

ISSN 2076-4189

#2 2023

АТМОСФЕРА

Atmosphere

НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ



ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

НОВОСТИ • ОБЗОРЫ • РЕФЕРАТЫ

© Дабиксом

дабигатрана этексилат

капсулы
110 мг, 150 мг



Ещё больше
информации

- © Первый дженерик дабигатрана в РФ¹
- © Дабигатран - препарат первого выбора для профилактики инсульта при ФП²
- © Самый доступный ПОАК³

Жизнь под защитой

Список сокращений: ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ФП – фибрилляция предсердий.

Источники информации: 1. Первый по времени регистрации, согласно <https://grls.rosminzdrav.ru/> на 16.02.2023. 2. Клинические рекомендации МЗ РФ «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых», одобренные НПС Минздрава РФ. Год утверждения: 2020 (ID КР382_1). Доступно по ссылке (по состоянию на 21.02.2023) https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/382_1. 3. По данным цен в г. Москва среди молекул аликсабан, ривароксабан, дабигатрана этексилат, представленных на сайте <https://apteka.ru/> (27.06.2023).

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

Главный редактор

Ю.А. Карпов

Редакционная коллегия

Ф.Т. Агеев (Москва)
Т.В. Балахонова (Москва)
Ю.А. Васюк (Москва)
А.С. Галявич (Казань)
Г.Е. Гендлин (Москва)
С.Я. Ерегин (Ярославль)
Р.С. Карпов (Томск)
Ж.Д. Кобалава (Москва)
Е.Д. Космачева (Краснодар)
Р.М. Линчак (Москва)
Ю.М. Лопатин (Волгоград)
А.И. Мартынов (Москва)
С.В. Недогода (Волгоград)
В.И. Подзолков (Москва)
А.П. Ребров (Саратов)
О.П. Ротарь (Санкт-Петербург)
А.Н. Самко (Москва)
И.И. Староверов (Москва)
Е.И. Тарловская (Нижний Новгород)
А.Б. Хадзегова (Москва)
И.Е. Чазова (Москва)
А.И. Чесникова (Ростов-на-Дону)
С.С. Якушин (Рязань)

Научный редактор

А.В. Мелехов

Ответственный редактор

Г.В. Ходасевич

Дизайнер

К.И. Семенов

Корректор

Н.В. Тимирязева

Воспроизведение любой части настоящего издания в любой форме без письменного разрешения издательства запрещено.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов.

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

По вопросам подписки обращаться:

atm-press2012@ya.ru
или по тел. +7 (495) 730 63 51

По вопросам размещения рекламы
обращаться: hatmo@atmosphere-ph.ru

Адрес редакции: 121552 Москва,
ул. Академика Чазова, д. 15а

Учредитель/издатель:

ООО "Издательское предприятие "Атмосфера".

Почтовый адрес издательства:

127018 Москва, ул. Суцеский Вал, 5, стр. 15.

Сайт: <http://atm-press.ru>

Журнал "Атмосфера. Новости кардиологии"

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-70256 от 30.06.2017 г.

Отпечатано в ООО "Группа Компаний Море":

101000 Москва, Хохловский пер., д. 7-9, стр. 3,

<http://www.gruppa-mоре.рф/>

Тираж 6000 экз.

© 2023 ООО "Издательское
предприятие "Атмосфера"

Содержание

Актуальные вопросы
кардиологии

- 3 Новые возможности
антикоагулянтной терапии у пациентов
с фибрилляцией предсердий
Ю.А. Карпов

Новости 13 Новости кардиологии

Система координат

- 17 Уратснижающая терапия у пациентов
с подагрой – зона ответственности
кардиолога и ревматолога
*В.В. Лялина, А.В. Мелехов,
Э.А. Скрипниченко*

- 26 Липидснижающая терапия у пациентов
с острым инфарктом миокарда: новые реалии
Ю.А. Карпов

Научный обзор

- 35 Роль питавастатина в первичной
и вторичной кардиоваскулярной
профилактике: от оптимизации
липидного спектра до регресса атеромы
Ю.А. Карпов, А.В. Мелехов

- 46 Рациональная терапия пациентов
с ишемической болезнью сердца,
что нам даст добавление триметазидина?
Все ли возможности в лечении пациентов
с ишемической болезнью сердца
мы используем?
Е.А. Рябихин

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Editor-in-Chief

Yu.A. Karpov

Editorial Board

F.T. Ageev (Moscow)

T.V. Balakhonova (Moscow)

Yu.A. Vasyuk (Moscow)

A.S. Galyavich (Kazan)

G.E. Gendlin (Moscow)

S.Ya. Eregin (Yaroslavl)

R.S. Karpov (Tomsk)

Zh.D. Kobalava (Moscow)

E.D. Kosmacheva (Krasnodar)

R.M. Linchak (Moscow)

Yu.M. Lopatin (Volgograd)

A.I. Martynov (Moscow)

S.V. Nedogoda (Volgograd)

V.P. Podzolkov (Moscow)

A.P. Rebrov (Saratov)

O.P. Rotar (St. Petersburg)

A.N. Samko (Moscow)

I.I. Staroverov (Moscow)

E.I. Tarlovskaya (Nizhny Novgorod)

A.B. Khadzegova (Moscow)

I.E. Chazova (Moscow)

A.I. Chesnikova (Rostov-on-Don)

S.S. Yakushin (Ryazan)

Scientific Editor

A.V. Melekhov

Executive Editor

G.V. Khodasevich

Designer

K.I. Semenov

Corrector

N.V. Timiryazeva

Reproduction of any part of this publication in any form without written permission of the publisher is prohibited.

Editorial opinion may not reflect the views of the authors of published materials.

Responsibility for the content of advertising, advertisers are.

Regarding subscription, please contact us by e-mail: atm-press2012@ya.ru

For advertising, please contact us by e-mail: hatmo@atmosphere-ph.ru

Editorial Office: 121552 Moscow, Academician Chazov street, 15a

Founder/publisher: LLC "Atmosphere".

Postal address of publisher:

127018, Moscow, Sushevsky Val, 5, bldg 15.

Site: <http://atm-press.ru>

The journal "Atmosphere. Cardiology News"

Certificate of registration of mass media

PI № FS77-70256 on June 30, 2017

Printed in LLC "Group of Companies Sea":

101000 Moscow, Khokhlovskiy pereulok, 7-9, bldg 3, <https://tipografiya-more.tiu.ru>

Circulation 6000 copies.

© 2023 LLC "Atmosphere"

Contents

- Topics of Interest in Cardiology 3 New Possibilities in Anticoagulant Therapy of Patients with Atrial Fibrillation
Yu.A. Karpov

News 13 Cardiology News

- Coordinate System 17 Urate-lowering Therapy in Patients with Gout: the Area of Responsibility of Cardiologists and Rheumatologists
V.V. Lyalina, A.V. Melekhov, and E.A. Skripnichenko

- 26 Lipid-lowering Therapy in Patients with Acute Myocardial Infarction: an Update
Yu.A. Karpov

- Review 35 The Role of Pitavastatin in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention: from Optimization of Lipid Profile to Regression of Atheroma
Yu.A. Karpov and A.V. Melekhov

- 46 Rational Therapy of Patients with Coronary Artery Disease: What is the Benefit from Trimetazidine? Are All the Possibilities in Treatment of Patients with Coronary Artery Disease Being Exploited?
E.A. Ryabikhin

The journal is included in the List of leading peer-reviewed journals where applicants for science degree of doctor and candidate of medical sciences should publish the main results of their researches.

Новые возможности антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

Ю.А. Карпов

Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) и факторами риска инсульта нуждаются в лечении оральными антикоагулянтами для профилактики инсульта, причем при неклапанной ФП предпочтение следует отдавать прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК). Структурированная клиническая оценка индивидуального риска тромбозмболии с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc должна быть проведена в качестве первого шага для снижения риска тромбозмболии у пациентов с ФП. Одновременно проводится оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED, что помогает идентифицировать немодифицируемые и устранять модифицируемые факторы риска кровотечений у пациентов с ФП. Повышенный риск кровотечения не должен автоматически приводить к отмене приема ПОАК у пациентов с ФП и риском инсульта. Вместо этого следует обратить внимание на поддающиеся изменению факторы риска кровотечений, а пациентам с высоким риском запланировать более частые осмотры при последующем наблюдении. Появление в нашей стране первого дженерика дабигатрана улучшает фармакоэкономический профиль при лечении многочисленной группы пациентов с ФП, что делает более доступным длительное применение этого эффективного, достаточно безопасного и удобного ПОАК для снижения риска развития инсульта, системных тромбозмболий и, самое главное, смерти от сердечно-сосудистых причин.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, профилактика инсульта, прямые оральные антикоагулянты, дабигатран.

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой большую проблему для пациентов, врачей и в целом для системы здравоохранения во всем мире. На решение этой проблемы затрачиваются значительные ресурсы и направлены большие исследовательские усилия [1]. У взрослых ФП не только является наиболее распространенным устойчивым нарушением ритма сердца, но и связана со значительной заболеваемостью, госпитализациями и смертностью (рис. 1) [2–4].

По разным оценкам, распространенность ФП у взрослых составляет от 2 до 4%, однако ожидается дальнейшее ее возрастание в 2,3 раза за счет увеличения продолжительности жизни в общей популяции и интенсификации выявления ранее недиагностированных случаев ФП [2–8]. Возраст, хотя и является важным фактором риска развития ФП, во многом ассоциируется с более высокой частотой заболеваний, включая артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), хроническую болезнь почек (ХБП), ожирение и синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС), которые также служат важными модифицируемыми факторами риска, часто приводящими к возникновению ФП и ее прогрессированию (рис. 2) [9–11].

Юрий Александрович Карпов – докт. мед. наук, профессор, рук. отдела ангиологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России, Москва.
Контактная информация: yuri_karpov@inbox.ru

Причины развития ФП

Самыми частыми предрасполагающими к ФП клиническими факторами являются АГ, сердечная недостаточность (СН) и ИБС. С эпидемиологической точки зрения АГ – один из наиболее важных факторов риска ФП, увеличивающий ее риск в 1,42 раза и, кроме того, повышающий риск инсульта и других сердечно-сосудистых событий у больных с ФП [3, 4]. Клинически манифестирующая ХСН (II–IV функционального класса по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов) обнаруживается у 30–40% больных с ФП, и наоборот, ФП – самая частая аритмия у пациентов с СН. Таким образом, ХСН может быть не только следствием ФП, но и причиной этой аритмии из-за повышения давления в предсердиях и перегрузки объемом.

Ишемическая болезнь сердца обнаруживается не менее чем у 20% больных с ФП [12]. Однако остается неясным, является ли сама по себе неосложненная ИБС фактором риска развития ФП [13].

Сахарный диабет выявляется у 25% больных с ФП. Особенно декомпенсация СД приводит к структурному ремоделированию, которое участвует в развитии и поддержании ФП. В качестве возможных механизмов предполагаются увеличение массы левого желудочка (ЛЖ) и повышенная артериальная жесткость [14].

Клапанные пороки сердца обнаруживаются примерно у 30% больных с ФП [12]. Фибрилляция предсердий развивается на ранних стадиях митрального стеноза или недостаточности, в то время как при аортальных пороках она возникает позднее.



Риск развития ФП
в течение жизни – у 1 из 3 человек!

Стандартизированные по возрасту показатели распространенности ФП в мире на 100 000 населения

■ <600 ■ 600–699 ■ 700–899 ■ >900

Рис. 1. Эпидемиология ФП. 43,6 млн. человек в мире страдает ФП. В России распространенность ФП составляет 600–699 на 100 000 населения (показатель, стандартизированный по возрасту). Фибрилляция предсердий чаще встречается у мужчин.



Рис. 2. Факторы риска развития ФП: демографические характеристики и сопутствующие заболевания. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Нарушение функции щитовидной железы – важный фактор, предрасполагающий к развитию ФП, а также, вероятно, и осложнений ФП. У лиц с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$) вероятность развития ФП существенно выше, чем у лиц с нормальным ИМТ ($<25 \text{ кг/м}^2$). Ожирением страдают 25% больных с ФП, а средний ИМТ при ФП составляет $27,5 \text{ кг/м}^2$ [12]. Ожирение сопровождается увеличением размера левого предсердия и диастолической дисфункцией ЛЖ, что повышает риск ФП [15].

Хроническая обструктивная болезнь легких и ФП часто встречаются вместе. Хроническая обструктивная болезнь легких присутствует у 10–15% больных с ФП, возможно являясь в большей степени маркером общего сердечно-сосудистого риска, нежели специфическим предраспо-

лагающим к ФП фактором. Хроническая болезнь почек обнаруживается у 10–15% больных с ФП и повышает риск развития ФП. Различного рода хирургические вмешательства также связаны с повышением риска ФП. Больные, которым выполняется аортокоронарное шунтирование или пластика клапанов сердца, имеют более высокий риск развития ФП.

Употребление алкоголя также коррелирует с повышенным риском ФП. В частности, ФП развивается у 60% запойных алкоголиков, причем даже в отсутствие алкогольной кардиомиопатии [16]. В большинстве случаев ФП возникает во время и после выходных или праздников, т.е. после злоупотребления алкоголем. Этот феномен получил название “синдром праздничного сердца”.

Как показали исследования, скорректированные по возрасту частота, распространенность и пожизненный риск развития ФП ниже у женщин по сравнению с мужчинами. Следует отметить, что предыдущая оценка риска развития ФП в течение жизни у 1 из 4 человек была недавно пересмотрена, и теперь этот риск оценивается как у 1 из 3 человек в возрасте старше 55 лет [17].

Выявление причин развития ФП, их устранение или максимально возможная коррекция имеют большое клиническое значение в современном алгоритме ведения таких пациентов.

Чем опасна ФП?

Фибрилляция предсердий оказывает существенное влияние не только на повседневную жизнь больного, но и на ее продолжительность. Установлено, что ФП отрицательно влияет на качество жизни и переносимость физической нагрузки. Качество жизни у больных с ФП было хуже, чем у здоровых лиц контрольной группы, в общей популяции и у больных ИБС. Кроме того, выявлена ассоциация между ФП, когнитивными нарушениями и деменцией [18]. В то же время как минимум у 1/3 пациентов никаких явных симптомов этой аритмии нет, и они даже не знают о ее наличии. Немая ФП диагностируется случайно при рутинном физикальном или электрокардиографическом обследовании.

Наличие ФП удваивает вероятность смерти независимо от других известных предикторов смерти [19]. Важно подчеркнуть, что у больных с ФП риск инсульта в 5 раз выше, чем у лиц без ФП. Примерно у 3 млн. человек в мире ежегодно возникает инсульт, связанный с ФП [20]. Абсолютный ежегодный риск инсульта у больных с ФП любой этиологии составляет приблизительно 5%, в зависимости от возраста и наличия других факторов риска [21]. Следует отметить, что примерно 15% всех случаев инсульта связаны с ФП, причем эта ассоциация неуклонно повышается с возрастом [22]. За последние годы резко (в 2–3 раза) увеличилось количество госпитализаций в связи с ФП, которые составляют до 1/3 всех госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма [4].

Профилактика развития инсульта

Несмотря на то что ФП является независимым фактором риска инсульта, этот риск неоднороден и зависит от наличия или отсутствия конкретных факторов. В 2 систематических обзорах была рассмотрена доказательная база данных по факторам риска инсульта при ФП и сделан вывод, что к основным из них относятся ранее перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА)/тромбоэмболия, возраст, АГ, СД и структурное заболевание сердца [23, 24].

Из нескольких опубликованных схем стратификации риска для прогнозирования инсульта у больных с ФП неклапанного происхождения самой простой и в то же время достаточно эффективной оказалась оценка риска с помо-

Таблица 1. Шкала CHA₂DS₂-VASc [4]

Фактор риска	Баллы
Застойная СН Клиническая картина СН или объективные данные о наличии дисфункции ЛЖ средней/тяжелой степени тяжести или гипертрофической кардиомиопатии	1
Артериальная гипертензия или применение антигипертензивных препаратов	1
Возраст ≥75 лет	2
Сахарный диабет Применение сахароснижающих препаратов и/или инсулина или глюкоза плазмы натощак >7 ммоль/л	1
Инсульт, ТИА или системная тромбоэмболия в анамнезе	2
Сосудистое заболевание Ангиографически значимая ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклеротические бляшки в аорте, периферический атеросклероз	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

щью подсчета баллов по шкале CHA₂DS₂. Согласно этой схеме оценки риска, анамнез инсульта или ТИА дает 2 балла, и по 1 баллу присваивается возрасту ≥75 лет, анамнезу АГ, СД или недавно развившейся ХСН [25].

Понимание того, что риск инсульта у больных с ФП – это некий континуум, а также необходимость выявления пациентов с истинно низким риском заставили усовершенствовать подход к оценке факторов риска таким образом, чтобы он позволял более детально оценивать этот риск. Шкала CHA₂DS₂-VASc – способ оценки риска тромбоэмболических осложнений в зависимости от ряда факторов у больных с ФП неклапанного происхождения, который позволяет более надежно оценить, надо ли назначать антикоагулянты (табл. 1) [26].

При оценке по шкале CHA₂DS₂-VASc по 2 балла присваивается при анамнезе инсульта или ТИА, при возрасте ≥75 лет и по 1 баллу – при возрасте 65–74 года, наличии АГ, СД, СН, сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда (ИМ), наличие атеросклеротической бляшки в аорте, облитерирующее заболевание периферических артерий, включая перенесенную реваскуляризацию, ампутацию, ангиографические признаки атеросклеротического поражения периферических артерий и т.д.), а также за женский пол.

Вместе с тем, прежде чем назначить антикоагулянты больным с ФП с высоким риском инсульта, необходимо учесть и индивидуальный риск кровотечения. Кровотечение – самый опасный побочный эффект лечения антикоагулянтами, который сопровождается повышением смертности и частоты осложнений. Предложены различные системы оценки риска кровотечений, однако до недавнего времени они не получали широкого распространения ввиду своей сложности. На основании анализа данных 3978 пациентов с ФП, обследованных в рутинной клинической прак-

Таблица 2. Шкала HAS-BLED [4]

Фактор риска	Баллы
Артериальная гипертензия Систолическое АД >160 мм рт. ст.	1
Нарушенная функция почек и/или печени Диализ, трансплантация, уровень креатинина в плазме крови >200 мкмоль/л, цирроз, билирубин – 2-кратное превышение нормы, АЛТ/АСТ/ЩФ – 3-кратное превышение нормы	1 за каждое
Инсульт Ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе	1
Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к кровотечениям Большое кровотечение в анамнезе, или анемия, или тяжелая тромбоцитопения ($20,0 \times 10^9/\text{л}$)	1
Лабильное МНО ВТД <60% у пациентов, получающих АВК	1
Возраст >65 лет	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения, или избыточное употребление алкоголя	1 за каждое

Обозначения: АВК – антагонисты витамина К, АД – артериальное давление, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ВТД – время терапевтического диапазона, ЩФ – щелочная фосфатаза.

тике стран Европы (Euro Heart Survey), была разработана простая шкала оценки риска кровотечения – HAS-BLED (АГ, нарушение функции почек или печени, инсульт, кровотечение в анамнезе или склонность к кровотечениям, лабильное международное нормализованное отношение (МНО), пожилой и старческий возраст (>65 лет), злоупотребление наркотиками или алкоголем) (табл. 2) [27].

Больные с ФП с показателем по шкале HAS-BLED ≥ 3 баллов относятся к группе высокого риска. В первую очередь надо обращать внимание на модифицируемые факторы риска, с устранением которых безопасность терапии повышается. Следует отметить, что сам по себе высокий балл по HAS-BLED не должен быть основанием для отказа от лечения оральными антикоагулянтами (ОАК), однако в таких случаях нужно соблюдать большую осторожность в ходе антитромботической терапии с регулярным наблюдением.

Таким образом, при выявлении пациента с ФП рекомендуется в первую очередь идентифицировать риск по шкале CHA₂DS₂-VASc как низкий (0 баллов у мужчин, 1 балл у женщин) и не назначать антитромботическую терапию либо идентифицировать риск как более высокий и назначить профилактику инсульта при одновременной оценке риска кровотечений, решив проблему модифицируемых факторов риска их развития. Риск инсульта у пациентов с трепетанием предсердий примерно такой же, как и при ФП, так что подход к оценке риска и проведению антитромботической терапии при этом состоянии аналогичен таковому при ФП [3, 4].

Оральные антикоагулянты – новое направление в профилактике инсульта при ФП

Варфарин длительное время был наиболее эффективным препаратом для профилактики инсульта у больных с ФП. Варфарин оказывает антикоагулянтный эффект, вмешиваясь в биосинтез факторов свертывания в печени. Витамин К является важнейшим кофактором для специфической реакции карбоксилирования, в ходе которой факторы свертывания превращаются в биологически активные формы. Ингибируя этот процесс, варфарин приводит к синтезу неэффективных свертывающих факторов.

