижающей терапии, не относящейся к классу статинов, была продемонстрирована ассоциация со снижением показателя общей смертности [11, 12]. Частично полученный результат можно объяснить выбором популяции пациентов, что подтверждает концепцию «более высокий риск – больше преимуществ от дополнительной липидснижающей терапии» [13].

Учитывая отсутствие данных по долгосрочной безопасности очень низких уровней ХС ЛПНП, в исследовании ODYSSEY OUTCOMES был выбран подход с использованием двух доз алирокумаба и применением алгоритмов как повышения дозировки, так и ее снижения вплоть до заслепленного перехода на плацебо, для достижения и поддержания строго определенного целевого уровня ХС ЛПНП. Исходя из результатов исследования эффективность и безопасность такого подхода в настоящее время не вызывают сомнения. Таким образом, принимая во внимание результаты исследований FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES, в клинической практике могут быть применены обе стратегии в отношении снижения ХС ЛПНП: стратегия «чем ниже – тем лучше» и стратегия достижения и поддержания определенного целевого уровня ХС ЛПНП, что является вполне оправданным в силу отсутствия на сегодняшний день доказательств высокого уровня в отношении долгосрочной безопасности очень низких значений ХС ЛПНП [14].

Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о пользе инициации терапии ингибиторами PCSK9 в первые 3 мес. у пациентов после перенесенного ОКС. В то же время, по мнению международных и российских экспертов [4], пациенты с ИМ в анамнезе

и наличием других дополнительных критериев, позволяющих отнести их к группе экстремально высокого риска, в частности, таких как семейная гиперхолестеринемия и/или сопутствующий СД, могут рассматриваться в качестве кандидатов, у которых терапия ингибиторами PCSK9 принесет наибольшую пользу вне зависимости от давности коронарного события. В отношении пациентов, которые имеют признаки быстрого прогрессирования атеросклероза и переносят ИМ на фоне липидснижающей терапии с достижением целевого уровня ХС ЛПНП, вопрос об инициации терапии ингибиторами PCSK9 должен быть решен как можно раньше после коронарного события, включая стационарный этап.

Учитывая данные анализов в подгруппах исследования ODYSSEY OUTCOMES, имеющиеся на сегодняшний день наибольшие преимущества в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности могут получить пациенты, перенесшие ОКС, у которых на фоне терапии высокими дозами статинов, сохраняются существенно повышенные уровни ХС ЛПНП ($\geq 2,6$ ммоль/л); в то же время в соответствии с критериями включения в исследование и действующими рекомендациями терапия может быть рассмотрена также у пациентов с уровнями ХС ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л ($\geq 1,5$ ммоль/л в соответствии с российскими рекомендациями) [2, 15].

Внедрение полученных в исследовании ODYSSEY OUTCOMES результатов в клиническую практику будет иметь большое значение для дальнейшего снижения показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов, перенесших острое коронарное событие.

Возможности применения ингибиторов PCSK9 у пациентов с недавним (менее 1 года) ОКС в повседневной клинической практике. Роль липидных центров

Очень важным, по мнению экспертов, является дальнейшее развитие и совершенствование системы липидных клиник/кабинетов, которые могут играть ведущую роль в вопросах маршрутизации пациентов, нуждающихся в терапии ингибиторами PCSK9, выступая в качестве центров экспертизы. В отдельных случаях пациентов с ИМ следует при выписке из кардиологического стационара направлять на плановый прием в липидную клинику/кабинет для контроля липидного спектра и решения вопроса о дальнейшей тактике липидснижающей терапии. В этом случае критериями для направления в липидную клинику/кабинет могут быть наличие прогрессирующего атеросклероза, а также развитие заболевания в молодом возраст-

ВРЕМЯ ПРАЛУЭНТА

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ХС-ЛНП



ПРАЛУЭНТ (алирокумаб) – единственный¹ ингибитор PCSK9 с двумя доступными дозировками, позволяющими индивидуально подходить к коррекции дислипидемии²

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ С ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ ИЛИ СМЕШАННОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ С НЕКОНТРОЛИРУЕМЫМ УРОВНЕМ ХС-ЛНП В КОМБИНАЦИИ С МАКСИМАЛЬНО ДОПУСТИМЫМИ ДОЗАМИ СТАТИНОВ ИЛИ КАК МОНОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ СТАТИНОВ²

ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

1. McDonagh M. et al. A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab // Journal of managed care & specialty pharmacy. – 2016. – Т. 22. – №. 6. – С. 641-653q.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Пралуэнт. Регистрационное удостоверение ЛП-004078 от 16.01.2017.

Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. СОСТАВ: алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Длительное лечение взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией (несемейной и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемией, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего-ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнеВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП а) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1). Препарат Пралуэнт показан: в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально допустимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не содержащей статинов липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат вводят подкожно. Начальная доза препарата составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (>60%), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз в 2 недели. Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС-ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. Не ожидается каких-либо фармакокинетических эффектов алирокумаба на другие лекарственные препараты. В клинических исследованиях не наблюдалось каких-либо значимых изменений концентраций статинов в крови при повторных введениях алирокумаба. Повышение концентрации PCSK9 может привести к уменьшению системной экспозиции алирокумаба. Однако это не влияет на продолжительность действия препарата при применении алирокумаба 1 раз в 2 нед. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание; кожный зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ПЕРЕДОЗИРОВКА. В контролируемых клинических исследованиях не было выявлено никаких изменений безопасности при более частом введении доз, чем рекомендованный режим дозирования 1 раз в 2 недели. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: С10АХ14. Ингибируя связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП, алирокумаб увеличивает количество рецепторов ЛПНП для выведения ЛПНП, снижая концентрацию ХС-ЛПНП в крови. Лечение алирокумабом может снижать концентрацию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов промежуточной плотности (ЛПВП), липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнеВП) и ТГ. Алирокумаб также снижает концентрацию липопротеинов (а). РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. SARU.ALI.17.12.2247b.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

те и/или наличие тяжелой гиперхолестеринемии (ХС ЛПНП более 5 ммоль/л) у пациента с ОКС при поступлении в стационар.

В настоящее время одним из работающих механизмов обеспечения пациентов ингибиторами PCSK9 является адресная помощь, которая выделяется региональными министерствами и департаментами здравоохранения на основании заключения врачебной комиссии за счет средств субъекта РФ. При использовании этого способа дорогостоящие препараты по решению врачебной комиссии могут быть назначены на основании наличия у пациента одного из перечисленных ниже показаний:

- жизненные показания (например, тяжелые нарушения обмена липидов с быстрым прогрессированием атеросклероза и/или выставленный диагноз семейная гиперхолестеринемия в молодом и юношеском возрасте) или индивидуальная непереносимость текущей терапии, в частности, статинами;
- нетипичное течение заболевания, наличие осложнений основного заболевания и (или) сопутствующих заболеваний, при назначении лекарственных препаратов, особенности взаимодействия и совместимости, которые согласно инструкциям по их применению приводят к снижению эффективности и безопасности фармакотерапии и (или) создают потенциальную опасность для жизни и здоровья пациента¹.

Для оптимизации процесса оформления документов, перспективным видится создание специальной анкеты, которая подтверждает факт того, что пациент получает оптимальную на сегодняшний день терапию (включая не только липидснижающие препараты), а также строго выполняет рекомендации в отношении жизни и питания.

В случае непереносимости статинов обязательным является направление извещения установленной формы о таком случае в Росздравнадзор. Также следует применять более строгие критерии непереносимости статинов (например, непереносимость двух и более статинов с наличием подтверждения этого факта в медицинской документации).

В отношении других путей обеспечения пациентов эксперты пришли к следующему заключению:

- необходимо создание специальной клинко-статистической группы для пациентов, перенесших ИМ и имеющих дополнительные факторы, повышающие степень риска: тяжелая гиперхолестеринемия, СД, прогрессирующее течение атеросклероза, непереносимость статинов с присвоением коэффициента затратно-стоимости, учитывающего стоимость лечения ингибиторами PCSK9 для оплаты медицинской помо-

щи за счет средств обязательного медицинского страхования в дневных стационарах;

- возможно обеспечение отдельных категорий пациентов, используя добровольное медицинское страхование с частичным или полным возмещением стоимости препарата;
- перспективным является создание региональных или отраслевых программ по профилактике сердечно-сосудистых осложнений с заложенным финансированием терапии ингибиторами PCSK9 для отдельных категорий пациентов, перенесших ОКС, в соответствии с ранее обозначенными показаниями.

Среди других аспектов, которые являются важными в отношении улучшения помощи пациентам, перенесшим ОКС, эксперты отметили необходимость следующего:

- включение показателей достижения целевого уровня ХС в крови в Межведомственную Стратегию формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года, а также государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения»;
- повышение осведомленности населения в отношении нарушений липидного обмена в целом и семейной гиперхолестеринемии, в частности;
- формирование региональных и общероссийских пациентских организаций больными с тяжелыми нарушениями липидного обмена; информационно-образовательная работа Национального общества по изучению атеросклероза и Российского кардиологического общества с такими организациями;
- актуализация проблемы экстремально высокого сердечно-сосудистого риска и тяжелой гиперхолестеринемии у пациентов, перенесших ИМ, среди терапевтов и кардиологов;
- внесение в действующие клинические рекомендации показателей оценки качества липидснижающей терапии на амбулаторном этапе, в частности, таких критериев, как достижение целевых уровней ХС ЛПНП и необходимости документирования действий врача по оптимизации терапии при получении нецелевых цифр.