В исследовании, в которых сравнивали варфарин с плацебо или другими препаратами, было включено более 4000 пациентов с неклапанной и неревматической ФП. Было установлено, что варфарин в дозе, обеспечивающей адекватную гипокоагуляцию, превосходит ацетилсалициловую кислоту (АСК) и плацебо по степени снижения риска инсульта на 64%, а риска смерти – на 26% [28, 29]. В целом снижение относительного риска по сравнению с АСК составило около 50%. Варфарин был эффективен в снижении риска инсульта во всех возрастных группах, у мужчин и у женщин. В исследовании ACTIVE W у больных с ФП варфарин оказался эффективнее комбинации клопидогрела с АСК при одинаковой частоте кровотечений [30].

В исследовании ACTIVE A было установлено, что, хотя комбинация АСК с клопидогрелом превосходила монотерапию АСК по снижению частоты основных сосудистых событий у больных с ФП (на 28%, в основном за счет снижения частоты инсульта), такая терапия повышала частоту больших кровотечений (примерно на 2%) [31].

Несмотря на высокую эффективность, варфарин обладает рядом недостатков и ограничений при использовании в клинической практике [3, 4]. По результатам исследования территориальной базы данных, проведенного в 2000–2007 годах, лишь 53% из 3600 пациентов с ФП получали антикоагулянты в соответствии с текущими рекомендациями [32]. Варфарин обладает узким терапевтическим окном и требует тщательного лабораторного мониторинга и клинического наблюдения для поддержания МНО в целевом терапевтическом диапазоне, а это существенное неудобство, особенно для больных с ФП, проживающих далеко от лечебно-профилактических учреждений. Ежегодно у 1–3% больных, получающих варфарин, возникают большие кровотечения. Препарат обладает медленным началом и окончанием действия, демонстрирует значительную вариабельность дозы и метаболизма как у разных пациентов, так и у одного и того же пациента, а также вступает в многочисленные взаимодействия с пищей и лекарствами.

С учетом этих причин, варфарин всё реже назначают больным с неклапанной ФП, а если и назначают, частота отмены препарата высока [33, 34].

Такая клиническая реальность, обусловленная фармакологическими недостатками варфарина, привела к созда-

нию новых ОАК, которые обладают не только благоприятным фармакологическим профилем, но и эффективностью, безопасностью и удобством применения.

Дабигатран – первый эффективный, безопасный и удобный для применения прямой ОАК

До 2009 г. варфарин и другие антагонисты витамина К (АВК) были единственным доступным классом ОАК. Хотя эти препараты высокоэффективны в профилактике тромбозов, их применение ограничено узким терапевтическим окном, что требует частого контроля и коррекции дозы, сопряженных со значительным риском и неудобствами. Это ограничение приводит к плохой приверженности пациентов и, вероятно, способствует систематическому недостаточному использованию АВК для профилактики инсульта [35]. Новые антикоагулянты, которые появились в качестве альтернативы варфарину как средству профилактики тромботических осложнений у больных с ФП неклапанного генеза, представляют собой низкомолекулярные синтетические молекулы, подавляющие активность одного этапа в каскаде свертывания. Новые ОАК подразделяются на 2 основные категории:

- 1) пероральные прямые ингибиторы тромбина (дабигатран);
- 2) пероральные прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан).

Первым из этой группы для лечения пациентов с ФП был зарегистрирован дабигатран этексилат – пролекарство дабигатрана, мощного непептидного синтетического вещества, которое специфически и обратимо ингибирует как свободный, так и связанный тромбом тромбин [36]. В печени дабигатран этексилат под действием сывороточной эстеразы превращается в активное соединение (дабигатран). Дабигатран начинает действовать быстро и достигает максимальных концентраций в плазме и максимального антикоагулянтного эффекта в пределах 0,5–4 ч. Его период полувыведения составляет 17 ч, а основным путем элиминации служат почки [37]. У больных с умеренной (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) или тяжелой (клиренс креатинина <30 мл/мин) почечной недостаточностью экскреция дабигатрана может замедляться [38]. Таким образом, больным с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) дабигатран не рекомендуется [39].

Перед началом лечения дабигатраном, как и другими прямыми ОАК (ПОАК), обязательна оценка функции почек с расчетом клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта. У больных с нормальной (клиренс креатинина >80 мл/мин) или несколько сниженной (клиренс креатинина 50–79 мл/мин) функцией почек ее надо оценивать ежегодно, а у пациентов с умеренной почечной дисфункцией (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) – не реже 2–3 раз в год.

Пероральное назначение дабигатрана обеспечивает предсказуемые и положительные фармакокинетические

и фармакодинамические эффекты и не требует рутинного мониторинга показателей свертывания крови или коррекции дозы препарата. Кроме того, для него известно очень мало лекарственных взаимодействий. Дабигатран характеризуется небольшим (35%) связыванием с белками плазмы. Это означает, что взаимодействия, обусловленные вытеснением из связи с белками, вряд ли будут влиять на его фармакокинетику и фармакодинамику. Прием пищи влияет на время достижения максимальных концентраций дабигатрана в плазме, но не на суммарную биодоступность [37].

Клиническая эффективность и безопасность дабигатрана изучались у пациентов с ФП с высоким риском тромбозов в международном исследовании RE-LY [40]. Это крупное рандомизированное контролируемое исследование, в которое было включено 18 113 пациентов в 44 странах мира. В нем сравнивали эффективность и безопасность дабигатрана и варфарина для профилактики инсульта или системных тромбозов у больных с ФП неклапанного генеза и как минимум 1 дополнительным фактором риска инсульта (в среднем 2,2 балла по CHADS₂). В исследовании RE-LY было установлено, что прием дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день сопровождался такой же частотой инсульта и системных эмболий, как и прием варфарина, при частоте больших кровотечений (их определяли как снижение уровня гемоглобина на 2 г/дл, необходимость переливания не менее 2 ед. крови или кровотечение с симптомами в критически важном участке тела или органе) на 20% ниже, чем на фоне приема варфарина (рис. 3). Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день по эффективности в плане уменьшения частоты инсульта или системных эмболий превосходил варфарин при одинаковой частоте массивных кровотечений [40].

По результатам исследования RE-LY дабигатран был зарегистрирован FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) и EMA (European Medicines Agency – Европейское агентство лекарственных средств), в Российской Федерации, а также во многих странах мира по показанию: профилактика тромбозов и эмболий у больных с неклапанной ФП и как минимум еще 1 фактором риска (инсульт, ТИА или системная эмболия в анамнезе; фракция выброса ЛЖ <40%; клинически выраженная СН и возраст ≥75 лет или возраст ≥65 лет в сочетании с одним из следующих факторов: СД, ИБС или АГ). В Российской Федерации, как и EMA, зарегистрированы режимы дозирования по 150 мг 2 раза в день и по 110 мг 2 раза в день.

Кроме сниженной функции почек, осторожность при использовании дабигатрана необходимо соблюдать у пациентов старческого возраста (>80 лет) и у больных, получающих мощные ингибиторы Р-гликопротеина (Pgp) (необходимо избегать его сочетания с противогрибковыми препаратами азольной группы, иммуносупрессантами, ингибиторами протеазы ВИЧ) или индукторы Pgp (проти-

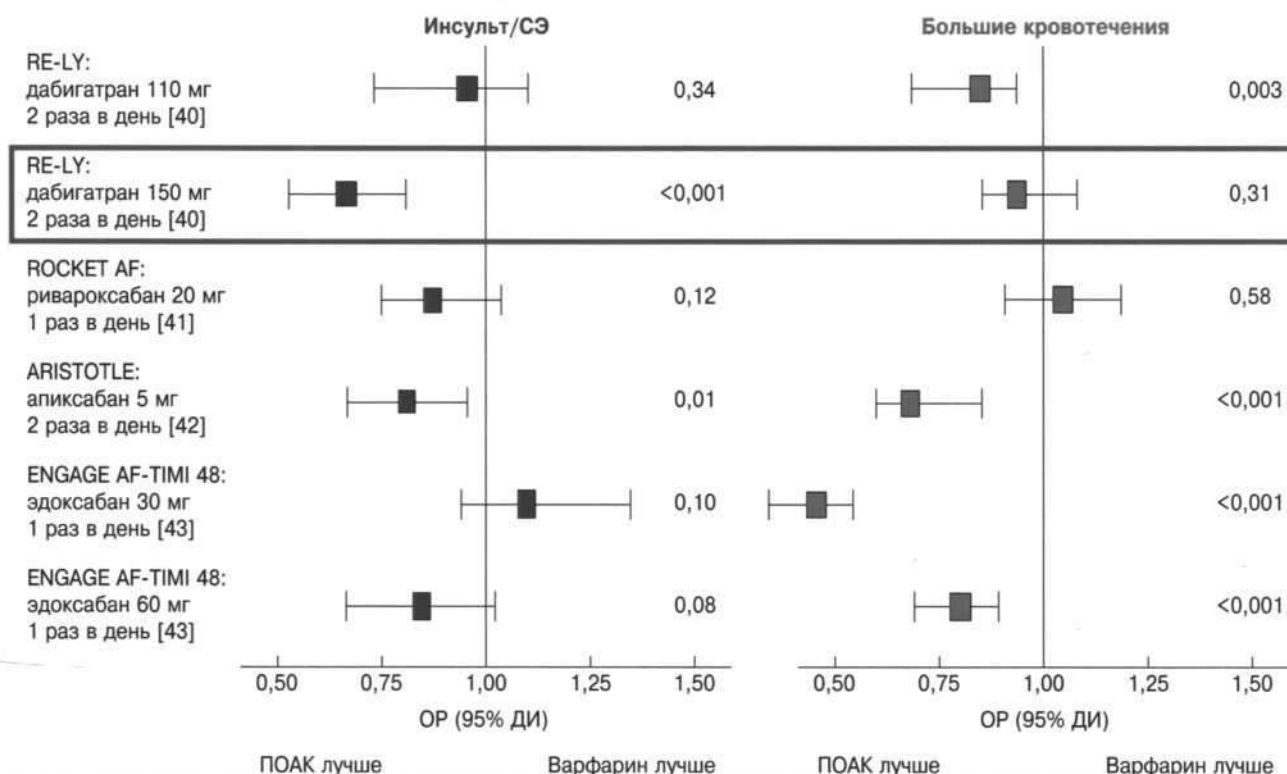


Рис. 3. Использование ПОАК у больных с неклапанной ФП: баланс эффективности и безопасности (непрямое сравнение с варфарином). СЭ – системные эмболии. Здесь и на рис. 4: ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск.

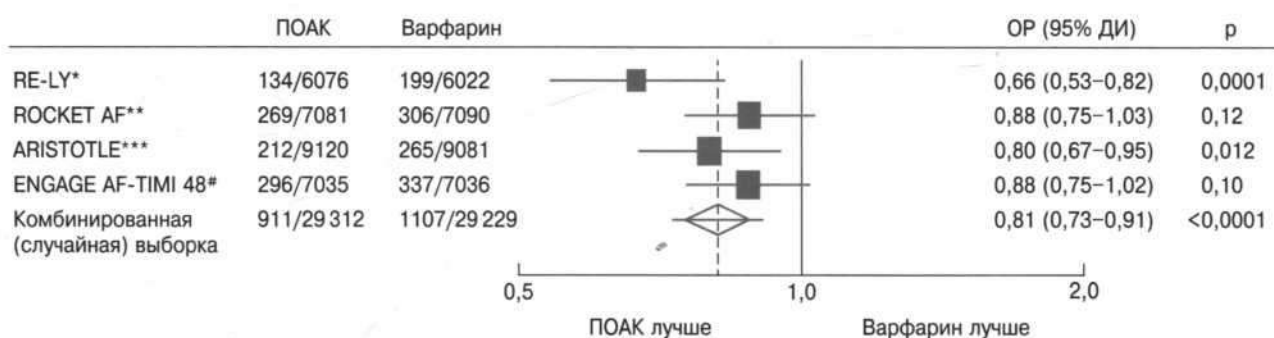


Рис. 4. Метаанализ клинических исследований ПОАК у пациентов с ФП: влияние на риск инсульта и системных эмболий. * Дабигатран 150 мг 2 раза в день. ** Ривароксабан 20 мг 1 раз в день. *** Аликсабан 5 мг 2 раза в день. * Эдоксабан 60 мг 1 раз в день.

вопоказан прием мощных индукторов Pgp типа рифампицина). С учетом того, что верапамил, который также является ингибитором Pgp, может увеличивать концентрацию дабигатрана в плазме, его одновременный прием требует уменьшения дозы. Что касается амиодарона и хинидина, то коррекции дозы не требуется.

Одновременный прием нестероидных противовоспалительных средств существенно увеличивает риск массивных кровотечений и требует тщательной оценки соотношения пользы и риска.

Резюмируя, доза 110 мг 2 раза в день рекомендуется в следующих случаях:

- старческий возраст (>80 лет);

- клиренс креатинина 30–50 мл/мин и высокий риск кровотечения, в том числе возраст 75–80 лет;
- одновременный прием индукторов или ингибиторов Pgp;
- высокий риск кровотечения (>3 баллов по HAS-BLED).

Метаанализ клинических исследований ПОАК при ФП

В дальнейшем были проведены сравнительные исследования с варфарином у пациентов с ФП еще 3 пероральных прямых ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, аликсабан и эдоксабан). После завершения 4 клинических исследований ПОАК у пациентов с ФП был проведен метаанализ, включавший 71 683 участников исследований RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 [35,

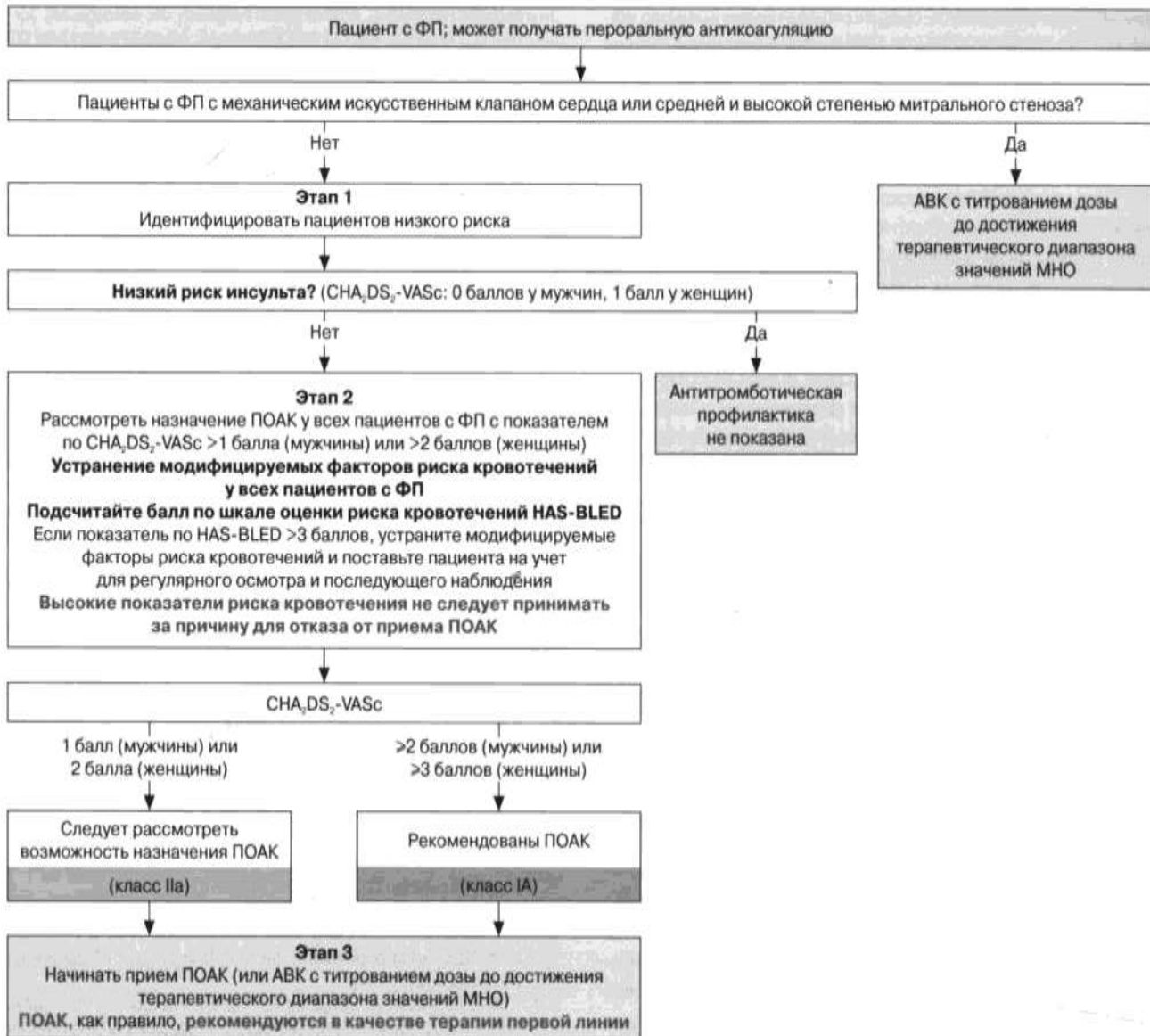


Рис. 5. Алгоритм назначения ОАК [3].

40–43]. Основными конечными точками были инсульт и системные эмболические события, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, смертность от всех причин, ИМ,

массивное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние и желудочно-кишечное кровотечение. На рис. 4 показана сравнительная эффективность высоких доз ПОАК и варфа-

Таблица 3. Прямые ОАК – терапия первой линии для профилактики инсульта при ФП [4]

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Для профилактики инсульта у пациентов с ФП, которым может быть назначена терапия ОАК, ПОАК рекомендуются как более предпочтительные по сравнению с АВК (кроме пациентов с механическими клапанами сердца или средним/тяжелым митральным стенозом)	I	A
Для определения риска инсульта рекомендуется использовать шкалу CHA ₂ DS ₂ -VASc, для того чтобы в первую очередь выявить пациентов низкого риска (0 баллов у мужчин, 1 балл у женщин), которым не следует назначать антикоагулянтную терапию	I	A
ОАК рекомендуются для профилактики инсульта у пациентов с ФП и показателем по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2 баллов у мужчин и ≥3 баллов у женщин	I	A
ОАК следует рассмотреть для профилактики инсульта у пациентов с ФП и показателем по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 балл у мужчин и 2 балла у женщин. Подход к терапии должен быть индивидуальным, на основании общей клинической пользы, с учетом ценностей и предпочтений пациента	IIa	B

рина. Назначение ПОАК, среди которых самую высокую эффективность продемонстрировал дабигатран, значительно снижало вероятность инсульта или системных эмболических событий (на 19%) по сравнению с варфарином [35]. Преимущество было в основном обусловлено значительным снижением риска развития геморрагического инсульта. Применение ПОАК также было связано со значительным снижением смертности от всех причин. Препараты этой группы были аналогичны варфарину в профилактике ишемического инсульта и ИМ. Новые ПОАК демонстрируют благоприятный баланс между эффективностью и безопасностью по сравнению с варфарином, что важно для широкого круга пациентов с ФП, которые имеют высокий риск как ишемических событий, так и кровотечений. Современный алгоритм назначения антикоагулянтов представлен в табл. 3 и на рис. 5.

Дабиксом – первый дженерик дабигатрана

Недавно в нашей стране был зарегистрирован первый дженерик дабигатрана – препарат Дабиксом. Согласно инструкции по медицинскому применению у пациентов с ФП препарат Дабиксом показан для профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности. Препарат, как уже отмечалось выше, назначается в дозе 110 или 150 мг 2 раза в день.

Появление первого дженерика дабигатрана улучшает фармакоэкономический профиль при лечении многочисленной группы пациентов с ФП, что делает более доступным длительное применение этого эффективного, достаточно безопасного и удобного ПОАК для снижения риска развития инсульта, системных тромбоэмболий и, самое главное, смерти от сердечно-сосудистых причин. Дабигатран у пациентов с неклапанной ФП продемонстрировал большую, чем у варфарина, эффективность в профилактике инсульта/системных эмболий (при выборе дозы в соответствии с инструкцией по медицинскому применению) [40], благоприятный профиль безопасности доз 150 и 110 мг, в том числе в популяциях высокого риска, а его эффективность и безопасность у пациентов с ФП подтверждены в исследованиях реальной клинической практики [44, 45].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, de Gaetano G, Bobak M, den Ruijter HM, Mathiesen E, Jorgensen T, Soderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB; BiomarcARE Consortium. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarcARE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation* 2017 Oct;136(17):1588-97.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Del-

ling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019 Mar;139(10):e56-e528.

3. Министерство здравоохранения РФ; Российское кардиологическое общество; Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции; Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: I48.0/I48.1/I48.2/I48.3/I48.4/I48.9. Возрастная группа: взрослые. Год утверждения: 2020. М., 2020. 185 с.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021 Feb;42(5):373-498.
5. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 2014 Feb;129(8):837-47.
6. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *The American Journal of Cardiology* 2013 Oct;112(8):1142-7.
7. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European Heart Journal* 2013 Sep;34(35):2746-51.
8. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circulation Research* 2017 Apr;120(9):1501-17.
9. Boriani G, Savelieva I, Dan GA, Deharo JC, Ferro C, Israel CW, Lane DA, La Manna G, Morton J, Mitjans AM, Vos MA, Turakhia MP, Lip GY; Document reviewers. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015 Aug;17(8):1169-96.
10. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Diabetes and its Complications* 2018 May;32(5):501-11.
11. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, Hung J. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest* 2015 Oct;148(4):945-52.
12. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on

- Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009 Apr;11(4):423-34.
13. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeifferberger J, Morawietz H, Strugala D, Wiswedel I, Röhl FW, Wolke C, Bergmann S, Brummage P, Ravens U, Lendeckel U. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *European Heart Journal* 2009 Jun;30(11):1411-20.
14. Devereux RB, Roman MJ, Parancas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Robbins D, Rhoades ER, Howard BV. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000 May;101(19):2271-6.
15. Stritzke J, Markus MR, Duderstadt S, Lieb W, Luchner A, Döring A, Keil U, Hense HW, Schunkert H; MONICA/KORA Investigators. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2009 Nov;54(21):1982-9.
16. Khan AM, Lubitz SA, Sullivan LM, Sun JX, Levy D, Vasan RS, Magnani JW, Ellinor PT, Benjamin EJ, Wang TJ. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart study. *Circulation* 2013 Jan;127(1):33-8.
17. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart study. *BMJ* 2018 Apr;361:k1453.
18. Park H, Hildreth A, Thomson R, O'Connell J. Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Age and Ageing* 2007 Mar;36(2):157-63.
19. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *American Journal of Cardiology* 2009 Dec;104(11):1534-9.
20. Kannel WB, Benjamin EJ. Final draft status of the epidemiology of atrial fibrillation. *The Medical Clinics of North America* 2008 Jan;92(1):17-40.
21. Morley J, Marinichak R, Rials SJ, Kowey P. Atrial fibrillation, anticoagulation, and stroke. *American Journal of Cardiology* 1996 Jan;77(3):38A-44A.
22. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham study. *Stroke* 1996 Oct;27(10):1760-4.
23. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007 Aug;69(6):546-54.
24. Hughes M, Lip GY; Guideline Development Group; National Clinical Guideline for Management of Atrial Fibrillation in Primary and Secondary Care; National Institute for Health and Clinical Excellence. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thrombosis and Haemostasis* 2008 Feb;99(2):295-304.
25. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001 Jun;285(22):2864-70.
26. Lip GY, Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *The American Journal of Medicine* 2010 Jun;123(6):484-8.
27. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010 Nov;138(5):1093-100.
28. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 1999 Oct;131(7):492-501.
29. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine* 2007 Jun;146(12):857-67.
30. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators; Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *The Lancet* 2006 Jun;367(9526):1903-12.
31. ACTIVE Investigators; Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2009 May;360(20):2066-78.
32. Gorin L, Fauchier L, Nonin E, de Labriolle A, Haguenoer K, Cosnay P, Babuty D, Charbonnier B. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS₂ score = 1. *Thrombosis and Haemostasis* 2010 Apr;103(4):833-40.
33. Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke* 2006 Apr;37(4):1070-4.
34. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007 May;115(21):2689-96.
35. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2014 Mar;383(9921):955-62.
36. Wienen W, Stassen JM, Priepke H, Ries UJ, Haeufl N. *In-vitro* profile and *ex-vivo* anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thrombosis and Haemostasis* 2007 Jul;98(1):155-62.
37. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2007 Sep;64(3):292-303.
38. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clinical Pharmacokinetics* 2010 Apr;49(4):259-68.
39. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* 2012 Nov;33(21):2719-47.
40. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2009 Sep;361(12):1139-51.
41. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2011 Sep;365(10):883-91.
42. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerasimov M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2011 Sep;365(11):981-92.

43. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Han-nyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2013 Nov;369(22):2093-104.
44. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohn-loser SH, Okumura K, Serota H, Nordaby M, Guiver K, Biss B, Brouwer MA, Grimaldi M; RE-CIRCUIT Investigators. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2017 Apr;376(17):1627-36.
45. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohn-loser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2017 Oct;377(16):1513-24.

New Possibilities in Anticoagulant Therapy of Patients with Atrial Fibrillation

Yu. A. Karpov

Patients with atrial fibrillation (AF) and risk factors for stroke require oral anticoagulant therapy for stroke prevention. Specifically, direct oral anticoagulants (DOACs) are preferable for treatment of nonvalvular AF. Structured clinical assessment of individual risk of thromboembolism using CHA₂DS₂-VASc score must be performed as the first step to reduce the risk of thromboembolic complications in patients with AF. In addition, the bleeding risk is estimated with HAS-BLED score, which helps to identify unmodifiable and eliminate modifiable risk factors of bleeding in patients with AF. The increased risk of bleeding should not automatically lead to DOAC withdrawal in patients with AF and risk of stroke. The modifiable risk factors of bleeding should be focused instead, whereas more frequent appointments should be recommended to high-risk patients at follow-up. The introduction of first-time generic dabigatran to Russia has improved the pharmacoeconomic profile in treatment of a large group of patients with AF, making accessible the long-term application of this effective, sufficiently safe, and easy-to-use DOAC to reduce the risk of stroke, systemic thromboembolism, and, most importantly, cardiovascular death.

Key words: atrial fibrillation, stroke prevention, direct oral anticoagulants, dabigatran.

Новости кардиологии

Низкие дозы колхицина одобрены FDA для лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Недавнее одобрение в США новой низкой дозы колхицина 0,5 мг с широкими показаниями для применения при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях (АССЗ) представляет собой совершенно новый подход к лечению, нацеленный на воспаление как важный механизм развития атеросклероза.

FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) одобрило применение колхицина для снижения риска сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов с выявленным АССЗ или с множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендация основана на данных ряда исследований, в частности LoDoCo2. В это контролируемое двойное слепое исследование было включено 5522 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца. Пациенты были рандомизированы в группы приема колхицина 0,5 мг/сут или плацебо, медиана срока наблюдения составила 28,6 мес. События первичной конечной точки (сочетание смерти по сердечно-сосудистым причинам, инфаркта миокарда, ишемического инсульта и коронарной реваскуляризации) наблюдались у 6,8% пациентов в группе колхицина и у 9,6% пациентов в группе плацебо ($p < 0,001$). События вторичной конечной точки (смерть по сердечно-сосудистым причинам, инфаркт миокарда, ишемический инсульт) развились у 4,2 и 5,7% больных соответственно ($p = 0,007$) [1].

Однако остается ряд нерешенных практических вопросов, в частности касающихся оценки остаточного риска у пациентов, получающих статины и антигипертензивные препараты. Обсуждается необходимость оценки с этой целью уровня воспалительных маркеров, например высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ). Несмотря на то что в исследованиях, продемонстрировавших профилактические эффекты колхицина, этот показатель не использовался для отбора пациентов, существует мнение, что в качестве дополнительного показателя для назначения колхицина может использоваться уровень вЧСРБ >2 мг/л.

Это мнение основано, в частности, на результатах оценки сердечно-сосудистого риска у 31245 пациентов с АССЗ или высоким риском его развития, включенных в анализ данных исследований PROMINENT, REDUCE-IT и STRENGTH.

Материал подготовлен А.В. Мелеховым (докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва).

Было выявлено, что остаточный воспалительный риск, оцениваемый по уровню вЧСРБ (сопоставлялись пациенты с его значениями из верхнего и нижнего квартилей), статистически значимо коррелировал с частотой MACE (major adverse cardiovascular events – серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события) (отношение рисков (ОР) 1,31; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,20–1,43; $p < 0,0001$), сердечно-сосудистой смертностью (ОР 2,68; 95% ДИ 2,22–3,23; $p < 0,0001$) и общей смертностью (ОР 2,42; 95% ДИ 2,12–2,77; $p < 0,0001$). Интересно, что таких закономерностей при сопоставлении показателей пациентов с уровнем липопротеидов низкой плотности, относящимся к верхнему и нижнему квартилям, выявлено не было [2].

Безопасность и переносимость терапии низкими дозами колхицина оцениваются весьма оптимистично. Известно, что при его применении в дозе 0,6 мг 2 раза в сутки при подагре или перикардите нередко возникают побочные эффекты, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта. Но низкая доза, одобренная для лечения АССЗ, – 0,5 мг 1 раз в сутки – переносится намного лучше. Наблюдавшиеся в рандомизированных исследованиях побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта редко являлись непереносимыми и обычно проходили со временем. При этом данный препарат не следует использовать при тяжелых заболеваниях почек или печени.

Вызывают определенное беспокойство и соображения полипрагмазии, так как пациенты с наличием потенциальных показаний к назначению колхицина нередко уже получают несколько лекарств (статины, антиагреганты, антигипертензивные препараты). Возможно, при накоплении данных о преимуществах терапии колхицином может быть рассмотрен вопрос о его включении в *polypill* для улучшения приверженности пациентов лечению и его упрощения.

1. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, The SHK, Xu XF, Ireland MA, Lenderink T, Latchem D, Hoogslag P, Jerzewski A, Nierop P, Whelan A, Hendriks R, Swart H, Schaap J, Kuijper AFM, van Hesse MWJ, Saklani P, Tan I, Thompson AG, Morton A, Judkins C, Bax WA, Dirksen M, Alings M, Hankey GJ, Budgeon CA, Tijssen JGP, Cornel JH, Thompson PL; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *The New England Journal of Medicine* 2020 Nov;383(19):1838–47.
2. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE; PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet* 2023 Apr;401(10384):1293–301.

Оценка стресса при стенокардии без обструктивной болезни коронарных артерий

Стенокардия без обструктивной болезни коронарных артерий (angina without obstructive coronary artery disease, ANOCA) и стрессиндуцированная миокардиальная ишемия (СИМИ) при ишемической болезни сердца преимущественно распространены среди женщин. Установлено, что оба состояния связаны с ухудшением прогноза, однако их патофизиология изучена недостаточно.

В недавнем исследовании оценивалась роль психологического стресс-теста в индукции ишемии миокарда у женщин с ANOCA и без нее, а также прослеживались ее взаимосвязи с коронарной микрососудистой дисфункцией (КМД).

В исследование было включено 84 женщины с ANOCA и 42 здоровых женщины соответствующего возраста (от 18 до 75 лет). В разные дни были проведены психологический стресс-тест (счет в уме, публичная речь об эмоционально травмирующем событии, тест Струпа, а также специально моделируемые в виртуальной реальности ментальные задачи) и фармакологический стресс-тест с аденозином. В дальнейшем проводилась позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) для оценки СИМИ по специальной шкале.

У женщин с ANOCA в сравнении со здоровыми женщинами СИМИ выявлялась чаще (42,9 и 2,4% соответственно; $p < 0,001$) и была более выраженной ($2,46 \pm 2,54$ и $0,57 \pm 0,8$ балла соответственно). Исходно у здоровых женщин и у женщин с ANOCA с СИМИ и без нее статистически значимых различий по выраженности миокардиального дефицита в покое не было. У женщин с ANOCA КМД выявлялась чаще, чем у здоровых женщин (24,6 и 8,6% соответственно; $p = 0,05$). Однако статистически значимой взаимосвязи между частотой выявления СИМИ и КМД выявлено не было.

Авторы делают вывод о большей значимости СИМИ, нежели КМД, в патогенезе ANOCA.

Помимо стандартизированных экспериментальных психологических стресс-тестов в условиях виртуальной реальности, при которых каждый участник получает эквивалентный уровень стрессовой нагрузки, команда исследователей также разработала мобильное приложение, которое позволяет удаленно отслеживать зрительный опыт участников во время проведения ПЭТ/КТ и облегчить коммуникацию с пациентом.

На основании представленных данных сложно сделать окончательные выводы о взаимосвязи СИМИ и КМД, поскольку ПЭТ/КТ не позволяет обнаружить спазм микрососудов, который также может играть роль в развитии симптоматики при ANOCA. По-видимому, обойтись без стандартных провокационных тестов в подобной ситуации пока не удастся.

Основными направлениями в лечении ANOCA являются устранение физиологических и психосоциальных факторов, способствующих возникновению симптомов, проведение дыхательной гимнастики, медитации. Определенные надежды возлагаются на применение эсциталопрама, продемонстрировавшего свою эффективность в лечении СИМИ по данным рандомизированного плацебоконтролируемого исследования REMIT.

Ma H, Jiang W, Guo L, Yin H, Wang H, Liu Y, Bai B, Liu Q, Wang S, Geng Q. Mental stress testing in women with angina and no obstructive coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2023 Jun;81(22):2210-1.

OASIS и PIONEER PLUS: преимущества высоких доз перорального семаглутида

Согласно результатам 2 новых клинических исследований, более высокие дозы перорального семаглутида (аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1, ГПП-1), чем доза 14 мг/сут, которая в настоящее время одобрена для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа, могут дать дополнительные преимущества пациентам с преддиабетом или СД и ожирением.

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование фазы 3 OASIS 1 показало, что пероральный прием семаглутида в дозе 50 мг может представлять собой эффективный вариант лечения ожирения, особенно у пациентов, предпочитающих пероральный прием препарата.

В исследование было включено 709 участников без СД с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 или ≥ 27 кг/м² и осложнениями или сопутствующими ожирению заболеваниями. Из них 667 пациентов были рандомизированы в группы перорального приема семаглутида в дозе 50 мг 1 раз в сутки или плацебо. Масса тела пациентов за 68 нед лечения снизилась от исходного уровня на $15,1 \pm 0,5\%$ в группе семаглутида и на $2,4 \pm 0,5\%$ в группе плацебо ($p < 0,0001$). В группе семаглутида большему количеству участников удалось снизить массу тела на $>5\%$ (85% против 26% в группе плацебо; $p < 0,0001$), на 10% (69 и 12% соответственно), на 15% (54 и 6%) и на 20% (34 и 3%). Нежелательные явления чаще встречались в группе семаглутида (92%), чем в группе плацебо (86%). Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (в основном легкой и умеренной тяжести) были зарегистрированы у 80% участников в группе семаглутида и у 46% участников группы плацебо [1].

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании фазы 3b PIONEER PLUS сопоставляли эффективность различных доз перорального семаглутида в лечении СД 2-го типа. В исследование было включено 1606 пациентов с СД 2-го типа, уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) 8,0–10,5%, ИМТ >25 кг/м², получавших стабильные дозы 1–3 пероральных сахароснижающих препаратов (58,3% мужчин; средний возраст

58,2 ± 10,8 года). Из них 536 пациентов получали перорально семаглутид 1 раз в сутки в дозе 14 мг, 535 пациентов – в дозе 25 мг, 535 пациентов – в дозе 50 мг в течение 68 нед. Исходно среднее значение HbA1c составляло 9,0 ± 0,8% (74,4 ± 8,3 ммоль/л), а средняя масса тела – 96,4 ± 21,6 кг. Уровень HbA1c к 52-й неделе лечения снизился на 1,50 ± 0,05 процентных пункта при пероральном приеме семаглутида 14 мг, на 1,80 ± 0,06 процентных пункта – при дозе 25 мг ($p = 0,0006$) и на 2,0 ± 0,06 процентных пункта – при дозе 50 мг ($p < 0,0001$). О нежелательных явлениях сообщили 76% участников в группе приема семаглутида в дозе 14 мг, 79% – в группе 25 мг и 80% – в группе 50 мг. Желудочно-кишечные расстройства, которые в основном были легкими или умеренными, возникали чаще при пероральном приеме семаглутида в дозах 25 и 50 мг, чем при приеме 14 мг. В период исследования произошло 10 смертей; ни один из случаев не был признан связанным с лечением. Ранее неизвестных побочных действий зафиксировано не было [2].

Данные этих исследований особенно важны, поскольку инъекционные формы агониста рецептора ГПП-1 недоступны для многих людей в мире с ожирением и диабетом. По мнению экспертов, новые формы семаглутида могут быть долгосрочным решением проблемы ожирения с уменьшением частоты сопутствующих заболеваний.

1. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, Rubino DM, Garvey WT; OASIS 1 Investigators. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023 Jun;S0140-6736(23)01185-6. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6. Online ahead of print.

2. Aroda VR, Aberle J, Bardtrum L, Christiansen E, Knop FK, Gabery S, Pedersen SD, Buse JB. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. *Lancet* 2023 Jun;S0140-6736(23)01127-3. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01127-3. Online ahead of print.

Многообещающие ранние результаты применения гофликицепта при перикардите

Идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП) – редкое аутовоспалительное заболевание. Ключевыми цитокинами, опосредующими его патофизиологию, являются интерлейкин-1α (ИЛ-1α) и ИЛ-1β. Клинические рекомендации указывают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин и глюкокортикостероиды (ГКС) в качестве терапии первой линии. Лечение гофликицептом, биологическим антицитокиновым препаратом, новым ингибитором ИЛ-1, позволяет пациентам прекратить использование других методов лечения ИРП и снижает риск рецидива по сравнению с плацебо.

Российскими учеными из 2 центров проведено открытое рандомизированное исследование II/III фазы для оценки эффективности и безопасности гофликицепта. В исследование было включено 22 пациента с ИРП с рецидивом или без него на момент включения. После открытого вводного периода 20 участников, ответивших на лечение, получали гофликицепт или плацебо каждые 2 нед в течение 24 нед, после чего наблюдение за обеими группами было продолжено в течение еще 8 нед для оценки безопасности.

Первичной конечной точкой был срок до первого рецидива перикардита, определяемого как соответствие сле-

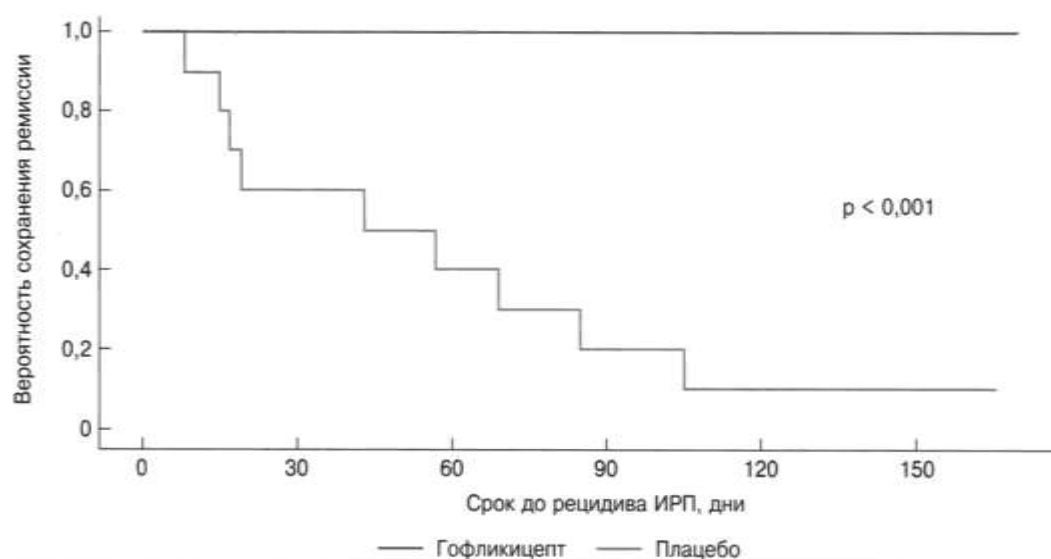


Рис. 1. Время до рецидива ИРП.