В ходе всестороннего обсуждения эксперты пришли к следующим заключениям

1. Эффективная липидснижающая терапия с достижением и поддержанием целевых показателей ХС ЛПНП является важнейшим фактором, определяющим прогноз у пациентов, перенесших ОКС. В реаль-

¹ – Приказ Минздрава РФ от 20.12.2012 N 1175Н. Зарегистрировано в Минюсте России 25 июня 2013 г. N 28883. [Доступно на: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=306572>]

ной клинической практике большинство пациентов не достигают рекомендуемых целей лечения даже на фоне высокоинтенсивной терапии статинами.

2. Проблема недостижения целевых значений ХС ЛПНП у пациентов, перенесших ОКС, в настоящее время наиболее остро стоит в клинических группах так называемого экстремально высокого сердечно-сосудистого риска, к которым относятся пациенты с ОКС и сопутствующим СД; пациенты с ОКС и тяжелыми формами гиперхолестеринемии (в т.ч. семейными); пациенты с признаками прогрессирования атеросклероза; пациенты с развитием ОКС в раннем возрасте.
3. Применение ингибиторов PCSK9, дополняя терапию статинами, а в случае непереносимости последних выступая в качестве альтернативного лечения, позволяет более эффективно достигать целей липидснижающей терапии и тем самым может способствовать существенному улучшению прогноза в указанных выше группах пациентов с недавним ОКС.
4. Исследование ODYSSEY OUTCOMES является важнейшим этапом изучения эффективности липидснижающей терапии. В соответствии с полученными в нем результатами наибольшие преимущества от назначения ингибитора PCSK9 алирокумаба в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности могут иметь пациенты, перенесшие ОКС, у которых на фоне терапии высокими дозами статинов сохраняются существенно повышенные уровни ХС ЛПНП ($\geq 2,6$ ммоль/л). В то же время в соответствии с критериями включения в исследование и действующими рекомендациями терапия может быть рассмотрена также у пациентов с уровнями ХС ЛПНП вплоть до $\geq 1,8$ ммоль/л ($\geq 1,5$ ммоль/л в соответствии с российскими рекомендациями).
5. Полученные в исследовании результаты свидетельствуют в пользу инициации терапии ингибиторами PCSK9 в первые 3 мес. после перенесенного ОКС. В отношении пациентов, которые имеют признаки быстрого прогрессирования атеросклероза и переносят ИМ на фоне липидснижающей терапии с достижением целевых уровней ХС ЛПНП, вопрос об инициации терапии ингибиторами PCSK9 должен

быть решен как можно раньше после коронарного события, включая стационарный этап.

6. Необходимо дальнейшее развитие и совершенствование системы липидных клиник/кабинетов, которые могут играть ведущую роль в вопросах маршрутизации пациентов, нуждающихся в терапии ингибиторами PCSK9, выступая в качестве центров экспертизы.
7. При решении вопросов обеспечения пациентов, перенесших ОКС, ингибиторами PCSK9 в настоящее время единственным работающим механизмом является адресная помощь на основании решения врачебной комиссии. В то же время, учитывая масштаб проблемы, остро стоит вопрос разработки других путей обеспечения пациентов, к которым следует прежде всего отнести:
 - создание специальной клинико-статистической группы для пациентов, перенесших ИМ и имеющих дополнительные факторы, повышающие степень риска: тяжелая гиперхолестеринемия, СД, прогрессирующее течение атеросклероза, непереносимость статинов с присвоением коэффициента затратоемкости, учитывающего стоимость лечения ингибиторами PCSK9 для оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования в дневных стационарах;
 - создание региональных или отраслевых программ по профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших ОКС.
8. В целом для оптимизации липидснижающей терапии в клинической практике, в том числе у пациентов, перенесших ОКС, эксперты видят необходимость в принятии следующих мер:
 - внесение в действующие клинические рекомендации показателей оценки качества липидснижающей терапии на амбулаторном этапе, в частности, таких критериев, как достижение целевых уровней ХС ЛПНП и необходимости документирования действий врача по оптимизации терапии при получении нецелевых значений;
 - включение показателей достижения целевых уровней ХС ЛПНП в крови в межведомственную стратегию формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года, а также государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European Heart Journal*. 2015;36(19):1163–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu505
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
3. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgözoğlu L, Wood D et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016;246:243–50. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018

4. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice*. 2017;23(Supplement 2):1–87. DOI: 10.4158/EP171764.APPGL
5. Nanchen D, Gencer B, Auer R, Räber L, Stefanini GG, Klingenberg R et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2015;36(36):2438–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv289
6. Ezhov M.V., Lazareva N.V., Sagaydak O.V., Vygodin V.A., Chubykina U.V., Bliznyuk S.A. et al. Prevalence of Dyslipidemia and Statins Use In Russian Acute Coronary Syndrome Registry. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2018;1:47–57. [Russian: Ежов М.В. Лазарева Н.В., Сагайдак О.В., Выгодин В.А., Чубыкина У.В., Близняк С.А. и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального Регистра острого коронарного синдрома). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;1:47-57]
7. Tonelli M, Wanner C. Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. *Annals of Internal Medicine*. 2014;160(3):182–9. DOI: 10.7326/M13-2453
8. Serban M-C, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(11):1386–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.036
9. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: Rationale and design of the ODYSSEY Outcomes trial. *American Heart Journal*. 2014;168(5):682–689.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.028
10. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
11. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
13. Annemans L, Packard CJ, Briggs A, Ray KK. ‘Highest risk–highest benefit’ strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. *European Heart Journal*. 2018;39(27):2546–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx710
14. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JFF, Borén J et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal*. 2018;39(14):1131–43. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx549
15. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N. M., Bazhan S.S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;3:5–22. [Russian: Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3:5-22]

Статья поступила 23.11.19 (Received 23.11.19)

Панфилов Д. С., Козлов Б. Н., Саушкин В. В., Шипулин В. М.

НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а

ГИБРИДНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНЕВРИЗМЫ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ «SHAGGY AORTA»

Ключевые слова: аневризма аорты, «shaggy aorta», «замороженный хобот слона»

Ссылка для цитирования: Панфилов Д. С., Козлов Б. Н., Саушкин В. В., Шипулин В. М. Гибридное хирургическое лечение аневризмы восходящей аорты в сочетании с синдромом «shaggy aorta». Кардиология. 2019;59(5S):65–68

РЕЗЮМЕ

Рассматривается возможный вариант одномоментного гибридного хирургического лечения аневризмы восходящего отдела и дуги аорты, осложненной выраженным атероматозным перерождением стенки аорты (синдром «shaggy aorta»), с использованием техники «замороженного хобота слона» («frozen elephant trunk»).

Panfilov D. S., Kozlov B. N., Saushkin V. V., Shipulin V. M.

Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science, Kievskaya 111a, Tomsk 634012

HYBRID TREATMENT OF THE ASCENDING AORTIC ANEURYSM AND "SHAGGY AORTA" SYNDROME

Keywords: aortic aneurism, "shaggy aorta", "frozen elephant trunk"

For citation: Panfilov D. S., Kozlov B. N., Saushkin V. V., Shipulin V. M.

Hybrid treatment of the ascending aortic aneurysm and "shaggy aorta" syndrome. Kardiologiia. 2019;59(5S):65–68

SUMMARY

This case report describes simultaneous approach that enables to replace the ascending aortic aneurysm complicated with atherosclerotic lesions of the descending aorta (the "shaggy aorta" syndrome) using frozen elephant trunk technique.

Information about the corresponding author:

Panfilov D.S., e-mail: pand2006@yandex.ru

Хирургическое лечение патологии грудной аорты на сегодняшний день является одной из актуальных проблем сердечно-сосудистой хирургии. Одним из основных заболеваний грудной аорты является аневризма. Частота такой патологии достигает 5 случаев на 100 тыс. населения в год. Заболевание наиболее характерно для пациентов 50–70 лет [1].

Этиология аневризм грудной аорты многофакторна. Одной из частых причин аневризматической трансформации аорты является атеросклероз [2]. Крайней степенью атеросклеротического поражения аортальной стенки является так называемый синдром «shaggy aorta». Синдром характеризуется выраженным атероматозным изменением стенки преимущественно нисходящего отдела аорты с формированием

пристеночного тромбоза разной степени фиксации. Клинически это может проявляться в виде рецидивирующей эмболии с ишемическим повреждением вовлеченных органов (висцеральная ишемия, ишемия нижних конечностей) [3, 4].

До настоящего времени при распространенных или множественных аневризмах грудной аорты, в том числе включая синдром «shaggy aorta», широко применялся двухэтапный подход: открытая хирургия дуги аорты по методике Borst с последующим эндоваскулярным лечением. Однако данное лечение характеризуется рядом специфических осложнений. Так, реконструкция дуги по методике Borst может осложняться тромбоэмболией вследствие распада и диссеминации старого тромба из «кармана» в области дистального анастомоза [5].