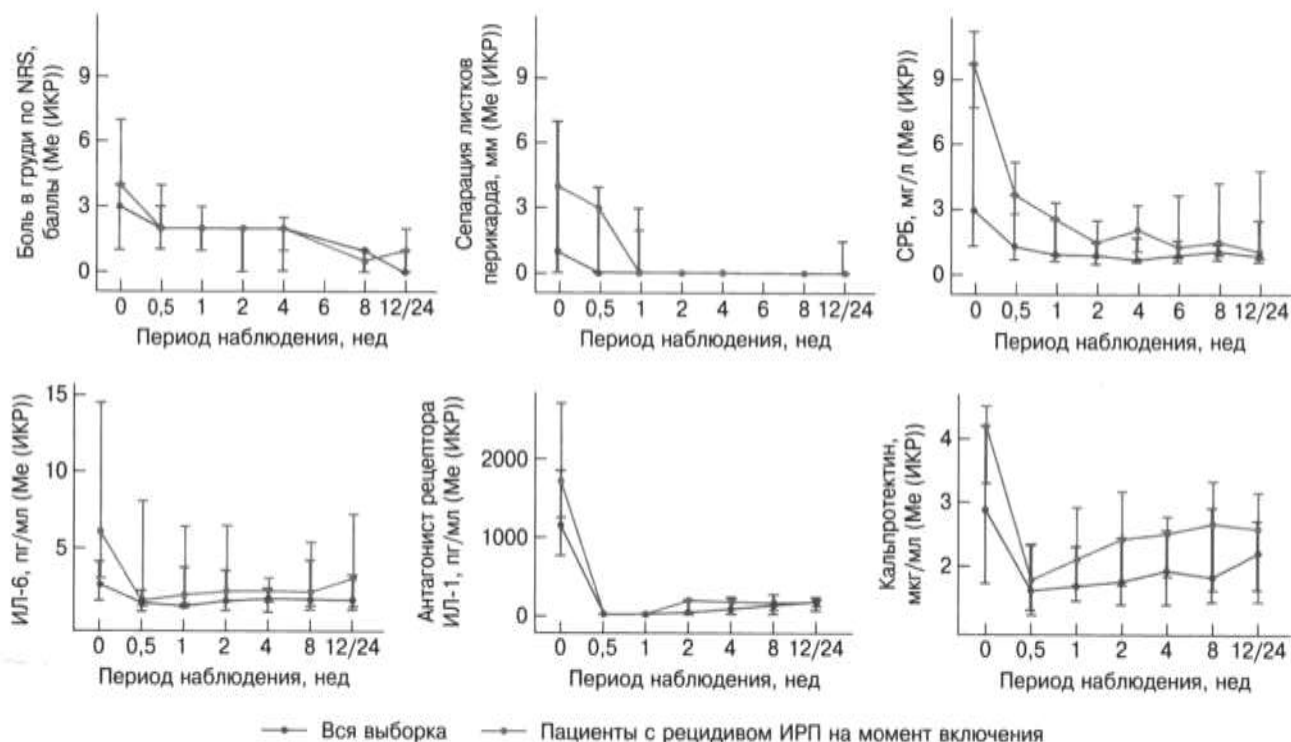


Рис. 2. Динамика проявлений ИРП во время вводного периода. Ме (ИКР) – медиана (интерквартильный размах), NRS – numeric rating scale (числовая шкала оценки боли).

дующим критериям: выраженная боль в груди и повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) или появление ново-го/нарастание имеющегося перикардального выпота.

Во время вводного периода наблюдалось быстрое снижение уровня СРБ, уменьшение боли в груди и перикардального выпота. Рецидив перикардита развился у 9 из 10 пациентов группы плацебо, в то время как у 10 пациентов группы гофликцепта рецидивы не зафиксированы ($p < 0,001$), несмотря на прекращение приема НПВП, колхицина или ГКС во время вводного периода.

Уровни ИЛ-6, антагониста рецептора ИЛ-1 и кальпротектина на фоне лечения снижались, в то время как концентрация фактора некроза опухоли α не менялась, что подтверждает центральную роль ИЛ-1 в патогенезе ИРП (рис. 1, 2).

В целом терапия хорошо переносилась, нежелательные явления были предсказуемы и не отличались от таковых при применении других ингибиторов ИЛ-1. Тем не менее отмечено 122 побочных эффекта у 21 пациента. Летальных случаев или побочных эффектов, не описанных ранее, не было.

Полученные данные развивают представления о патофизиологии ИРП, подтверждают благоприятный профиль эффективности/безопасности гофликцепта и создают базу для последующих исследований в этом направлении.

Myachikova VY, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM, Vinogradova OV, Gleykina EV, Lavrovsky Y, Abbate A, Grishin SA, Egorova AN, Schedrova ML, Samsonov MY. Treatment of idiopathic recurrent pericarditis with goflikicept: phase II/III study results. *Journal of the American College of Cardiology* 2023 Jul;82(1):30-40.

Уратснижающая терапия у пациентов с подагрой — зона ответственности кардиолога и ревматолога

В.В. Лялина, А.В. Мелехов, Э.А. Скрипниченко

Гиперурикемия является важным независимым фактором сердечно-сосудистого риска у кардиологических больных, а сердечно-сосудистые осложнения лидируют среди причин смерти у пациентов с подагрой. Поэтому медикаментозная коррекция гиперурикемии, основного патогенетического звена подагры, может стать способом не только улучшения качества, но и, вероятно, увеличения продолжительности жизни, а ее проведение становится важной практической задачей как для ревматологов и терапевтов, так и для кардиологов. Крайне важным является обсуждение безопасности такого лечения, в первую очередь сердечно-сосудистой безопасности. В статье представлена необходимая для кардиолога и терапевта база знаний по указанной проблеме.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат.

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Лечение подагры представлено симптоматическими и патогенетическими воздействиями.

Симптоматическое лечение направлено на купирование острых подагрических приступов. С этой целью применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды, колхицин, а также обсуждается использование блокаторов интерлейкина-1 и его рецепторов.

Патогенетическое лечение подразумевает достижение и пожизненное поддержание нормального суточного уровня (СУ) мочевой кислоты (МК). Стабильная нормурикемия позволяет не только избежать подагрических приступов, но и значительно уменьшить или полностью предотвратить повреждение суставов и других органов, связанное с отложениями кристаллов МК.

Для медикаментозной нормализации урикемии используют урикозурики, ингибиторы ксантиноксидазы, а также препараты уриказы.

Уратснижающая терапия (УСТ) применяется для лечения подагры, а также в определенных случаях бессимптомной гиперурикемии [1].

Применение УСТ при подагре

В случае подагры УСТ показана всем пациентам со стойкой гиперурикемией и острыми атаками артрита (с частотой приступов от 2 раз в год), хроническим артритом, наличием тофусов (независимо от локализации и метода выявления (при осмотре, методами лучевой диагностики)) [2].

В отдельных случаях УСТ необходимо начинать после первого же приступа подагры. Эта рекомендация относится к пациентам моложе 40 лет и/или имеющим определенные заболевания почек и сердечно-сосудистой системы [1].

Уратснижающую терапию следует начинать в межприступном периоде, не ранее чем через 2 нед после полного купирования острого артрита [3]. Во избежание резких колебаний СУ МК первоначально назначают малые дозы уратснижающего препарата. В дальнейшем дозу постепенно увеличивают до достижения целевого уровня МК. Подобранную дозу препарата при условии хорошей переносимости необходимо принимать пожизненно. Отмена УСТ на фоне подагрического приступа не требуется [1].

Применение УСТ при бессимптомной гиперурикемии

Гиперурикемией называют повышение СУ МК >420 мкмоль/л у мужчин и >360 мкмоль/л у женщин [4]. Некоторые эксперты предлагают более высокий пороговый уровень гиперурикемии (480 мкмоль/л) [5]. Термин "бессимптомная гиперурикемия" означает повышение СУ МК в отсутствие симптомов и/или признаков осаждения кристаллов моноурата натрия [4].

Гиперурикемия далеко не всегда приводит к развитию подагры. Примерно 70% пациентов с гиперурикемией остаются бессимптомными, у них никогда не развиваются

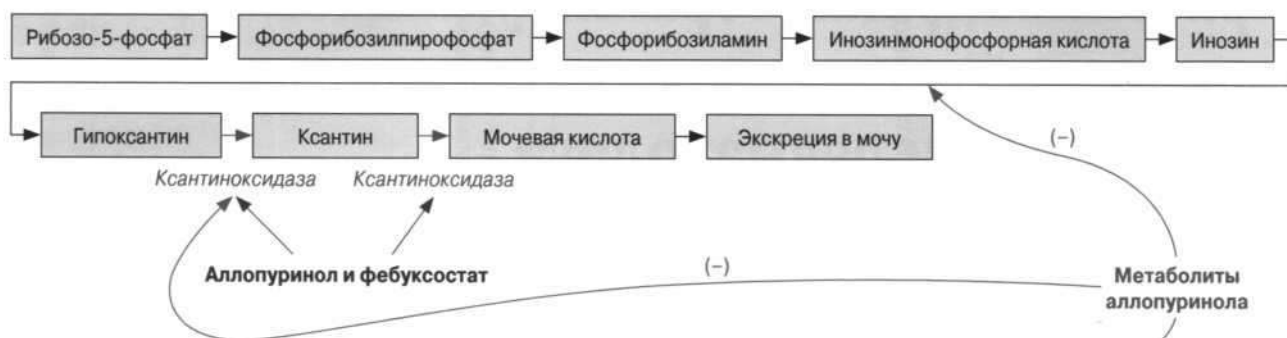
Вера Валерьевна Лялина – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, Москва.

Александр Всеволодович Мелехов – докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, Москва.

Элина Альбертовна Скрипниченко – ревматолог ГБУЗ "Городская клиническая больница им. В.М. Буйanova" Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: Лялина Вера Валерьевна, vera_lyalina@mail.ru

Синтез и метаболизм пуринов



Синтез пиримидинов



Механизмы образования МК и действия ингибиторов ксантиноксидазы. АТФ – аденозинтрифосфорная кислота, CO₂ – углекислый газ.

проявления подагры, острая или хроническая гиперурикемическая нефропатия или мочекислый нефролитиаз [6].

Однако бессимптомной гиперурикемии уделяется особое внимание в связи с тем, что это состояние ассоциировано с повышением частоты сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек, гипотиреоза, анемии, псориаза, хронических заболеваний легких, остеоартрита, депрессии, гиперхолестеринемии за счет повышения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов [7–10]. Кроме того, гиперурикемия способствует повышению артериального давления и увеличивает риск возникновения фибрилляции предсердий [11, 12]. Отмечено возрастание сердечно-сосудистой летальности на 26% при увеличении СУ МК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) [13]. Таким образом, УСТ может служить инструментом профилактики сердечно-сосудистых событий. Однако подавляющему большинству пациентов с бессимптомной гиперурикемией медикаментозное лечение не рекомендуется. Необходимо тщательное обследование, подробный сбор анамнеза и выявление коморбидных патологий с целью поиска причины гиперурикемии и, при возможности, немедикаментозной ее коррекции. Согласно консенсусу Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества, УСТ требуется пациентам с бессимптомной гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском [14]. Уратснижающая терапия также предусмотрена в плане лечения злокачественных новообразований на определенном этапе назначения цитостатиков [14].

Механизм действия ингибиторов ксантиноксидазы

Основными препаратами современной УСТ являются ингибиторы ксантиноксидазы – аллопуринол и фебуксостат. Урикозурики, активно применявшиеся ранее, в на-

стоящее время используются реже вследствие их недоступности, ограничений к применению (урикозурики не рекомендуется применять у пациентов с нефролитиазом, при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин и/или избыточной секреции уратов) и часто неудовлетворительной переносимости [15, 16]. Новый представитель класса урикозуриков лезинурад (в настоящее время не зарегистрирован в РФ) применяется исключительно совместно с аллопуринолом [16]. Препараты уриказы предназначены для узкого спектра показаний и пока не имеют устойчивой практики применения.

Как отмечено выше, основными уратснижающими препаратами на сегодняшний день являются аллопуринол и фебуксостат. Несмотря на то что эти препараты относятся к одной группе (ингибиторы ксантиноксидазы), их механизм действия несколько различается.

Мочевая кислота образуется из гипоксантина, а гипоксантин является продуктом метаболизма пуриновых оснований. В присутствии ксантиноксидазы гипоксантин метаболизируется в ксантин и далее в МК, которая затем выводится преимущественно с мочой (рисунок).

Аллопуринол и фебуксостат конкурируют с гипоксантином и ксантином за метаболизм ксантиноксидазы. Это приводит к нарушению синтеза МК [17].

Однако аллопуринол и его метаболиты являются структурными аналогами не только пуринов, но и пиримидинов и, таким образом, могут влиять на ферменты как пуринового, так и пиримидинового метаболических путей [17].

Аллопуринол, являясь аналогом пурина, подвергается метаболизму с помощью ксантиноксидазы, что приводит к образованию его активного метаболита (оксипуринола). Именно оксипуринол связывается с восстановленной фор-

мой ксантиноксидазы, что приводит к ингибированию этого фермента [18].

Однако, кроме связывания с ксантиноксидазой, аллопуринол также метаболизируется и другими ферментами, что приводит к продукции аналогов нуклеотидов [17, 19]. Эти метаболиты могут также ингибировать пуриннуклеозидфосфорилазу в метаболизме пуринов и оротидин-5'-монофосфатдекарбоксилазы, которые необходимы для синтеза пиримидинов. Пиримидины, в свою очередь, необходимы в дальнейшем для синтеза РНК и ДНК.

В отличие от аллопуринола фебуксостат является непуриновым и селективным ингибитором ксантиноксидазы и, таким образом, не имеет влияния на другие метаболические процессы [20].

Еще одним принципиальным отличием фебуксостата является механизм его воздействия на ксантиноксидазу. Редуцированная и окисленная формы этого фермента могут обмениваться ионами молибдена, трансформируясь друг в друга ("пинг-понг"-механизм). Аллопуринол блокирует только редуцированную форму, что может приводить к "ускользанию" ксантиноксидазы от его действия и, в итоге, к меньшей эффективности аллопуринола [21].

В то же время фебуксостат ингибирует обе формы ксантиноксидазы и, кроме того, формируя кристаллическую связь с ферментом, стойко и длительно подавляет его активность. Это обуславливает более быстрое начало действия препарата. В свою очередь, аллопуринол является ингибитором механизма действия ксантиноксидазы и лишь временно устраняет ее активность.

В целом аллопуринол и фебуксостат характеризуются сопоставимыми показателями эффективности. В частности, целевой уровень урикемии и в том и в другом случае достигается примерно у 80% пациентов [22]. Однако отмечено, что у больных подагрой со сниженной функцией почек (СФП) фебуксостат чаще, чем аллопуринол, позволяет достигать целевого уровня МК [22].

Выбор ингибитора ксантиноксидазы для конкретного пациента определяется не только эффективностью урикемического действия и хорошей переносимостью препарата, но и анамнезом сопутствующих заболеваний, а также осуществляется с учетом возможных лекарственных взаимодействий.

Лекарственные взаимодействия ингибиторов ксантиноксидазы

Одновременное применение аллопуринола или фебуксостата с меркаптопурином, азатиоприном не рекомендуется, так как ингибирование ксантиноксидазы может приводить к повышению концентрации этих препаратов в плазме крови и усилению их токсического действия [23]. Также аллопуринол повышает концентрацию в крови хлорпропамида, варфарина. Но использование этих препаратов с фебуксостатом не приводит к изменению фармакокинетики – коррекции доз не требуется [23]. При совместном

применении аллопуринола и амоксициллина, ампициллина, бакампициллина возрастает вероятность появления кожной сыпи [23].

От фебуксостата можно было бы ожидать обширных лекарственных взаимодействий, поскольку он является субстратом уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы 1A1 (UGT1A1), UGT1A3, UGT1A9, UGT2B7 и изоферментов цитохрома P450 CYP1A2, CYP2C8 и CYP2C9, а также слабым ингибитором CYP2D6 [24]. Однако следует отметить, что в клинических исследованиях при совместном приеме фебуксостата с другими препаратами не наблюдалось значимого влияния на фармакокинетику: в частности, изучалось взаимодействие фебуксостата с препаратами, которые используются для профилактики и лечения подагрических атак, включая колхицин, напроксен и индометацин, и было установлено, что одновременное применение фебуксостата с этими препаратами не сопровождалось клинически значимым повышением частоты побочных явлений [25–27]. Также не требуется коррекции дозы фебуксостата при одновременном применении с гидрохлоротиазидом [23].

Антациды (гидроксид магния и гидроксид алюминия) замедляют начало абсорбции фебуксостата на 1 ч, но не влияют на ее продолжительность, поэтому соотносить прием фебуксостата и антацидов не требуется [28].

Совместный прием фебуксостата с теофиллином увеличивает концентрацию и абсорбцию последнего. Это приводит к 400-кратному увеличению выведения метаболита теофиллина (1-метилксантина) с мочой [29]. Клиническое значение и возможные долгосрочные последствия этого воздействия не изучены.

Совместное применение фебуксостата и репаглинида может приводить к тяжелой гипогликемии. Это объясняется ингибирующим действием фебуксостата на CYP2C8, приводящим к замедлению выведения и повышению концентрации репаглинида [30].

Фебуксостат ингибирует белок устойчивости к раку молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP), что может приводить к увеличению риска гепатотоксичности метотрексата при его совместном приеме с фебуксостатом [31]. Розувастатин является субстратом BCRP, в связи с чем фебуксостат усиливает действие розувастатина, ингибируя BCRP-опосредованное выведение в тонком кишечнике [32].

Исследований по изучению лекарственного взаимодействия фебуксостата и цитостатических лекарственных средств не проводилось. В исследовании FLORENCE фебуксостат в дозе 120 мг применялся при синдроме распада опухоли у пациентов, подвергавшихся цитостатической терапии различного вида (в том числе терапии моноклональными антителами) [33]. Тем не менее в отсутствие соответствующих исследований потенциальное взаимодействие фебуксостата с одновременно применяемыми цитотоксическими химиопрепаратами нельзя исключить.

Нежелательные эффекты и выбор ингибиторов ксантиноксидазы

Аллопуринол применяется для коррекции гиперурикемии уже более 50 лет. Он назначается в дозировке 100–900 мг/сут, в большинстве случаев целевые уровни урикемии достигаются при применении его в дозе 200–400 мг/сут [34]. В целом аллопуринол характеризуется хорошей переносимостью и невысокой частотой побочных эффектов. Из них наиболее часто отмечаются сыпь, тошнота, рвота, СФП (1–5%). Среди кожных реакций описана макулопапулезная сыпь, риск которой возрастает при совместном применении аллопуринола и амоксициллина, ампициллина, бакампациллина [23]. Возможны также тяжелые кожные реакции, в том числе синдром гиперчувствительности к аллопуринолу, включающий в себя синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и другие проявления [35]. Наибольший риск токсических кожных реакций отмечен у носителей аллеля HLA-B*58:01 [36].

Аллопуринол является эффективным препаратом первой линии у пациентов с сохранной функцией почек [1]. Однако у пациентов с СФП применение аллопуринола ограничено: СФП при хронической болезни почек (ХБП) способствует меньшей эффективности и высокому риску нежелательных явлений. Так, при нормальной функции почек период полувыведения аллопуринола составляет до 30 ч. При тяжелой ХБП скорость его выведения снижается параллельно с уменьшением СКФ и период полувыведения может увеличиваться до 1 нед [37]. Основные риски при назначении аллопуринола связаны с развитием синдрома гиперчувствительности и тяжелых кожных реакций [38]. У больных ХБП назначение аллопуринола сопряжено с более высокой частотой развития реакции гиперчувствительности, особенно если при инициации терапии доза не откорректирована в соответствии с СКФ (чаще это происходит при стартовой дозе 400 мг/сут и более – в этом случае риск повышается в 23 раза!) [39, 40]. Этим обусловлена рекомендация назначения препарата начиная с малых доз (не

Коррекция дозы аллопуринола в зависимости от клиренса креатинина [40]

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза аллопуринола, мг/сут
140	400
120	350
100	300
80	250
60	200
40	150
20	100
10	100 каждые 2 дня
0	100 каждые 3 дня

более 100 мг/сут) [1]. Дальнейшее титрование дозы в соответствии с клиренсом креатинина представлено в таблице.

Таким образом, у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП адекватная УСТ посредством аллопуринола вряд ли осуществима. Кроме того, известно о повышении частоты серьезных токсических реакций у коморбидных пациентов на фоне приема аллопуринола.

Так, в когортном исследовании, проведенном в 2019 г., риск госпитализации по поводу тяжелых кожных реакций, связанных с приемом аллопуринола, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХБП был в 11 раз выше в случае, если аллопуринол назначался в начальной дозе более 100 мг/сут, по сравнению с пациентами без такой коморбидности [30]. В то же время применение аллопуринола в дозе менее 100 мг/сут является существенно более безопасным в отношении риска кожных реакций у этой категории больных. Таким образом, с целью уменьшения риска побочных реакций рекомендуется проведение коррекции максимальной дозы аллопуринола в зависимости от СКФ, однако это сопряжено со значительным снижением эффективности терапии.

Также известно, что применение аллопуринола (даже в максимальных дозах) позволяет достичь целевого уровня урикемии у большинства (86%), но не у всех больных [41]. Наряду с этим нередко (до 22%) отмечается феномен “ускользания”, что, по-видимому, связано с обсуждавшейся выше непрочностью его ингибирующего воздействия на ксантиноксидазу [41].

И наконец, с одной стороны, аллопуринол участвует в широком спектре пуриновых и пиримидиновых реакций, что лишает его селективности и адресного воздействия на патологический процесс, вызывающий болезнь, и с другой стороны, его ингибирование ксантиноксидазы является частичным и непрочным.

Таким образом, применение аллопуринола ограничено у пациентов с СФП и постоянным приемом ряда препаратов (меркаптопурина, азатиоприна). Кроме того, применение аллопуринола неэффективно примерно в 20% случаев, а у пациентов с определенными сопутствующими заболеваниями сопряжено с повышением риска тяжелых токсических реакций.

Перечисленные сложности при назначении аллопуринола могут частично объяснять недостаточно широкое и правильное использование УСТ в реальной клинической практике [42]. В Великобритании в 2014 г. было установлено, что УСТ получают около половины пациентов с соответствующими показаниями, независимо от длительности течения подагры [43]. Еще одной важной проблемой является отсутствие титрования дозы уратснижающего препарата до достижения целевых уровней МК [44, 45]. Неудивительно, что в ряде исследований была выявлена довольно низкая приверженность пациентов выполнению рекомендаций по УСТ, что приводило к значительным перерывам в

лечении и, соответственно, к учащению обострений артрита [46–49].

Вышеперечисленные особенности способствовали разработке и внедрению альтернативы аллопуринолу. Фебуксостат был синтезирован в 1998 г. в лаборатории Teijin (Япония), с 2017 г. зарегистрирован в Российской Федерации [21, 50]. В настоящее время в Российской Федерации фебуксостат доступен, в частности, под торговым наименованием Фебуксостат-СЗ. Качественное сырье и следование принципам качественной производственной практики позволили производителю (НАО «Северная звезда») обеспечить пациентам с подагрой эффективную, современную и безопасную УСТ по доступной цене.

Оптимальной начальной дозой препарата является 80 мг/сут. В случае недостижения целевого уровня МК в среднем через 2 нед дозу целесообразно увеличить до максимальной – 120 мг/сут [40].

В целом фебуксостат характеризуется хорошей переносимостью с низкой частотой побочных эффектов, среди которых наиболее часто сообщалось о сыпи, тошноте, болях в суставах (0,5–1,5%) [24]. Описаны единичные случаи синдрома Стивенса–Джонсона и DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами) [51, 52].

Возможность нарушений функции печени (4,6–6,6%) обуславливает необходимость контроля уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина у гепатологических пациентов перед началом и в процессе применения фебуксостата [24]. Коррекции дозы фебуксостата пациентам с заболеваниями печени не требуется [53].

Кардиоваскулярная безопасность фебуксостата

Внимание к этому вопросу было привлечено предварительными результатами исследования безопасности фебуксостата в сравнении с аллопуринолом, которое было опубликовано в 2005 г. [54]. Авторы отметили более высокую частоту сердечно-сосудистых событий и смерти на фоне применения фебуксостата: 4 смерти пациентов в группе фебуксостата и ни одной – в группе аллопуринола. Однако в дальнейшем все случаи смерти не были расценены как связанные с исследуемыми препаратами. В 2018 г. было опубликовано исследование CARES, в котором среди пациентов, рандомизированных в группу приема фебуксостата, общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний оказались выше, чем в группе аллопуринола [55]. Отношение рисков (ОР) сердечно-сосудистой смерти составило 1,34 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,73), а смерти по любой причине – 1,22 (95% ДИ 1,01–1,47). Результаты этого исследования послужили причиной пристального изучения кардиоваскулярной безопасности фебуксостата. До сих пор публикуются статьи, в которых обсуждаются недостатки дизайна и статистического анализа исследования CARES [56, 57]. Кроме того,

результаты других исследований, проведенных после CARES, существенно различаются [58–60].

Важные доказательства безопасности применения фебуксостата (в более высоких дозах, чем в исследовании CARES) были получены в проспективном рандомизированном исследовании FAST [61]. Исследование было открытым, с ослепленной оценкой конечных точек, нацеленным на выявление по крайней мере не меньшей безопасности применения фебуксостата, чем аллопуринола.

В исследование было включено 6128 пациентов с подагрой (85,3% мужчин; средний возраст $71,0 \pm 6,4$ года), ранее получавших аллопуринол в дозе, оттитрованной до оптимальной во время вводного периода. Пациенты были рандомизированы в группы продолжения приема аллопуринола или фебуксостата в дозе 80–120 мг/сут. Продолжительность наблюдения составила 1467 (1029–2052) дней. Первичной комбинированной конечной точкой стало сочетание госпитализации в связи с инфарктом миокарда или острым коронарным синдромом с повышением уровня кардиоспецифических ферментов, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть. Корректированное ОР наступления таких событий в популяции, получавшей лечение по протоколу, составило 0,85 (95% ДИ 0,70–1,03; $p < 0,0001$), что доказывало по крайней мере сопоставимую безопасность сравниваемых препаратов. Эти выводы были подтверждены и при анализе популяции, получившей хотя бы 1 дозу исследуемых препаратов. Кроме того, была продемонстрирована схожая вероятность сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,91; 95% ДИ 0,66–1,27) и смерти по любой причине (ОР 0,75; 95% ДИ 0,59–0,95). Более высокое качество наблюдения (благодаря использованию национальных баз данных потерянными для наблюдения оказались только 5,5% пациентов группы аллопуринола и 6,2% пациентов группы фебуксостата), чем в исследовании CARES (потерины для наблюдения 45% пациентов), позволило получить принципиально иные выводы при сравнимом размере выборок.

Важно отметить, что у всех пациентов в исследовании CARES имелось сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе (у 20% из них – сердечная недостаточность различной тяжести), в то время как в исследовании FAST было только 33,4% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, причем сердечная недостаточность III–IV функционального класса была критерием исключения. Это затрудняет экстраполяцию результатов исследования FAST на наиболее тяжелых кардиологических пациентов.

В обоих исследованиях не было группы плацебо, что делает невозможной оценку потенциальных сердечно-сосудистых преимуществ непосредственно снижения уровня МК вне зависимости от способа. Это важно, поскольку пациенты исследования CARES имели более тяжелую подагру, при этом 72% из них до участия в исследовании не получали УСТ.

Таким образом, вопрос кардиоваскулярной безопасности фебуксостата на сегодняшний день требует дальнейшего изучения, что нашло отражение в некоторых национальных регуляторных документах. В частности, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) в настоящее время не отказалось от предупреждения об опасности применения фебуксостата у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском [62].

В то же время фебуксостат в отличие от аллопуринола является препаратом выбора для пациентов с СФП. Коррекции дозы фебуксостата не требуется даже у пациентов с ХБП III стадии и выше [63–65]. В рекомендациях FDA указано, что доза фебуксостата не должна превышать 40 мг/сут у пациентов с СКФ <30 мл/мин, но отмечено, что пациентам с легкой и умеренной почечной недостаточностью (СКФ 30–89 мл/мин) не требуется коррекции дозы фебуксостата [62].

В РФ опыт применения фебуксостата, в частности, обобщен в исследовании М.М. Топоркова и соавт. [66]. В одноцентровом проспективном исследовании, включавшем 50 пациентов с подагрой (68% с тофусами) и высоким сердечно-сосудистым риском (возраст 58 (49–63) лет, у 100% – сопутствующая артериальная гипертензия и ХБП I–III стадии, у 78% – ишемическая болезнь сердца, у 16% – сахарный диабет), за 6 мес адекватного лечения препаратом Фебуксостат-СЗ было достигнуто снижение уровня МК с 515 (496–551) до 271 (233–306) мкмоль/л ($p < 0,0001$), что сопровождалось статистически значимым улучшением показателей качества жизни. Целевые уровни МК были достигнуты у 82% пациентов с тофусами и у всех пациентов без тофусов. В изученной выборке за 6 мес терапии был зарегистрирован лишь 1 эпизод острого подагрического артрита, потребовавшего применения НПВП. Авторы отметили также улучшение приверженности пациентов лечению. При этом какие-либо нежелательные явления, в том числе сердечно-сосудистые, зафиксированы не были, а СКФ статистически значимо не изменилась [66].

Заключение

Таким образом, назначение фебуксостата показано пациентам с резистентностью к аллопуринолу и связанными с ним нежелательными реакциями. У пациентов с СФП применение фебуксостата предпочтительно, поскольку его дозирование не зависит от почечной функции, а также в связи с его возможным нефропротективным эффектом. Кроме того, применение фебуксостата может быть предпочтительным у пациентов, постоянно принимающих колхицин, НПВП, гидрохлоротиазид, хлорпропамид и варфарин. Вопрос о кардиоваскулярной безопасности фебуксостата на сегодняшний день нельзя считать в достаточной мере изученным, и у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском назначение фебуксостата требует персональной оценки рисков. Отечественный препарат Фебуксостат-СЗ

позволяет разумно сбалансировать стоимость и эффективность терапии и сделать ее более доступной для пациентов с соответствующими показаниями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Министерство здравоохранения; Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации. Подагра. МКБ 10: M10.0/M10.1/M10.2/M10.3/M10.4/M10.9. Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (1 раз в 3 года). М., 2018. 49 с.
2. Дженсон Р.У. Подагра. В кн.: Секреты ревматологии. Под ред. Уэста С.Д. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 359–67.
3. UpToDate. Perez-Ruiz F. Pharmacologic urate-lowering therapy and treatment of tophi in patients with gout. Last updated 2023 Apr 14. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-urate-lowering-therapy-and-treatment-of-tophi-in-patients-with-gout?search=gout&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=3 Accessed 2023 Jun 21.
4. Елисеев М.С., Новикова А.М. Мочевая кислота, подагра и кардиоваскулярные заболевания: перспективы применения урат-снижающих препаратов. Медицинский совет 2019;12:93–104.
5. UpToDate. Mount DB. Asymptomatic hyperuricemia. Last updated 2023 Apr 11. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/asymptomatic-hyperuricemia> Accessed 2023 Jun 21.
6. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. The American Journal of Medicine 1987 Mar;82(3):421–6.
7. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. Annals of the Rheumatic Diseases 2016 Jan;75(1):210–7.
8. Zhou Y, Zhao M, Pu Z, Xu G, Li X. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia: analysis based on asymptomatic young patients with primary hyperuricemia. Medicine 2018;97(49):e13108.
9. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis & Rheumatism 2007 Feb;57(1):109–15.
10. Kuwabara M, Borghi C, Cicero AFG, Hisatome I, Niwa K, Ohno M, Johnson RJ, Lanaspa MA. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: a five-year cohort study in Japan. International Journal of Cardiology 2018 Jun;261:183–8.
11. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. JAMA 2008 Aug;300(8):924–32.
12. Zhang CH, Huang DS, Shen D, Zhang LW, Ma YJ, Wang YM, Sun HY. Association between serum uric acid levels and atrial fibrillation risk. Cellular Physiology and Biochemistry 2016;38(4):1589–95.
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2018 Sep;39(33):3021–104.
14. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Подзолков В.И., Ощепкова Е.В., Миронова О.Ю., Блинова Н.В. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022. Системные гипертензии 2022;19(1):5–22.
15. Макаренко Е.В. Подагра: современные принципы диагностики и лечения. Вестник ВГМУ 2017;16(6):7–22.

16. Елисеев М.С. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1). Современная ревматология 2020;14(3):117-24.
17. Krenitsky TA, Elion GB, Strelitz RA, Hitchings GH. Ribonucleosides of allopurinol and oxoallopurinol. Isolation from human urine, enzymatic synthesis, and characterization. The Journal of Biological Chemistry 1967 Jun;242(11):2675-82.
18. Massey V, Komai H, Palmer G, Elion GB. On the mechanism of inactivation of xanthine oxidase by allopurinol and other pyrazolo[3,4-d]pyrimidines. The Journal of Biological Chemistry 1970 Jun;245(11):2837-44.
19. Nelson DJ, Elion GB. Metabolic studies of high doses of allopurinol in humans. Advances in Experimental Medicine and Biology 1984;165(Pt A):167-70.
20. Komoriya K, Hoshida S, Takeda K, Kobayashi H, Kubo J, Tsuchimoto M, Nakachi T, Yamanaka H, Kamatani N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat (TMX-67), a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase (NPSIXO) in patients with gout and/or hyperuricemia. Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids 2004 Oct;23(8-9):1119-22.
21. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры. Научно-практическая ревматология 2011;49(2):52-8.
22. O'Dell JR, Brophy MT, Pillinger MH, Neogi T, Palevsky PM, Wu H, Davis-Karim A, Newcomb JA, Ferguson R, Pittman D, Cannon GW, Taylor T, Terkeltaub R, Cannella AC, England BR, Helget LN, Mikuls TR. Comparative effectiveness of allopurinol and febuxostat in gout management. NEJM Evidence 2022 Mar;1(3):10.1056/evidoa2100028.
23. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.minzdrav.gov.ru/> Ссылка активна на 21.06.2023.
24. Febuxostat (Uloric®) product package insert. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals America Inc. 2009 Feb. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/> Accessed 2023 Jun 21.
25. Mukoyoshi M, Nishimura S, Hoshida S, Umeda S, Kanou M, Taniguchi K, Muroga H. *In vitro* drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition. Xenobiotica 2008 May;38(5):496-510.
26. Khosravan R, Mayer MD, Wu JT. Effect of concomitant administration of febuxostat and colchicine on pharmacokinetics of febuxostat and colchicine at steady state. Arthritis & Rheumatology 2005;52(Suppl):102-3.
27. Khosravan R, Wu J, Joseph-Ridge N. Pharmacokinetic interactions of concomitant administration of febuxostat and NSAIDs. Journal of Clinical Pharmacology 2006 Aug;46(8):855-66.
28. Tomlinson B. Febuxostat in the management of hyperuricemia and chronic gout: a review. Therapeutics and Clinical Risk Management 2008 Dec;4(6):1209-20.
29. Tsai M, Wu J, Gunawardhana L, Naik H. The effects of xanthine oxidase inhibition by febuxostat on the pharmacokinetics of theophylline. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2012 May;50(5):331-7.
30. Komatsu H, Enomoto M, Shiraiishi H, Morita Y, Hashimoto D, Nakayama S, Funakoshi S, Hirano S, Terada Y, Miyamura M, Fujimoto S. Severe hypoglycemia caused by a small dose of repaglinide and concurrent use of nilotinib and febuxostat in a patient with type 2 diabetes. Diabetology International 2020 Apr;11(4):38-92.
31. Ikemura K, Hiramatsu SI, Shinogi Y, Nakatani Y, Tawara I, Iwamoto T, Katayama N, Okuda M. Concomitant febuxostat enhances methotrexate-induced hepatotoxicity by inhibiting breast cancer resistance protein. Scientific Reports 2019 Dec;9(1):20359.
32. Lehtisalo M, Keskitalo JE, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O, Deng F, Jaatinen T, Viinamäki J, Neuvonen M, Backman JT, Niemi M. Febuxostat, but not allopurinol, markedly raises the plasma concentrations of the breast cancer resistance protein substrate rosuvastatin. Clinical and Translational Science 2020 Nov;13(6):1236-43.
33. Spina M, Nagy Z, Ribera JM, Federico M, Aurer I, Jordan K, Borsaru G, Pristupa AS, Bosi A, Grosicki S, Glushko NL, Ristic D, Jakucs J, Montesinos P, Mayer J, Rego EM, Baldini S, Scartoni S, Capriati A, Maggi CA, Simonelli C; FLORENCE Study Group. FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. Annals of Oncology 2015 Oct;26(10):2155-61.
34. Sattui SE, Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease 2016 Aug;8(4):145-59.
35. Medscape. Drugs & Diseases. Allopurinol (Rx). Available from: <https://reference.medscape.com/drug/zyloprim-aloprim-allopurinol-342811#0> Accessed 2023 Jun 21.
36. Wong CS, Yeung CK, Chan CY, Yap DY, Tang SC, Cheung BM, Kwok JS, Chan HH. HLA-B*58:01 screening to prevent allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in Chinese patients with chronic kidney disease. Archives of Dermatological Research 2022 Sep;314(7):651-9.
37. Murrell GAC, Rapeport WG. Clinical pharmacokinetics of allopurinol. Clinical Pharmacokinetics 1986 Sep-Oct;11(5):343-53.
38. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, Dalbeth N. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. Arthritis & Rheumatism 2012 Aug;64(8):2529-36.
39. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. The American Journal of Medicine 1984 Jan;76(1):47-56.
40. Новикова А.М., Елисеев М.С. Терапия подагры при сниженной функции почек. Эффективная фармакотерапия 2020;16(13):24-9.
41. Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии "лечение до цели". Русский медицинский журнал 2022;6:17-22.
42. Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, Perez-Ruiz F, Punzi L, So AK, Bardin T. Gout: why is this curable disease so seldom cured? Annals of the Rheumatic Diseases 2012 Nov;71(11):1765-70.
43. Kuo CF, Grainger MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England. JAMA 2014 Dec;312(24):2684-6.
44. Fields TR, Batterman A. How can we improve disease education in people with gout? Current Rheumatology Reports 2018 Mar;20(3):12.
45. Spaetgens B, Pustjens T, Scheepers LEJM, Janssens HJEM, van der Linden S, Boonen A. Knowledge, illness perceptions and stated clinical practice behaviour in management of gout: a mixed methods study in general practice. Clinical Rheumatology 2016 Aug;35(8):2053-61.
46. Hill-McManus D, Soto E, Marshall S, Lane S, Hughes D. Impact of non-adherence on the safety and efficacy of uric acid-lowering therapies in the treatment of gout. British Journal of Clinical Pharmacology 2018 Jan;84(1):142-52.
47. Proudman C, Lester SE, Gonzalez-Chica DA, Gill TK, Dalbeth N, Hill CL. Gout, flares, and allopurinol use: a population-based study. Arthritis Research & Therapy 2019 May;21(1):132.
48. Щемелева Е.В., Скородумова Е.А. Приверженность терапии у пациентов с подагрой. Терапия 2021;8:93-101.
49. Чикина М.Н., Ильиных Е.В., Елисеев М.С. Приверженность уратснижающей терапии при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой (предварительные данные). Современная ревматология 2020;4:70-5.
50. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, Zhao L, Kasahara Y, Kondo S, Becker MA. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. Life Sciences 2005 Mar;76(16):1835-47.
51. Chou HY, Chen CB, Cheng CY, Chen YA, Ng CY, Kuo KL, Chen WL, Chen CH. Febuxostat-associated drug reaction with eosinophilia

- and systemic symptoms (DRESS). *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2015 Dec;40(6):689-92.
52. Han P, Hu L. Febuxostat-induced toxic epidermal necrolysis. *American Journal of Therapeutics* 2022 Nov-Dec;29(6):e710-2.
 53. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Updated: 2023 Jun 15.
 54. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *New England Journal of Medicine* 2005 Dec;353(23):2450-61.
 55. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Gunawardhana L; CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *The New England Journal of Medicine* 2018 Mar;378(13):1200-10.
 56. Jansen TLTA, Janssen M. Gout lessons from 2018: CARES, a direct comparison of febuxostat vs allopurinol, and CANTOS, IL1 blocker for cardiovascular risk minimisation. *Clinical Rheumatology* 2019 Jan;38(1):263-5.
 57. Елисеев М.С. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. *Современная ревматология* 2018;12(4):42-6.
 58. Zhang MA, Solomon DH, Desai RJ, Kang EH, Liu J, Neogi T, Kim SC. Assessment of cardiovascular risk in older patients with gout initiating febuxostat versus allopurinol: population-based cohort study. *Circulation* 2018;138(11):1116-26.
 59. Ju C, Lai RWC, Li KHC, Hung JKF, Lai JCL, Ho J, Liu Y, Tsoi MF, Liu T, Cheung BMY, Wong ICK, Tam LS, Tse G. Comparative cardiovascular risk in users versus non-users of xanthine oxidase inhibitors and febuxostat versus allopurinol users. *Rheumatology (Oxford, England)* 2020 Sep;59(9):2340-9.
 60. Bardin T, Richette P. FAST: new look at the febuxostat safety profile. *The Lancet* 2020 Nov;396(10264):1704-5.
 61. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, Ralston SH, Walters M, Robertson M, De Caterina R, Findlay E, Perez-Ruiz F, McMurray JJV, MacDonald TM; FAST Study Group. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet* 2020 Nov;396(10264):1745-57.
 62. U.S. Food and Drug Administration. FDA adds Boxed Warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-death-gout-medicine-uloric-febuxostat> Accessed 2023 Jun 21.
 63. Kim SH, Lee SY, Kim JM, Son CN. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4–5 chronic kidney disease not yet on dialysis. *Korean Journal of Internal Medicine* 2020 Jul;35(4):998-1003.
 64. Park S, Lee JP, Kim DK, Kim YS, Lim CS. Superior effect of allopurinol compared to febuxostat on the retardation of chronic kidney disease progression. *PLoS One* 2022 Feb;17(2):e0264627.
 65. Yang AY. Comparison of long-term efficacy and renal safety of febuxostat and allopurinol in patients with chronic kidney diseases. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2020 Jan;58(1):21-8.
 66. Топорков М.М., Кольцов А.В., Свиницкая И.С., Тыренко В.В. Опыт применения Фебуксостата-СЗ у коморбидного пациента с подагрой и высоким сердечно-сосудистым риском. *Русский медицинский журнал* 2022;6:62-5.