Кроме того, при стентировании грудного отдела вследствие материальной эмболии риск развития больших церебральных осложнений и почечной недостаточности достигает 12–17%. В случае манипуляций на атероматозно измененной стенке риск ишемического инсульта увеличивается. Также в процессе эндоваскулярных манипуляций вероятны такие осложнения, как диссекция или разрыв стенки аорты [6–8].

В последние годы появляется все больше научных публикаций, посвященных гибридному хирургическому лечению при заболеваниях грудной аорты, так называемой технологии «замороженный хобот слона» («frozen elephant trunk») [9–12]. Проведение операций с использованием гибридного кондуита позволяет проводить одномоментно открытый этап для дуги и восходящей аорты и эндоваскулярный этап для проксимальной части нисходящей аорты.

Начиная с 2012 года, в нашей клинике проводятся гибридные хирургические вмешательства у пациентов с заболеваниями грудной аорты, используя стент-графт «E-vita open plus» [13]. На сегодняшний день мы имеем значительный опыт подобных операций, занимая лидирующие позиции в Российской Федерации по количеству выполненных вмешательств.

Приводим клинический случай успешного хирургического лечения аневризмы восходящего отдела и синдрома «shaggy aorta» с помощью методики «замороженного хобота слона».

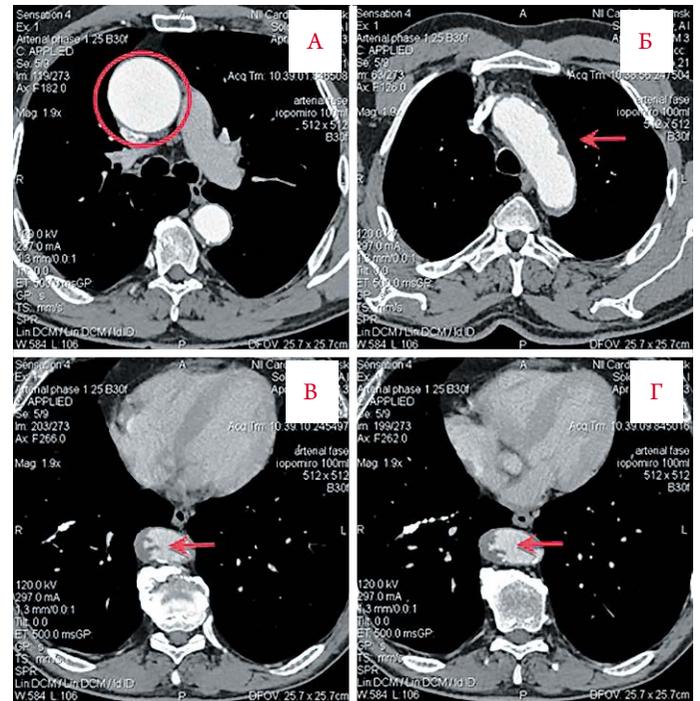
Клиническое наблюдение

Больной С., 63 лет, поступил в кардиохирургический стационар с жалобами на давящие боли за грудиной, возникающие при умеренной физической нагрузке, без иррадиации, купирующиеся приемом нитроглицерина. Кроме того, пациента беспокоили периодические боли в икроножных мышцах, возникающие при ходьбе по ровной местности на расстояние до 200 метров.

Объективно: патологических изменений со стороны внутренних органов у пациента не было выявлено; пульсация периферических артерий конечностей сохранена, симметрична с обеих сторон, удовлетворительного наполнения и напряжения.

ЭхоКГ: выявлена аневризма восходящей аорты с максимальным диаметром 6 см без признаков диссекции; других патологических находок при проведении исследования выявлено не было; при ультразвуковом исследовании сонных и бедренных артерий визуализировались гетерогенные атеросклеротические бляшки без значимого гемодинамического стенозирования сосудов.

Рисунок 1. Данные мультиспиральной компьютерной томографии грудной аорты пациента С., 63 лет до операции, аксиальные срезы