Urate-lowering Therapy in Patients with Gout: the Area of Responsibility of Cardiologists and Rheumatologists

V.V. Lyalina, A.V. Melekhov, and E.A. Skripnichenko

Hyperuricemia is an important independent cardiovascular risk factor in patients with cardiovascular diseases and cardiovascular complications are the leading cause of death in patients with gout. Hyperuricemia plays the key role in pathogenesis of gout, therefore, its pharmacological correction can help both to improve the quality and potentially increase the duration of life, and its implementation is a valuable practical task both for the rheumatologists and general practitioners, as well as cardiologists. The discussion of safety of such treatment, primarily its cardiovascular safety, is essential. The article provides the information base needed for cardiologists and general practitioners on this topic.

Key words: gout, hyperuricemia, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat.

Фебуксостат-С3

Средство для лечения подагры

НОВИНКА!
УЖЕ В ПРОДАЖЕ!



Форма выпуска:
80 мг № 30

**Скажи
ПОДАГРЕ: «НЕТ!»**



- ☐ **ДОСТУПНАЯ ЦЕНА**
- ☐ **Сильный селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы**
- ☐ **Способствует снижению концентрации мочевой кислоты в плазме крови**
- ☐ **Не требует коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести**

Реклама

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

26 ЛЕТ

**Северная
ЗВЕЗДА**
Нам доверяют!

Липидснижающая терапия у пациентов с острым инфарктом миокарда: новые реалии

Ю.А. Карпов

Несмотря на наличие эффективных методов лечения, у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, сохраняется высокий риск смерти, а также повторных сердечно-сосудистых событий. Улучшение результатов лечения может быть достигнуто за счет более качественного и своевременного контроля факторов риска, таких как уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). В обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества рекомендуемые целевые уровни ХС ЛПНП для пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском снижены с 1,8 до 1,4 ммоль/л. В большом количестве исследований доказаны необходимость достижения низкого уровня ХС ЛПНП, хорошая переносимость и безопасность статинов, эзетимиба и препаратов из группы ингибиторов PCSK9. Однако частота назначения комбинированной терапии по-прежнему остается неоправданно низкой. Во многих исследованиях по изучению липидснижающих препаратов и регистрах было продемонстрировано, что высокая частота недостижения целевого уровня ХС ЛПНП связана не только с назначением неинтенсивной терапии или низкой приверженностью пациентов лечению. Это прежде всего обусловлено тем, что у пациентов, имеющих высокие исходные уровни ХС ЛПНП, невозможно добиться цели лечения с помощью монотерапии статинами. Ранняя, интенсивная и при необходимости многокомпонентная липидснижающая терапия является основой профилактики осложнений после перенесенного острого инфаркта миокарда.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, дислипидемия, холестерин липопротеидов низкой плотности, липидснижающая терапия, фиксированные комбинации статинов и эзетимиба.

Введение

Ежегодно в мире отмечается более 15 млн. новых случаев инфаркта миокарда (ИМ) [1]. Острый ИМ (ОИМ) часто встречается в нашей стране и несет большие социально-медицинские последствия, о чем свидетельствуют более высокая частота развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц, перенесших ОИМ, по сравнению с пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с атеросклерозом в целом [2]. По данным Росстата, в России в 2019 г. от ИМ умерло 54 730 человек, причем особо актуальной является проблема высокой смертности от ОИМ населения трудоспособного возраста. Несмотря на то что в последнее время возможности лечения больных ИМ значительно расширились за счет широкого использования лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, а также применения инвазивных методов лечения, краткосрочный и долгосрочный прогноз после ИМ остается неблагоприятным [3, 4]. По разным оценкам, относительный риск смерти от всех причин и сердечно-сосудистых исходов как минимум на 30% выше у пациентов, ранее перенесших ИМ, по сравнению с общей популяцией как в первые 1–3 года, так и в последующие 3–5 лет после ИМ [1, 3, 4].

Юрий Александрович Карпов – докт. мед. наук, профессор, рук. отдела ангиологии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова” Минздрава России, Москва. Контактная информация: yuri_karpov@inbox.ru

Значительная часть таких пациентов могут не получать интенсивную гиполипидемическую терапию, которая является одним из хорошо доказанных эффективных направлений лечения ОИМ, или у них не проводится необходимая интенсификация этой терапии после ИМ и, соответственно, не достигается целевой уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что существенно повышает риск последующих сердечно-сосудистых событий и смертности [3–5]. Тем не менее улучшение результатов может быть достигнуто за счет эффективного и своевременного контроля факторов риска, таких как уровень ХС ЛПНП [5, 6]. Наряду с уже постулированными ранее положениями о необходимости назначения пациентам с ИМ статинов и достижения целевого уровня ХС ЛПНП формируются новые рекомендации – более низкий целевой уровень ХС ЛПНП и, главное, максимально раннее достижение такого уровня [6, 7]. В этой ситуации возникает запрос на более интенсивное липидснижающее воздействие в остром периоде ИМ, что возможно с помощью стартового назначения комбинированной терапии (статины + эзетимиб или статины + ингибиторы PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9)) [7–12].

Новые цели контроля липидных показателей у пациентов, перенесших ИМ

Рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) по гиполипидемической терапии для пациентов с

острым коронарным синдромом (ОКС) были обновлены в 2019 г. [13]. Это обновление было мотивировано результатами недавних крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований IMPROVE-IT, FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES, показавших, что добавление либо эзетимиба, либо моноклональных антител к PCSK9 к терапии статинами ассоциировано с дальнейшим снижением риска связанных с атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний, и это тесно коррелирует с абсолютным снижением уровня ХС ЛПНП [14–16]. Эффективность и перспективность концепции комбинированной липидснижающей терапии впервые были подтверждены в клиническом исследовании IMPROVE-IT. В исследование было включено 18 144 пациента, госпитализированных с ОКС в предшествующие 10 дней, у которых уровень ХС ЛПНП составлял 1,3–2,6 ммоль/л, если они получали ранее липидснижающую терапию, или 1,3–3,2 ммоль/л, если они не получали такой терапии [14]. Пациентов рандомизировали в 2 группы – группу симвастатина в комбинации с эзетимибом и группу плацебо. В этом исследовании впервые было доказано, что более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП в группе комбинированной терапии статином с эзетимибом по сравнению с монотерапией статином (в среднем до 1,4 и до 1,8 ммоль/л соответственно) у пациентов после ОКС в долгосрочной перспективе (7-летнее наблюдение) сопровождается улучшением прогноза за счет статистически значимого снижения частоты развития основных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и инсульт) – на 10%.

Следует отметить, что эффективность более выраженного снижения уровня ХС ЛПНП при комбинированной терапии по сравнению с интенсификацией монотерапии статинами была доказана ранее в исследовании EZ-PATH [17]. В этом многоцентровом двойном слепом исследовании с параллельными группами взрослые пациенты с гиперхолестеринемией, получавшие аторвастатин в дозе 40 мг/сут, были рандомизированы в группы, получавшие 40 мг аторвастатина и 10 мг эзетимиба или аторвастатин в увеличенной до 80 мг дозе. Через 6 нед лечения в группе комбинированной терапии уровень ХС ЛПНП снизился на 27%, в то время как в группе увеличенной дозы аторвастатина – на 11% ($p < 0,001$). Уровень ХС ЛПНП < 70 мг/дл был достигнут у большей доли пациентов, получавших комбинированную гиполипидемическую терапию, по сравнению с пациентами, принимавшими аторвастатин в дозе 80 мг (74 против 32%; $p < 0,001$). Изменения уровней высокочувствительного С-реактивного белка, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеина А-I, а также показатели безопасности и переносимости были сопоставимы между группами. Эти результаты показали, что добавление эзетимиба к аторвастатину в дозе 40 мг было значительно более эффективным, чем повышение дозировки аторвастатина до 80 мг, в снижении уровня ХС ЛПНП [17].

Таблица 1. Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска [18]

Параметр	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ХС ЛПНП, ммоль/л	$< 3,0$	$< 2,6$	$< 1,8^*$	$< 1,4^*$
ХС ЛПВП, ммоль/л	Мужчины $> 1,0$, женщины $> 1,2$			
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	–	–	$< 2,6$	$< 2,2$
ТГ, ммоль/л	$< 1,7$			
ЛП(а), мг/дл	< 50		< 30	

* И снижение $> 50\%$ от исходного уровня.

Обозначения: ЛП(а) – липопротеины (а), ТГ – триглицериды.

Таблица 2. Клинические рекомендации 2023 г.: дислипидемия и ОКС/чрескоронарное вмешательство

Рекомендации по медикаментозной терапии	ESC/EAS	УДД	УРР
У всех пациентов с ОКС при отсутствии противопоказаний или установленной непереносимости рекомендовано начать или продолжить терапию статином в высоких дозах как можно раньше, вне зависимости от исходных значений ХС ЛПНП	IA	2	A
У всех пациентов через 4–6 нед после ОКС рекомендовано оценить достижение целевых показателей ХС ЛПНП (снижение на 50% от исходного и $< 1,4$ ммоль/л), безопасность терапии статином и при необходимости скорректировать дозы препаратов	IIaC	1	A
Пациентам, через 4–6 нед после ОКС не достигшим целевых уровней ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимых доз статинов, рекомендована комбинация статина с эзетимибом, в том числе фиксированная (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб)	IA	2	A
Пациентам после ОКС при недостижении целевых уровней ХС ЛПНП через 4–6 нед на фоне приема максимально переносимых доз статинов с/без эзетимиба рекомендовано присоединение алирокумаба или эволокумаба	IB	2	A
Пациентам с противопоказаниями к терапии статином или подтвержденной непереносимостью статинов рекомендована терапия эзетимибом	IIaC	2	A
Пациентам с ОКС, которые при поступлении имеют уровень ХС ЛПНП выше целевого, несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статина и эзетимибом, рекомендовано раннее назначение (во время госпитализации в связи с коронарным событием) алирокумаба или эволокумаба	IIaC	2	A

Комментарий. Если на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах уровень ХС ЛПНП остается значительно повышенным ($> 2,5$ ммоль/л), можно рассмотреть ингибиторы PCSK9 без предварительного применения эзетимиба. Обозначения здесь и в табл. 3: УДД – уровень достоверности доказательств, УРР – уровень убедительности рекомендаций.

В обновленных европейских рекомендациях и недавно утвержденных российских рекомендациях по нарушениям липидного обмена целевые уровни ХС ЛПНП для пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском были снижены с 1,8 до 1,4 ммоль/л и для других категорий риска соответственно (табл. 1) [13, 18]. У пациентов с ОКС, как и у всех лиц из когорты очень высокого риска, рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного через 8 ± 4 нед терапии как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, а у пациентов с подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием, связанным с атеросклерозом, перенесших повторное сосудистое событие в течение 2 лет (в любом сосудистом бассейне), несмотря на прием максимальной переносимой дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктаза) (статины), рекомендован еще более низкий целевой уровень ХС ЛПНП – <1,0 ммоль/л [18]. Высокоинтенсивная или максимально переносимая терапия статинами, при необходимости в комбинации с эзетимибом, считаются методами лечения первой и второй линии для достижения этих целей (табл. 2).

Достижение целевых показателей ХС ЛПНП у пациентов после ИМ в реальной клинической практике на сегодняшний день

Новые цели липидснижающей терапии подразумевают также мониторинг их исполнения и достижения в условиях реальной клинической практики, тем более ранее было показано, что частота назначения гиполипидемических препаратов, как и достижения предыдущих целевых показателей была явно недостаточной [19]. Российский РЕГИСТР Острого инфаркта миокарда (РЕГИОН-ИМ) – многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование, исключаящее любое вмешательство в клиническую практику [20]. Регистр был создан с целью получения данных об особенностях диагностики и лечения пациентов с ОИМ в российских стационарах, результатах лечения, краткосрочных и отдаленных исходах (через 6 и 12 мес после ИМ). Включение пациентов в регистр началось в 2020 г. и продолжалось 24 мес. Одна из важных задач регистра – изучение нарушений липидного обмена у пациентов с ИМ в Российской Федерации, назначаемой им гиполипидемической терапии и сопоставление полученных результатов с аналогичными данными международных исследований [21]. Период наблюдения за пациентами состоял из 3 этапов: наблюдение в период пребывания в стационаре, через 6 и 12 мес после включения в регистр. У всех пациентов при поступлении в стационар проводилось определение уровня общего ХС в плазме крови и ХС ЛПНП. В исследование было включено 3620 пациентов, из них у 62,4% при поступлении была выявлена гиперли-

пидемия (крайне высокий уровень ХС ЛПНП – >5 ммоль/л отмечался у 10,7% лиц с гиперлипидемией); средний уровень общего ХС при поступлении составил 5,29 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,35 ммоль/л. При выписке у 95,4% пациентов после перенесенного ИМ была продолжена или назначена терапия статинами, эзетимиб был назначен 1,2% пациентов. Таким образом, по данным РЕГИОН-ИМ отмечается высокая частота гиперлипидемии у пациентов с ОИМ.

В публикации приводятся предварительные данные об уровне ХС ЛПНП спустя 6 мес после ИМ у 218 пациентов, из которых целевой уровень ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л на фоне гиполипидемической терапии был достигнут лишь у 23%. Следует отметить, что среди получавших монотерапию статинами целевой уровень ХС был достигнут у 21%, а среди получавших комбинированную терапию статин + эзетимиб – у 44%, однако таких лиц было очень мало [21]. Эти данные еще раз подтверждают целесообразность более широкого назначения комбинированной липидснижающей терапии, причем большому количеству пациентов в ее составе показано назначение ингибиторов PCSK9 как наиболее мощного в настоящее время вида липидснижающей терапии, позволяющего в большинстве случаев достигнуть целевых уровней ХС ЛПНП.

Как было отмечено в других исследованиях, даже несмотря на применение высокоинтенсивной терапии статинами, у пациентов, госпитализированных с ОКС, цели по снижению уровня ХС ЛПНП часто не достигаются. При анализе данных 25466 пациентов после перенесенного ИМ, включенных в общенациональный регистр SWEDEHEART, было установлено, что, хотя 86,6% пациентов через 10 нед после ИМ получали высокоинтенсивную монотерапию статинами, у 82,9% из них не были достигнуты целевые уровни ХС ЛПНП [22]. Модель, в которой за максимальным использованием высокоинтенсивной терапии статинами следовал прием эзетимиба, показала, что у 19,9% пациентов были достигнуты целевые уровни ХС ЛПНП с помощью высокоинтенсивных статинов и еще у 28,5% – с помощью высокоинтенсивных статинов плюс эзетимиб (всего у 48,4%). Почти в половине случаев было необходимо назначение ингибиторов PCSK9, с достижением целевого показателя у 90% пациентов.

Продолжающийся проект ACS EuroPath (включая инициативы ACS EuroPath I, II и III) был разработан с целью понимания клинической практики в отношении коррекции липидного профиля пациентов после ОКС и ее изменений [8, 9]. Первое исследование этого проекта было проведено в 2018 г., в нем участвовали 555 кардиологов из 7 европейских стран, которые представили данные о 2775 пациентах с ОКС [8]. Результаты опроса показали, что липидный скрининг и ведение пациентов были неоптимальными, а врачи не соблюдали рекомендации ESC/EAS 2016 г. [23]. Следующая часть исследования, ACS EuroPath IV, была спланирована для сравнения ведения пациентов после ОКС в 2022 г.

с таковым в 2018 г. (т.е. до и после обновления рекомендаций ESC/EAS) и для оценки изменений в терапевтических подходах кардиологов к управлению уровнем липидов и достижению целей у пациентов с ОКС [9]. В ACS EuroPath IV использовались онлайн-опросники с оценкой липидного профиля и лекарственной терапии, были собраны данные о 2650 пациентах с ОКС в 6 европейских странах, проходивших лечение в период с марта по июнь 2022 г. Эти сведения были сопоставлены с данными, собранными у 2650 пациентов, участвовавших в опросе ACS EuroPath I (проведенном в 2018 г.). Анализ показателей липидного спектра был проведен у 90% пациентов. Сроки его проведения в стационаре после поступления с ОКС уменьшились в 2022 г. по сравнению с 2018 г. (в среднем 1,4 против 1,7 дня). Отмечено увеличение количества проведенных тестов для определения ХС не-ЛПВП, липопротеина (а) и аполипопротеина В. При выписке большинство пациентов (>90%) получали гиполипидемическую терапию. В 2022 г. доля пациентов, получавших комбинированную терапию статинами и эзетимибом, была выше в сравнении с 2018 г. (34 против 13%). Уровни ХС ЛПНП были ниже в 2022 г. по сравнению с 2018 г. при поступлении и на 1-м, 2-м и 3-м этапах наблюдения после выписки. Больше пациентов достигли целевых показателей ХС ЛПНП в 2022 г. по сравнению с 2018 г. при первом визите (в среднем через 14 нед против 16 нед после выписки; <1,8 ммоль/л – 34 против 20%; <1,4 ммоль/л – 18 против 10%) и на последующих этапах наблюдения. Было сделано заключение, что достижение целевого уровня ХС ЛПНП с момента публикации рекомендаций ESC/EAS 2019 г. удалось, однако контроль уровня липидов у пациентов после ОКС остается неоптимальным [8, 13].

Во многих исследованиях было продемонстрировано, что высокая частота недостижения целевого уровня ХС ЛПНП связана не только с назначением неинтенсивной терапии или низкой приверженностью пациентов лечению. Это прежде всего обусловлено тем, что у пациентов, имеющих очень высокие исходные уровни ХС ЛПНП, невозможно добиться цели лечения с помощью монотерапии статинами. При назначении аторвастатина и розувастатина в максимальных дозах ожидаемое снижение уровня ХС ЛПНП составляет 53–55% от исходного. Однако если уровень ХС ЛПНП составляет >3,9 ммоль/л, то для достижения целевых уровней <1,4 ммоль/л необходимо снижение уровня ХС ЛПНП не менее чем на 60% [13, 18]. В этой ситуации возрастают роль и приоритет назначения сразу комбинированной липидснижающей терапии в определенных группах пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Что делать в условиях неоптимального контроля ХС ЛПНП после перенесенного ИМ?

На эффективность и безопасность более раннего интенсивного снижения уровня ХС ЛПНП у пациентов с очень высоким риском указывают полученные в последнее время

данные клинических исследований и дополнительный анализ результатов ранее проведенных исследований. В проспективном клиническом исследовании FOURIER, в которое было включено 27 564 стабильных пациента с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений на фоне статинотерапии, получавших эволокумаб или плацебо, при наблюдении сроком в среднем 2,2 года в группе эволокумаба отмечалось достоверное снижение риска больших сердечно-сосудистых событий – на 19% [15]. При post hoc анализе этого исследования было выявлено снижение количества острых сосудистых осложнений на 19% (отношение рисков (ОР) 0,81; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,74–0,88; $p < 0,001$), включая снижение частоты первых острых коронарных событий на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,75–0,91), частоты первых острых цереброваскулярных осложнений на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,65–0,92), частоты острых периферических сосудистых осложнений на 42% (ОР 0,58; 95% ДИ 0,38–0,88) и снижение общего количества первых событий плюс общее количество острых событий (отношение частоты событий 0,76; 95% ДИ 0,69–0,85; $p < 0,001$) [24]. В исследовании наблюдалось более выраженное снижение частоты событий со временем – на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,75–0,95) в течение 1-го года, на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,67–0,85) в течение оставшейся части исследования и снижение частоты рецидивов на 35%. Снижение частоты осложнений у пациентов, получавших эволокумаб, регистрировалось примерно через 9 мес терапии.