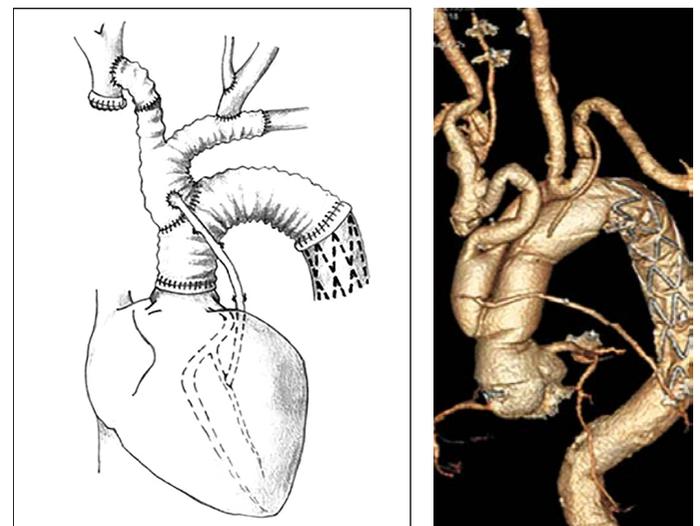


А – аневризма восходящего отдела аорты.
Б – пристеночный тромбоз восходящего отдела аорты.
В, Г – флотирующие тромбы в нисходящем отделе аорты

Рисунок 2. Общий вид гибридного стент-графта «E-vita open plus»



Рисунок 3. Общая схема операции



Коронарография: окклюзия слабо развитой правой коронарной артерии (левый тип коронарного кровообращения), стеноз ветви тупого края до 70%.

Мультиспиральная компьютерная томография: определяется аневризма восходящей аорты, выраженное атеросклеротическое поражение дуги и нисходящей аорты с наличием крупных флотирующих тромбов (рис. 1).

После обследования был сформулирован основной диагноз: Атеросклероз. Атероматоз грудной аорты (синдром «shaggy aorta»). Аневризма восходящего отдела аорты. Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения II ФК. Постинфарктный кардиосклероз (15.10.13 г.). Хроническая СН II ФК (НУНА).

Пациенту запланирована операция в объеме супракоронарного протезирования восходящего отдела и дуги аорты, стентирования нисходящей аорты гибридным стент-графтом «E-vita open plus» (Jotec GmbH, Nechingen, Германия) (рис. 2), дебрининга супрааортальных сосудов, аорто-коронарного шунтирования ветви тупого края в условиях искусственного кровообращения (ИК), фармакоолодовой кардиopleгии, циркуляторного ареста с антеградной унилатеральной перфузией головного мозга и гипотермии 25°C.

Доступ к сердцу осуществлен через срединную стернотомию, выполнен одновременный забор сегмента большой подкожной вены. При ревизии отмечено расширение восходящего отдела аорты до 6 см в поперечнике. Выполнено подключение ИК по схеме «брахиоцефальный ствол – правое предсердие» с постепенным охлаждением пациента до целевой ректальной температуры 25°C.

После вскрытия просвета аневризмы восходящей аорты проведена селективная антеградная кардиopleгия раствором «Кустодиол» в устья коронарных артерий. В период охлаждения пациента наложен дистальный коронарный анастомоз между ветвью тупого края и аутовенозным графтом.

При достижении температуры тела 25°C начат циркуляторный арест. После вскрытия просвета дуги в нисходящую аорту антеградно имплантирован гибридный стент-графт «E-vita open plus 28 мм», который прификсирован к стенке аорты на 2 см дистальнее

уровня левой подключичной артерии обвивным швом нитью «Prolene 4/0». После обратной тракции сосудистого протеза из стент-графта в него установлена дополнительная аортальная канюля для перфузии нижней половины организма. На этом циркуляторный арест завершен с возобновлением ИК по схеме «брахиоцефальный ствол, протез дуги аорты – правое предсердие». Выполнен дебрининг сосудов дуги аорты. Операция закончена формированием супракоронарного аортального анастомоза и наложением проксимального анастомоза аорто-коронарного шунта (рис. 3). Продолжительность ИК составила 252 минуты, сердечного ареста – 91 минута, циркуляторного ареста нижней половины организма – 28 минут.

Послеоперационный период протекал гладко. Пациент был экстубирован через 18 часов после операции. Устойчивая гемодинамика обеспечивалась ренальными дозами инотропной поддержки в течение первых суток после операции, далее поддержка не требовалась. По результатам контрольной мультиспиральной компьютерной томографии отмечена плотная фиксация тромбов и атероматозных масс к стенке аорты гибридным стент-графтом. Реконструированные супрааортальные артерии проходимы, в области сформированных анастомозов стенозов не выявлено. Аорто-коронарный шунт проходим. Пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Заключение

Гибридный подход с использованием методики «замороженного хобота слона» при аневризме восходящего отдела аорты и синдрома «shaggy aorta» позволяет одноэтапно произвести открытую реконструкцию проксимальной части аорты в сочетании с имплантацией стент-графта в нисходящий отдел. Данный вариант хирургического лечения нивелирует риски, связанные с наличием аневризмы восходящего отдела аорты, и обеспечивает надежную фиксацию тромбов и атероматозных масс стент-графтом в нисходящей аорте, что, в свою очередь, предупреждает развитие тромбоэмболических осложнений со стороны внутренних органов и нижних конечностей.

Финансирование отсутствует.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Knaut AL, Cleveland JC. Aortic emergencies. Emergency Medicine Clinics of North America. 2003;21(4):817–45. PMID: 14708810
2. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/

SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology,

- American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010;121(13):e266–369. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181d4739e
3. Shingu Y, Shiiya N, Sugiki T, Wakasa S, Matsuzaki K, Kunihara T et al. Microembolization from an abdominal aortic aneurysm after thoracic aortic replacement. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery: Official Journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*. 2008;14(2):126–8. PMID: 18414354
 4. Hori D, Yuri K, Noguchi K, Nomura Y, Tanaka H. Case Report: Successful Endovascular Treatment of Saccular Thoracic Aneurysm with “Shaggy Aorta”. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;18(6):536–9. DOI: 10.5761/atcs.cr.11.01813
 5. Neri E, Toscano T, Frati G, Sassi C. The elephant trunk technique: a new complication. *Texas Heart Institute Journal*. 2001;28(3):220–2. PMID: 11678261
 6. Scali ST, Feezor RJ, Chang CK, Stone DH, Goodney PP, Nelson PR et al. Safety of elective management of synchronous aortic disease with simultaneous thoracic and aortic stent graft placement. *Journal of Vascular Surgery*. 2012;56(4):957–964.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.03.272
 7. Canaud L, Faure EM, Ozdemir BA, Alric P, Thompson M. Systematic review of outcomes of combined proximal stent-grafting with distal bare stenting for management of aortic dissection. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2014;3(3):223–33. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.05.12
 8. Neo WT, Pua U, Wong DE. Thoracic endovascular aortic repair: a local single institution experience. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2011;40(9):414–7. PMID: 22065035
 9. Di Bartolomeo R, Di Marco L, Armaro A, Marsilli D, Leone A, Pilato E et al. Treatment of complex disease of the thoracic aorta: the frozen elephant trunk technique with the E-vita open prosthesis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2009;35(4):671–6. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.12.010
 10. Di Eusanio M, Pantaleo A, Murana G, Pellicciari G, Castrovinci S, Berretta P et al. Frozen elephant trunk surgery—the Bologna’s experience. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2013;2(5):597–605. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.08.01
 11. Leontyev S, Misfeld M, Daviewala P, Borger MA, Eitz CD, Belaev S et al. Early- and medium-term results after aortic arch replacement with frozen elephant trunk techniques—a single center study. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2013;2(5):606–11. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.09.22
 12. Belov Yu.V., Charchyan E.R., Stepanenko A.B., Gens A.P., Khachatryan Z.R. Surgical treatment of DeBakey type 1 aortic dissection. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;7:8–17. [Russian: Белов Ю.В., Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б., Генс А.П., Хачатрян З.Р. Опыт хирургического лечения больных с расщеплением аорты 1-го типа по DeBakey. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;7:8-17]. DOI: 10.17116/hirurgia201878
 13. Kozlov B.N., Panfilov D.S., Saushkin V.V., Kuznetsov M.S., Nasrashvili G.G., Andriyanova A.V. et al. Single-centre experience with implantation of the “E-vita open plus” hybrid stent graft. *Angiology and Vascular Surgery*. 2017;23(2):59–63. [Russian: Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Саушкин В.В., Кузнецов М.С., Насрашвили Г.Г., Андриянова А.В. и др. Одноцентровый опыт имплантации гибридного стент-графта «E-vita open plus». *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(2):59-63]

Статья поступила 27.09.18 (Received 27.09.18)

Роксера®

розувастатин

5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг



Верный курс на снижение СС риска

ПРОДЛЕВАЯ
МОЛОДОСТЬ
сосудов



Показания к применению:* Первичная гиперхолестеринемия или смешанная дислипидемия. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации).

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91, e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

 KRKA

Трайкор

145 мг Фенофибрат

Для лечения дислипидемии*
при сахарном диабете II типа

Поможет остановить разрушения*

Осложнения
сахарного диабета
II типа

* В соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом» гиплипидемическая терапия (статины, фибраты) должна назначаться для профилактики макрососудистых осложнений у больных с сахарным диабетом и с целью коррекции дислипидемии.

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, Москва,
Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис»
Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-42-81, www.abbott-russia.ru



Трайкор, 145 мг
МНН: фенофибрат.

Регистрационный номер: ЛСР-002450/08.

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 145 мг.