Когда следует начинать терапию ингибиторами PCSK9 у лиц с очень высоким риском [25]? Безопасность и эффективность терапии ингибиторами PCSK9 на стационарном этапе лечения ОКС изучались в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 308 пациентов, у которых исходный уровень ХС ЛПНП сохранялся >1,8 ммоль/л на фоне приема статинов высокой интенсивности в течение как минимум 4 нед, >2,3 ммоль/л на фоне приема статинов низкой или умеренной интенсивности или >3,2 ммоль/л на фоне приема нестабильной дозы статина [26]. Всем пациентам был назначен аторвастатин в дозе 40 мг. В дальнейшем они были рандомизированы в группы подкожного введения в больнице и 4 нед спустя 420 мг эволокумаба или плацебо. Средний уровень ХС ЛПНП снизился с 3,64 до 0,79 ммоль/л на 8-й неделе у пациентов, получавших эволокумаб, и с 3,42 до 2,06 ммоль/л у лиц, получавших плацебо, т.е. снижение этого показателя было на 40,7% более выраженным в группе эволокумаба ($p < 0,001$). Через 8 нед терапии в группе эволокумаба уровень ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л был достигнут у 95,7% пациентов против 37,5% в группе плацебо. Частота нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах.

Изменяет ли начало терапии ингибиторами PCSK9 анатомический субстрат для развития сердечно-сосудистых заболеваний с более высоким риском [25]? Результаты исследования показали, что добавление эволокумаба к те-



Рис. 1. Алгоритм усиления липидснижающей терапии при недостаточной эффективности монотерапии высокоинтенсивными статинами.

рапии статинами за 76 нед лечения у пациентов с нестенозирующим коронарным поражением привело к значительному уменьшению объема атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [27]. В post hoc анализе этого исследования сопоставляли влияние эволокумаба и плацебо на необходимость проведения комплексного инвазивного лечения в виде чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) (при наличии >1 фактора из следующих: многосудистое ЧКВ, >3 имплантированных стентов или >3 пролеченных повреждений, бифуркационное ЧКВ или общая длина стента >60 мм) или операции аортокоронарного шунтирования в течение среднего периода наблюдения, составляющего 2,2 года [28]. В исследовании было выявлено 1742 пациента, которым была проведена комплексная коронарная реваскуляризация, и было установлено, что эволокумаб снижал риск любой комплексной реваскуляризации на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,71–0,86; $p < 0,001$), комплексного ЧКВ – на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,54–0,84; $p < 0,001$), аортокоронарного шунтирования – на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,60–0,96; $p = 0,019$).

В исследовании YELLOW III, результаты которого были представлены на ежегодной сессии ACC (American College of Cardiology – Американская коллегия кардиологов) в марте 2023 г., оценивалось влияние ингибитора PCSK9 эволокумаба на морфологию коронарных бляшек с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, получавших максимально переносимую терапию статинами [29]. Добавление эволокумаба в течение 26 нед пациентам с необструктивными коронарными поражениями привело к значительному увеличению толщины фиброзной покрышки – на 26,8 мкм, снижению максимального индекса липидной нагрузки в пределах 4 мм по данным ближней инфракрасной спектроскопии с абсолютным изменением на 93,7, а также к уменьшению объема атеромы.

В проспективном обсервационном австралийском исследовании у 360 пациентов, госпитализированных с ОКС, которым было проведено ЧКВ и которые получали либо тикагрелор, либо прасугрел, оценивали уровень PCSK9 и

функциональное состояние тромбоцитов [30]. Анализ крови для определения PCSK9 и оценки функции тромбоцитов проводили через 1 день после ЧКВ и после получения поддерживающей дозы любого из антиагрегантных препаратов. Авторы обнаружили прямую корреляцию между уровнями PCSK9 в плазме крови и высокой реактивностью тромбоцитов, что позволяет предположить активирующий эффект PCSK9. Эти результаты были подкреплены в исследовании с использованием мышиной модели, в котором было продемонстрировано, что: 1) белок PCSK9 в плазме непосредственно способствует активации тромбоцитов и тромбозу *in vivo*; 2) PCSK9 связывается с рецептором CD36 тромбоцитов, что приводит к последующей активации протромботических сигнальных путей; 3) ингибирование PCSK9 или ацетилсалициловая кислота устраняют PCSK9-индуцированную активацию тромбоцитов и тромбоз *in vivo*; 4) активация PCSK9 CD36 тромбоцитов способствует обструкции микрососудов и увеличению зоны ИМ [31].

Расширенная роль ингибиторов PCSK9 в лечении острых артериальных осложнений представляет большой клинический интерес, но энтузиазм в отношении этого подхода должен быть подтвержден результатами будущих рандомизированных контролируемых исследований, которые дадут более точный ответ на вопрос о том, обеспечивает ли такое лечение терапевтически выгодный и экономически эффективный подход к профилактической терапии в популяции с очень высоким риском [25].

Для лиц с очень высоким риском развития острых артериальных осложнений сердечного, неврологического или периферического сосудистого происхождения терапия статинами имеет самую сильную доказательную базу в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений (рис. 1). Для тех пациентов, у которых не достигается целевой уровень ХС ЛПНП при монотерапии статинами, присоединение эзетимиба считается первой дополнительной опцией и наиболее рациональным вектором усиления гиполипидемической терапии. Если уровень ХС ЛПНП остается устойчиво по-



Рис. 2. Десять предложений по изменениям в реальной клинической практике с выделением 2 индикаторов качества контроля ХС ЛПНП. * Лекарственный препарат не зарегистрирован на территории РФ. ЛСТ – липидснижающая терапия.

вышенным, добавление ингибитора PCSK9 обеспечивает значительное дополнительное преимущество в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний благодаря выраженному дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП и, по-видимому, антитромботическому эффекту.

Новые инициативы по оптимизации контроля ХС ЛПНП после перенесенного ИМ

На недавно состоявшемся форуме ACS EuroPath III эксперты согласились с тем, что внедрение набора для выписки пациентов и алгоритма лечения окажет наибольшее влияние на клинические результаты, но решили отдать приоритет стандартизированному выписному эпикризу для терапевта с рекомендованным алгоритмом лечения для первоначальной разработки и внедрения [32]. Данные недавнего обзора 8 европейских инициатив по оптимизации липидного контроля после ОКС свидетельствуют о том, что применение алгоритмов лечения, стандартизированная идентификация пациентов с высоким риском, рутинный скрининг на семейную гиперхолестеринемии и интенсификация липидснижающей терапии могут значительно повысить частоту достижения целевых уровней ХС ЛПНП, а также снизить риск рецидива сердечно-сосудистых заболеваний. На форуме выделили 5 наиболее актуальных возможных областей вмешательства и ранжировали их с точки зрения приоритетности, осуществимости и важности: 1) неподходящее лечение, назначенное при выписке; 2) отсутствие рекомендаций по липидам в выписном эпикризе; 3) неадекватная оптимизация гиполипидемической терапии; 4) пробелы в знаниях рекомендаций и отсутствие прак-

тики направления пациента к врачу общей практики; 5) опасения пациентов по поводу контроля уровня липидов [32].

Предложенные решения для этих приоритетных областей включали разработку алгоритма лечения в острой фазе заболевания, стандартизированного выписного эпикриза, инструмента оценки эффективности липидснижающей терапии при последующем наблюдении, плана обучения для врачей общей практики/пациентов и методов вовлечения пациентов в процесс лечения при выписке. Стандартизированный выписной эпикриз и алгоритм лечения были выбраны в качестве наиболее приоритетных решений для разработки. На рис. 2 и 3 представлен комплекс мероприятий, предложенный экспертами на заседании ежегодного конгресса EAS в мае 2023 г., который поможет повысить эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с очень высоким риском, в том числе после перенесенного ИМ. Среди этих мероприятий следует обратить особое внимание на необходимость назначения таким пациентам комбинации первой линии (статинов + эзетимиб), которая доказала клиническую эффективность и приемлемый профиль безопасности [10, 14, 17]. Такой подход упрощает схему гиполипидемической терапии и позволяет при необходимости принять решение о назначении ингибитора PCSK9 раньше. В регистре SWEDHEART было четко показано, что чем большим было снижение уровня ХС ЛПНП на 6–10-й неделе после начала терапии, тем лучше были долгосрочные результаты в улучшении прогноза [22].

В новых российских рекомендациях по нарушению липидного обмена впервые указывается, что в случае значительного повышения уровня ХС ЛПНП у больных с очень высоким риском (>4,0 ммоль/л) рекомендуется рассмот-



- Высокоинтенсивная терапия при выписке неэффективна. Несмотря на ее применение у 86% пациентов до выписки, средний уровень ХС ЛПНП на первом визите составлял $2,2 \pm 1,2$ ммоль/л, при этом у 18% достигался уровень ХС ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л. В странах с высоким процентом назначения комбинации высокоинтенсивной терапии + эзетимиб больше пациентов достигают уровня ХС ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л при первом посещении
- После первого визита изменения в ГЛТ были ограниченными



- 73% кардиологов согласны с назначением комбинаций во время госпитализации



- Комбинация первой линии (статины + эзетимиб) доказала клиническую эффективность и приемлемый профиль безопасности
- Это соответствует упрощению оптимизации ГЛТ и позволяет принять решение о назначении ингибитора PCSK9 раньше
- В SWEDHEART чем больше было снижение ХС ЛПНП на 6–10-й неделе, тем лучше были долгосрочные результаты
- Комбинация высокоинтенсивной терапии статинами + эзетимиб в одной таблетке поддерживается ESC/ACVC; это рекомендовано экспертами для улучшения приверженности лечению

Рис. 3. Почему назначение высокоинтенсивной терапии статинами + эзетимиб при выписке поможет повысить частоту достижения индикатора качества 2. ГЛТ – гиполипидемическая терапия, ACVC – Association for Acute CardioVascular Care (Ассоциация по неотложной сердечно-сосудистой помощи).

реть возможность инициального назначения статина и эзетимиба, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб) (табл. 3) [18]. Недавно в Российской Федерации была зарегистрирована фиксированная комбинация аторвастатина и эзетимиба (Торвазин Плюс) в капсулах 10 мг/10 мг, 20 мг/10 мг и 40 мг/10 мг. Применение этой фиксированной комбинации у пациентов с ОИМ в период госпитализации будет способствовать быстрому контролю за уровнем липидных показателей и достижению целевого уровня ХС ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л у большинства пациентов в полном соответствии с последними российскими рекомендациями по нарушениям липидного обмена 2023 г. и рекомендациями ведущих экспертов-липидологов мира. Такая комбинированная терапия, по данным представлен-

ных выше исследований, должна у большинства пациентов после перенесенного ИМ через 6–10 нед обеспечить достижение целевого уровня ХС ЛПНП, а при недостижении этого показателя у части пациентов потребуются назначение PCSK9-таргетных препаратов.

Заключение

Достижение целевого уровня ХС ЛПНП улучшилось с момента публикации рекомендаций 2019 г., но контроль уровня липидов у пациентов после ОИМ остается неоптимальным. Несмотря на большое количество исследований, в которых были доказаны необходимость достижения низкого уровня ХС ЛПНП, хорошая переносимость и безопасность статинов, эзетимиба и препаратов из группы ингибиторов PCSK9, частота назначения комбинирован-

Таблица 3. Клинические рекомендации 2023 г.: медикаментозная терапия дислипидемии

Рекомендации	ESC/EAS	УДД	УРР
Всем пациентам с дислипидемией рекомендована терапия статинами в дозах, необходимых для достижения целевого уровня ХС ЛПНП	IA	1	B
У пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимых доз статинов, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии, в том числе статинами с эзетимибом, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб)	IB	2	A
У пациентов с очень высоким риском и недостижением целевого уровня ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимых доз статина в комбинации с эзетимибом рекомендовано добавить алирокумаб, эволокумаб или инклисиран с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний	IA (нет для инклисирана)	1	A
В случае значительного повышения уровня ХС ЛПНП у больных с очень высоким риском ($> 4,0$ ммоль/л) рекомендуется рассмотреть возможность инициального назначения статина и эзетимиба, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб)	Нет	1	A
В случае значительного повышения уровня ХС ЛПНП у больных с экстремальным или очень высоким риском ($> 5,0$ ммоль/л) рекомендуется рассмотреть возможность инициального назначения статина в максимально переносимой дозе + эзетимиб + ингибитор PCSK9: алирокумаб, эволокумаб или инклисиран	IA (нет для инклисирана)	1	A
У пациентов с очень высоким риском, без семейной гиперхолестеринемии, с недостижением целевого уровня ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статина с/без эзетимиба рекомендовано добавить алирокумаб, эволокумаб или инклисиран с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний	IIbC	2	A

ной терапии по-прежнему остается неоправданно низкой. Во многих исследованиях по изучению липидснижающих препаратов и регистрах было продемонстрировано, что высокая частота недостижения целевого уровня ХС ЛПНП связана не только с назначением неинтенсивной терапии или низкой приверженностью пациентов лечению, но и с невозможностью в условиях монотерапии даже высокоинтенсивными статинами в максимальных дозировках достичь более низких уровней ХС ЛПНП. Назначение комбинированной терапии статином с эзетимибом сразу после госпитализации с ОИМ будет способствовать быстрому контролю за уровнем липидных показателей и достижению целевого уровня ХС ЛПНП $<1,4$ ммоль/л у большинства пациентов в полном соответствии с российскими рекомендациями по нарушениям липидного обмена 2023 г. и рекомендациями ведущих экспертов-липидологов мира.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- World Health Organization. Newsroom. Factsheets. Cardiovascular diseases (CVDs). 2021. Available from: [https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) Accessed 2023 Jul 25.
- Федеральная служба государственной статистики. Доступно по: <https://www.gsk.ru> Ссылка активна на 25.07.2023.
- Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алексан Б.Г., Архипов М.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Васильева Е.Ю., Галевич А.С., Ганюков В.И., Гиляревский С.Р., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Затеишиков Д.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Панченко Е.П., Левзнер Д.В., Погосова Н.В., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Терещенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шляхто Е.В., Шлептор А.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(11):251-310.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2018 Jan;39(2):119-77.
- Sud M, Han L, Koh M, Abdel-Qadir H, Austin PC, Farkouh ME, Godoy LC, Lawler PR, Udel JA, Wijesundera HC, Ko DT. Low-density lipoprotein cholesterol and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2020 Sep;76(12):1440-50.
- Wang Q, Liang C. Role of lipid-lowering therapy in low-density lipoprotein cholesterol goal attainment: focus on patients with acute coronary syndrome. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2020 Dec;76(6):658-70.
- Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS, Connolly DL, Gerrits AJ, Stroes ESG, Masana L, Kastelein JJP. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *European Heart Journal* 2022 Feb;43(8):830-3.
- Landmesser U, Pirillo A, Farnier M, Jukema JW, Laufs U, Mach F, Masana L, Pedersen TR, Schiele F, Steg G, Tubaro M, Zaman A, Zamorano P, Catapano AL. Lipid-lowering therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with acute coronary syndromes: the ACS patient pathway project. *Atherosclerosis. Supplements* 2020 Dec;42:e49-58.
- Laufs U, Catapano AL, De Caterina R, Schiele F, Sionis A, Zaman A, Jukema JW. The effect of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with acute coronary syndromes: the ACS EuroPath IV project. *Vascular Pharmacology* 2023 Feb;148:107141.
- Карпов Ю.А. Новый вектор снижения сердечно-сосудистого риска – интенсивная гиполипидемическая терапия. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2023;1:3-10.
- Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, Fraas U, Smieszek T, Zappacosta S, Laufs U. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clinical Research in Cardiology* 2022 Mar;111(3):243-52.
- Rea F, Savaré L, Corrao G, Mancina G. Adherence to lipid-lowering treatment by single-pill combination of statin and ezetimibe. *Advances in Therapy* 2021 Oct;38(10):5270-85.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2020 Jan;41(1):111-88.
- Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine* 2015 Jun;372(25):2387-97.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine* 2017 May;376(18):1713-22.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2018 Nov;379(22):2097-107.
- Leiter LA, Bays H, Conard S, Hanson ME, Tomassini JE, Tereshakovec AM. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology* 2008 Dec;102(11):1495-501.
- Министерство здравоохранения РФ; Российское кардиологическое общество; Национальное общество по изучению атеросклероза; Российская ассоциация эндокринологов; Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики; Российское научное медицинское общество терапевтов; Евразийское экономическое сообщество; Евразийская ассоциация терапевтов; Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Клинические рекомендации. Нарушения липидного обмена. М., 2023. 103 с.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovanna P, Bray S, Kiru G, Murphy J, Banach M, De Servi S, Gaita D, Gouni-Berthold I, Hovingh GK, Jozwiak JJ, Jukema JW, Kiss RG, Kownator S, Iversen HK, Maher V, Masana L, Parkhomenko A, Peeters A, Clifford P, Raslova K, Siostrzonek P, Romeo S, Tousoulis D, Vlachopoulos C, Vrablik M, Catapano AL, Poulter NR; DA VINCI study. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology* 2021 Sep;28(11):1279-89.

20. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Терещенко С.Н., Кукава Н.Г., Рытова Ю.К., Певзнер Д.В., Рейтблат О.М., Константинов С.Л., Клеткина А.С., Ширикова Г.А., Недбайкин А.М., Борисова Т.В., Макаров С.А., Чеснокова Л.Ю., Быков А.Н., Шилко Ю.В., Николаев Д.С., Истомина Т.А., Еремич С.А., Ромахи И.В., Платонов Д.Ю., Рабинович Р.М., Веселова Н.А., Урванцева И.А., Залотоцкая Ю.И., Костина Г.В., Потапова А.Н., Дубровина Я.А., Щедрова Ю.А., Содномова Л.Б., Донирова Ю.С., Хлудеева Е.А., Хегя Д.В., Иванов К.И., Степанова Н.В., Филиппов Е.В., Мосейчук К.А., Девятова Л.С., Колчева Ю.Г., Рачкова С.А., Назарова О.А., Меньшикова И.Г., Погорелова Н.А., Санабасова Г.К., Азарин О.Г., Свиридова А.В., Зязина В.О., Ильямакова Н.А., Куклина Ю.А., Пронин А.А., Вайнштейн И.В., Устюгов С.А., Анохина А.Р., Гиндлер А.И., Щепинова Л.В., Григорьева Т.В., Мельник И.И., Сотникова М.И., Калашникова М.В., Храмцова Н.А., Медведева Н.А., Вахракова М.В., Белоусов О.В., Доронкина О.А., Репринцева Н.В., Комаров А.В., Лебедев С.В., Бельская Е.В. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ – Российский РЕГИСТР Острого инфаркта миокарда. Кардиология 2021;61(6):41-51.
21. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Эрлих А.Д., Кукава Н.Г., Певзнер Д.В., Рытова Ю.К. Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ. Кардиология 2022;62(7):2-22.
22. Allahyari A, Jernberg T, Hagström E, Leosdottir M, Lundman P, Ueda P. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. *European Heart Journal* 2020 Oct;41(40):3900-9.
23. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016 Oct;37(39):2999-3058.
24. Oyama K, Giugliano RP, Tang M, Bonaca MP, Saver JL, Murphy SA, Ruzza A, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS, Bergmark BA. Effect of evolocumab on acute arterial events across all vascular territories: results from the FOURIER trial. *European Heart Journal* 2021 Dec;42(47):4821-9.
25. Orringer CE. PCSK9 inhibition for acute arterial events: more than LDL lowering. *European Heart Journal* 2021 Dec;42(47):4830-32.
26. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter CM, Muller O, Häner J, Gencer B, Criljenica C, Amini P, Deckarm O, Iglesias JF, Räber L, Heg D, Mach F. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *Journal of the American College of Cardiology* 2019 Nov;74(20):2452-62.
27. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, Koenig W, Somaratne R, Kassahun H, Yang J, Wasserman SM, Scott R, Ungi I, Podolec J, Ophuis AO, Cornel JH, Borgman M, Brennan DM, Nissen SE. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016 Dec;316(22):2373-84.
28. Oyama K, Furtado RHM, Fagundes A Jr, Zelniker TA, Tang M, Kuder J, Murphy SA, Hamer A, Wang H, Keech AC, Giugliano RP, Sabatine MS, Bergmark BA. Effect of evolocumab on complex coronary disease requiring revascularization. *Journal of the American College of Cardiology* 2021 Jan;77(3):259267.
29. Clinical trial YELLOW presented on American Control Conference (ACC) 2023. San Diego, California; 2023 May 31–Jun 02.
30. Navarese EP, Kolodziejczak M, Winter MP, Alimohammadi A, Lang IM, Buffon A, Lip GY, Siller-Matula JM. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: the PCSK9-REACT study. *International Journal of Cardiology* 2017 Jan;227:644-9.
31. Qi Z, Hu L, Zhang J, Yang W, Liu X, Jia D, Yao Z, Chang L, Pan G, Zhong H, Luo X, Yao K, Sun A, Qian J, Ding Z, Ge J. PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9) enhances platelet activation, thrombosis, and myocardial infarct expansion by binding to platelet CD36. *Circulation* 2021 Jan;143(1):45-61.
32. Catapano AL, De Caterina R, Jukema JW, Klempfner R, Landmesser U, Schiele F, Sionis A. Addressing current challenges in optimization of lipid management following an ACS event: outcomes of the ACS EuroPath III initiative. *Clinical Cardiology* 2023 Apr;46(4):407-15.