Показания к применению. Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия тип IIa, IIb, III, IV, V по классификации Фредриксона) у пациентов, для которых диета или другие немедикаментозные лечебные мероприятия (например, снижение массы тела или увеличение физической активности) оказались неэффективными, особенно при наличии связанных с дислипидемией факторов риска, таких как артериальная гипертензия и курение. Для лечения вторичной гиперлипидемии препарат применяется в тех случаях, когда гиперлипидемия сохраняется, несмотря на эффективное лечение основного заболевания (например, дислипидемия при сахарном диабете). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к фенофибрату или другим компонентам лекарственного средства; тяжелые нарушения функции печени – класс C по шкале Чайлд-Пью (включая билиарный цирроз и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии); тяжелое и умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин для данной дозировки препарата); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопрофеном; заболевания желчного пузыря в анамнезе; период грудного вскармливания; врожденная галактоземия, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изо-мальтазы (препарат содержит сахарозу); пациенты с аллергией к арахису, арахисовому маслу, соевому лецитину или другим продуктам в анамнезе (в связи с риском развития реакции повышенной чувствительности); хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией. С осторожностью*. У пациентов с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии и/или рабдомиолиза, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, гипотиреоз и злоупотребление алкоголем; применение при беременности; при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания*.** Фертильность. Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют, однако исследования на животных продемонстрировали обратное действие на фертильность препарата Трайкор. Беременность. Применять препарат во время беременности можно только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску. Период грудного вскармливания. Не следует применять препарат во время грудного вскармливания. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы.** Необходимо продолжать соблюдать гиполипидемическую диету, которой пациент придерживался до начала лечения препаратом Трайкор 145 мг. Трайкор 145 мг можно принимать в любое время дня, независимо от времени приема пищи. Взрослые. По одной таблетке препарата Трайкор 145 мг один раз в сутки. Пожилые пациенты без почечной недостаточности. Рекомендуется принимать стандартную дозу для взрослых (1 таблетка в сутки). При отсутствии терапевтического эффекта после нескольких месяцев терапии (как правило, после 3-х месяцев) следует рассмотреть целесообразность назначения сопутствующей или альтернативной терапии. Пациенты с нарушениями функции печени. В связи с недостаточным количеством накопленных данных по применению препарата Трайкор у пациентов с нарушениями функции печени, не представляется возможным дать рекомендации по применению препарата у данной категории больных. Пациенты с нарушениями функции почек. Пациентам с легкой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина выше 60 мл/мин) коррекция дозы не требуется. **Побочное действие*.** Признаки и симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, диарея, метеоризм); повышение активности сывороточных трансаминаз. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка*.** Специфичный антидот неизвестен. При подозрении на передозировку следует назначить симптоматическое и, при необходимости, поддерживающее лечение. Гемодализ неэффективен. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** Фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. Описано несколько тяжелых случаев обратимого нарушения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и циклоспорином. При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. Такую комбинированную терапию следует проводить с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов на предмет наличия признаков токсического влияния на мышечную ткань. При одновременном применении фенофибрата и глитазонов сообщалось о нескольких случаях обратимого парадоксального снижения концентрации холестерина ЛПВП. Поэтому при проведении одновременной терапии рекомендуется контроль концентрации холестерина ЛПВП, и в случае выраженного снижения концентрации холестерина ЛПВП препараты отменить. Пациенты, применяющие фенофибрат совместно с лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C19, CYP2A6 и особенно CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением и, при необходимости, корректировать дозы этих препаратов. **Особые указания*.** Функция печени: рекомендуется контролировать активность трансаминаз (АЛТ, АСТ) каждые 3 месяца в течение первых 12 месяцев и периодически в течение дальнейшего лечения. Пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность «печеночных» трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить препарат Трайкор. Панкреатит: были описаны случаи развития панкреатита в период лечения препаратом Трайкор. Мышцы: при приеме препарата Трайкор и других лекарственных средств, снижающих концентрацию липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, с или без почечной недостаточности, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гипоальбуминемии и почечной недостаточности в анамнезе. Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности креатининфосфокиназы (КФК) (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). В этих случаях лечение препаратом Трайкор 145 мг необходимо прекратить. **Почечная функция:** в случае повышения концентрации креатинина более чем на 50 % выше верхней границы нормы лечение следует приостановить. Рекомендуется определять концентрацию креатинина в первые 3 месяца и периодически в течение дальнейшего лечения. Влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами. Трайкор 145 мг не влияет или влияет в минимальной степени на способность к вождению транспортного средства и управлению механизмами (риск развития головокружения). **Условия отпуска*.** Отпускают по рецепту.

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

СИП от 20.02.2018 на основании ИМП от 26.01.2018