Lipid-lowering Therapy in Patients with Acute Myocardial Infarction: an Update

Yu. A. Karpov

Despite the presence of effective treatment methods, patients with acute coronary syndrome still have an increased risk of death and recurrent cardiovascular events. The improvement of treatment results can be achieved by higher quality and well-timed management of such risk factors as low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level. According to the new guidelines of the European Society of Cardiology and Russian Society of Cardiology, the target LDL-C level was reduced from 1.8 to 1.4 mmol/L in patients with very high cardiovascular risk. Many studies have shown the need for achievement of low LDL-C level, good tolerability and safety of statins, ezetimibe, and PCSK9 inhibitors. However, the prescription rate of combined therapy is still unfairly low. Many researches on lipid-lowering drugs and registers demonstrated that high non-achievement rate of LDL-C target level was not only associated with the prescription of non-intensive therapy or low patient compliance to treatment. Most of all, this is because the treatment goal is unachievable with statin monotherapy in patients with high initial levels of LDL-C. Early intensive lipid-lowering therapy that is multicomponent if needed, is the basis for the prevention of complications after acute myocardial infarction.

Key words: acute myocardial infarction, dyslipidemia, low-density lipoprotein cholesterol, lipid-lowering therapy, fixed combinations of statins and ezetimibe.

Роль питавастатина в первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактике: от оптимизации липидного спектра до регресса атеромы

Ю.А. Карпов, А.В. Мелехов

В обзорной статье проанализированы публикации, касающиеся роли питавастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Отдельно рассмотрены исследования, проведенные в когортах пациентов с острым коронарным синдромом, стабильной ишемической болезнью сердца и некоронарной локализацией атеросклеротических бляшек. Особое внимание уделено исследованиям с качественной и количественной оценкой коронарных атером с помощью высокотехнологических методов. Приведены данные исследований, в которых оценивается соотношение цены и эффективности питавастатина.

Ключевые слова: статины, питавастатин, первичная, вторичная кардиоваскулярная профилактика, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, липопротеиды низкой плотности, атерома, внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

Введение

Статины являются основой лечения дислипидемии и сердечно-сосудистой профилактики [1]. Снижение концентрации холестерина (ХС) в плазме связано со значительным уменьшением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [2]. Все зарегистрированные статины, особенно в максимальных дозах, позволяют добиться выраженного снижения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и необходимого профилактического эффекта [1].

Атеросклероз рассматривается как хроническое заболевание, важным механизмом развития которого является низкоинтенсивное воспаление, вызываемое атерогенными липопротеидами (особенно окисленными ЛПНП), активными формами кислорода, провоспалительными цитокинами и макрофагальной инфильтрацией артериальной стенки [3, 4]. Атеросклеротические бляшки (АСБ) в течение длительного времени остаются стабильными, не приводя к развитию симптомов или вызывая постепенно прогрессирующее сужение сосудов. Однако в определенных обстоятельствах они могут внезапно становиться нестабильными (происходит надрыв/разрыв покрышки бляшки, что вызывает тромбоз пораженного сосуда), что приводит к драматическим

осложнениям – внезапной коронарной смерти, острому коронарному синдрому (ОКС), инсульту, критической ишемии нижних конечностей. Данные, полученные с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), свидетельствуют о том, что ключевым признаком нестабильности АСБ является наличие липидно-некротического ядра и тонкой фиброзной покрышки толщиной <65 мкм (фиброатерома с тонкой капсулой, ФАТК) [4–7]. Наличие таких нестабильных атером является сильным независимым предиктором развития больших острых сердечно-сосудистых событий (major acute cardiovascular events, MACE), что было показано в исследованиях PROMISE, PROSPECT, VIVA, ATHEROREMO-IVUS [6, 8–10].

Несмотря на успешно проведенную реваскуляризацию, сердечно-сосудистый риск (ССР) может оставаться значительным по ряду причин, таких как прогрессирование ФАТК в неинфарктотетивной артерии, неполная реваскуляризация, большое количество АСБ, сохраняющееся воздействие факторов риска или воспаление [11, 12]. Всё это определяет важность раннего выявления и лечения нестабильных бляшек для предотвращения ОКС.

Пациентам с коронарным атеросклерозом, ишемической болезнью сердца (ИБС) рекомендовано назначение статинов для снижения риска ОКС. Статины помимо снижения концентрации липидов плазмы увеличивают толщину фиброзной покрышки атером, что замедляет их прогрессирование и стабилизирует бляшки с высоким риском разрыва [13–15].

В 2015 г. в РФ был зарегистрирован один из наиболее эффективных и безопасных представителей группы статинов – питавастатин, липофильный препарат нового поколения.

Юрий Александрович Карпов – докт. мед. наук, профессор, рук. отдела ангиологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России, Москва.

Александр Всеволодович Мелехов – докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, Москва.

Контактная информация: Карпов Юрий Александрович, yuri_karpov@inbox.ru

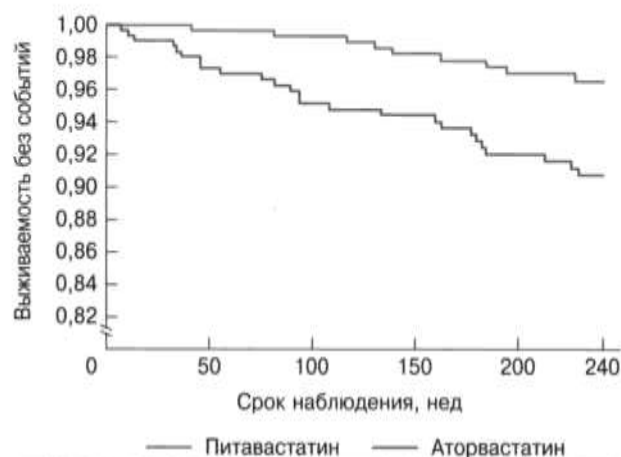


Рис. 1. Кумулятивные кривые частоты встречаемости событий ПКТ в исследовании TONOLIP за 5 лет наблюдения. $p = 0,0038$ (логранговый критерий).



Рис. 2. Кумулятивные кривые частоты встречаемости событий ПКТ в исследовании REAL-CAD (отношение рисков 0,81; 95% доверительный интервал 0,69–0,95; $p = 0,01$).

Липидснижающее действие питавастатина сопоставимо с таковым других статинов или даже более выраженное, что позволяет достигать целевых уровней ЛПНП у большого количества пациентов [16, 17]. При применении в оптимальных дозах питавастатин снижает уровень общего ХС на 22–39%, ЛПНП – на 40–50%, триглицеридов – на 13–32% и повышает уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [16, 18].

Данные проведенного в 2020 г. метаанализа свидетельствуют о большей эффективности питавастатина в отношении снижения уровня ЛПНП в сравнении с аторвастатином, розувастатином и флувастатином [19].

Учитывая тесную взаимосвязь между уровнем ЛПНП и риском МАСЕ, европейские, американские и отечественные руководства рекомендуют применение статинов не только для вторичной, но и для первичной (с учетом ССР и уровня ЛПНП) профилактики [1, 20, 21].

Питавастатин в первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактике

В многоцентровом открытом исследовании со слепой оценкой конечных точек TONOLIP сопоставляли эффекты питавастатина (2 мг/сут; $n = 332$) и аторвастатина (10 мг/сут; $n = 332$) в первичной профилактике [17]. В исследование были включены преимущественно пациенты с гиперхолестеринемией (75,3%) и сопутствующими факторами, определяющими высокий ССР (пожилой возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия). Первичная конечная точка (ПКТ) представляла собой комбинацию смерти по сердечно-сосудистой причине, внезапной смерти, острого инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки и сердечной недостаточности. Несмотря на сопоставимое влияние на уровень ЛПНП и переносимость, в группе питавастатина кумулятивный риск развития событий ПКТ за 5 лет был статистически значимо ниже, чем при применении аторвастатина (2,9 и 8,1% соответственно; $p = 0,006$) (рис. 1). Вторичная конечная точка (ПКТ + коронарная реваскуляризация при стабильной стенокардии) была зафиксирована у 4,5% пациентов группы питавастатина и у 12,9% пациентов группы аторвастатина ($p < 0,001$).

Эффективность питавастатина во вторичной кардиоваскулярной профилактике как у больных со стабильной ИБС, так и при ОКС изучалась в нескольких исследованиях. Так, в проспективное многоцентровое исследование со слепой оценкой конечных точек REAL-CAD было включено 13 054 японских пациента со стабильной ИБС (83% мужчин; средний возраст 68 лет), у которых был достигнут уровень ЛПНП < 120 мг/дл на фоне приема питавастатина (1 мг/сут) в течение вводного периода [22]. Пациенты были рандомизированы в группы, одна из которых принимала питавастатин в дозе 1 мг, вторая – в дозе 4 мг в среднем 3,9 года. За ПКТ принимали следующее сочетание неблагоприятных событий: нефатальный ИМ, нефатальный ишемический инсульт, нестабильная стенокардия и смерть по сердечно-сосудистой причине. Вторичная конечная точка также включала коронарную реваскуляризацию, кроме случаев повторного вмешательства в ранее стентированном участке. 91% пациентов до включения в исследование получали статины. Средний уровень ЛПНП до включения в исследование составлял 93 мг/дл, после окончания вводного периода – 87,7 и 88,1 мг/дл в группах приема 1 и 4 мг соответственно. К окончанию периода наблюдения уровень ЛПНП был на 14,7 мг/дл ниже в группе, получавшей питавастатин в более высокой дозе ($p < 0,001$), частота серьезных нежелательных явлений статистически значимо не различалась между группами. В отличие от низких высокие дозы питавастатина снижали частоту развития событий ПКТ (4,3 против 5,4%; $p = 0,01$) и вторичной конечной точки (7,9 против 9,7%; $p = 0,002$) (рис. 2). Эти закономерности сохранялись при подгрупповом анализе, в том числе у пациентов с ис-

ходно низкими уровнями ЛПНП (<95 мг/дл). Наиболее выраженное снижение относительного риска более высокие дозы питавастатина обеспечивали у пациентов с сахарным диабетом (на 25%), младше 65 лет (на 33%).

В отличие от этих исследований, проведенных в когортах пациентов с высоким ССР или со стабильной ИБС, исследования CIRCLE и LAMIS включали пациентов с ИМ, после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [23, 24].

В исследовании CIRCLE ретроспективно сравнивали 4 группы пациентов (n = 743): получавших питавастатин, правастатин, аторвастатин и не получавших лечение статином (контрольная группа) [23]. За 70 мес лечения частота MACE в этих группах составила 8,3; 27,2; 19,3 и 35,1% соответственно (p < 0,001). Питавастатин и аторвастатин статистически значимо более выражено снижали уровень ЛПНП, при этом только питавастатин способствовал достоверному повышению уровня ЛПВП. Многовариантный анализ после коррекции значимых клинических факторов показал, что в сравнении с контрольной группой питавастатин снижал относительный риск событий ПКТ на 51%, правастатин – на 21%, аторвастатин – на 27% (p < 0,001). Интересно, что при анализе в подгруппах эти соотношения сохранялись для группы с исходным уровнем ЛПВП <45 мг/дл, но не для пациентов с более высоким исходным уровнем ЛПВП. Кроме того, питавастатин более выражено, чем другие статины, снижал частоту необходимости повторных реваскуляризаций как в новых участках коронарных артерий (4,4; 12,6 и 9,9% соответственно; p = 0,003), так и в инфарктсвязанной артерии (3,3; 12,6 и 7,5% соответственно; p < 0,01).

Низкая частота MACE на фоне приема питавастатина была отмечена и в исследовании LAMIS [24]. В него было включено 1039 пациентов с ИМ (74% мужчин; средний возраст 61,4 ± 12,6 года), которым после проведения ЧКВ был назначен питавастатин в дозе 2 мг/сут. За 1 год наблюдения уровень ЛПНП снизился на 25,6% от исходного, у 70,5% больных были достигнуты целевые значения этого показателя. Частота MACE составила 7,3%, смерти по любой причине – 2,1%. Отмечено, что высокая профилактическая эффективность питавастатина сопровождалась хорошей переносимостью и положительной динамикой таких биохимических показателей, как креатинфосфокиназа, γ-глутамилтранспептидаза и С-реактивный белок.

Липидснижающая эффективность питавастатина была продемонстрирована и в популяции российских пациентов с первичной гиперлипидемией и высоким и очень высоким ССР в рамках программы ЛИДЕР. У 656 пациентов (62,4% женщин; средний возраст 59,9 ± 10,3 года) за 6 мес лечения питавастатином в дозе, титруемой от 2 до 4 мг/сут, концентрации общего ХС, ЛПНП, триглицеридов статистически значимо снизились, а уровень ЛПВП повысился. Целевой уровень ЛПНП был достигнут у 56% пациентов с высоким риском и у 18% – с очень высоким риском ССР. Ле-

чение хорошо переносилось, значимые побочные эффекты не зарегистрированы [25].

Влияние питавастатина на качественные и количественные характеристики АСБ

Во многих исследованиях, проведенных в когортах пациентов с ОКС или стабильной ИБС, изменения качественных и количественных характеристик АСБ в неинфарктотетственной артерии под влиянием приема питавастатина оценивались с помощью разнообразных интракоронарных методов визуализации (ВСУЗИ, ВСУЗИ с виртуальной гистологией (ВГ-ВСУЗИ), ВСУЗИ с обратным рассеиванием (ОР-ВСУЗИ), ангиоскопия и оптическая когерентная компьютерная томография (ОККТ)).

В этих исследованиях эффекты питавастатина сопоставлялись с плацебо, аторвастатином, правастатином и флувастатином, часть исследований были несравнительными, открытыми [26–30].

Так, в исследовании, включавшем 82 пациентов, которым было проведено плановое или первичное ЧКВ, с помощью ВСУЗИ было выявлено, что за 6 мес терапии питавастатином в дозе 2 мг/сут индекс объема бляшки снизился на 10,6%, в то время как в группе плацебо увеличился на 8,1% (p < 0,001) [26].

Схожие эффекты были отмечены и у пациентов с ОКС, рандомизированных после ЧКВ в группы приема питавастатина (2 мг/сут; n = 80) или аторвастатина (10 мг/сут; n = 80). При повторном проведении ВГ-ВСУЗИ через 2–3 нед оказалось, что индекс объема атеромы в группе питавастатина уменьшился на 2,6% (p < 0,001), а в группе аторвастатина увеличился на 0,2%. Также в группе питавастатина наблюдалось снижение индекса фиброзно-жирового объема (ИФЖО). Влияние на показатели липидного спектра в группах было сопоставимым и статистически значимым, несмотря на небольшой срок применения статинов. Надо отметить, что в группе питавастатина у пациентов с исходно низкой долей плотного кальция в АСБ (<10%; n = 61) была выявлена положительная корреляция ИФЖО с уровнем ЛПНП, в то время как в группе аторвастатина статистически значимой взаимосвязи этих показателей не наблюдалось [27].

В более крупном и длительном проспективном рандомизированном открытом исследовании со слепой оценкой конечных точек JAPAN-ACS, включавшем 307 пациентов с ОКС, эффекты питавастатина (4 мг/сут) и аторвастатина (20 мг/сут) в отношении объема бляшки, оцениваемого с помощью ВСУЗИ, оказались сопоставимыми. За 8–12 мес объем бляшки в неинфарктотетственной артерии снизился на 16,9 ± 13,9 и 18,1 ± 14,2% соответственно (p = 0,5) [28].

Любопытно, что при более длительном наблюдении (3 года) 238 пациентов, завершивших участие в исследовании JAPAN-ACS, оказалось, что значимыми предикторами более благоприятного прогноза были показатели обратного сосудистого ремоделирования и исходный уровень

ЛПНП, а не выраженность регрессии АСБ, достигнутой за время участия в основном исследовании под влиянием высокоинтенсивной терапии статинами [29].

В проспективном открытом многоцентровом исследовании TRUTH 164 пациента со стабильной и нестабильной стенокардией были рандомизированы в группы приема питавастатина (4 мг/сут) и правастатина (20 мг/сут). Через 8 мес уровень ЛПНП был статистически ниже в группе питавастатина (74 и 95 мг/дл соответственно; $p < 0,0001$). При повторном проведении ВГ-ВСУЗИ ($n = 119$) эффекты препаратов оказались сопоставимыми: изменения объема бляшек в группах не имели статистически значимых различий, ИФЖО снизился с 1,09 до 0,81 мм³/мм ($p = 0,001$) и с 1,05 до 0,83 мм³/мм ($p = 0,0008$) соответственно, а содержание кальция увеличилось с 0,42 до 0,55 мм³/мм ($p < 0,0001$) и с 0,44 до 0,55 мм³/мм ($p = 0,005$) соответственно [30, 31].

Эффекты 10-месячной терапии 4 статинами (аторвастатин 20 мг/сут, питавастатин 4 мг/сут, правастатин 10 мг/сут и флувастатин 30 мг/сут) изучались в исследовании YOKONAMA-ACS у 118 пациентов, перенесших ОКС. Уровень ЛПНП снизился в группах на 48 ± 14 , 43 ± 13 , 28 ± 19 и $24 \pm 24\%$ соответственно ($p < 0,001$). Данные ВСУЗИ для сопоставления изменений АСБ оказались доступны для 102 пациентов. Объем бляшки изменился в группах на $-11,1 \pm 12,8$; $-8,1 \pm 16,9$; $0,4 \pm 16,0$ и $3,1 \pm 20,0\%$ соответственно ($p = 0,007$) [32]. Надо отметить, что доза флувастатина, применявшаяся в этом исследовании, довольно низкая. Использование более высоких доз этого препарата (60 мг/сут) было связано со статистически значимым снижением объема АСБ [33].

Ангиоскопия позволяет оценить липидное ядро АСБ [34, 35]. Этот метод визуализации использовался в исследовании TOGETHER для оценки эффективности 52-недельной терапии питавастатином в отношении коронарных АСБ с большим липидным ядром (≥ 2 по шкале желтого) [36]. За 52 нед лечения этот показатель снизился с 2,9 до 2,6 ($p < 0,04$), а выраженность его снижения коррелировала с исходным значением показателя. Таким образом, питавастатин стабилизировал АСБ, уменьшая вероятность ее разрыва за счет снижения соотношения объема ядра и толщины фиброзной покрышки [37].

Всестороннее изучение изменений АСБ под влиянием питавастатина осуществлялось с одновременным проведением коронароангиографии, ОККТ, ВСУЗИ и ОР-ВСУЗИ при выполнении планового ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС [38]. В дальнейшем 26 пациентов получали питавастатин 4 мг/сут, а 16 пациентов только соблюдали диету. Через 9 мес было проведено повторное обследование в том же объеме. В группе питавастатина объем бляшки и индекс липидного объема статистически значимо снизились (на 6,5% ($p = 0,03$) и на 6,7% ($p = 0,02$) соответственно), а тол-

щина фиброзной покрышки увеличилась на 35% ($p = 0,001$), чего не наблюдалось в контрольной группе.

Данные этих исследований демонстрируют возможности питавастатина (в дозе 2–4 мг/сут) в снижении частоты MACE при первичной и вторичной профилактике за счет уменьшения прогрессирования АСБ и стабилизации угрожаемых бляшек [5, 6, 8–10].

Влияние питавастатина на атеросклероз некоронарных артерий

Благоприятные эффекты питавастатина наблюдались и у пациентов с некоронарной локализацией АСБ. В частности, у 80 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и атеросклерозом артерий нижних конечностей сопоставлялись эффекты питавастатина 2 мг/сут и аторвастатина 10 мг/сут. За 48 нед лечения общая площадь бляшек в бедренной артерии снизилась на $17,8 \pm 21,3$ и $14,3 \pm 16,3\%$ соответственно. Сопоставимой оказалась и выраженность снижения уровня ЛПНП (на $44,0 \pm 18,0$ и $40,3 \pm 18,2\%$ соответственно) и триглицеридов (на $17,6 \pm 20,0$ и $16,2 \pm 17,0\%$ соответственно). При этом уровень ЛПВП в группе питавастатина повысился более значительно, чем в группе аторвастатина (на $12,9 \pm 10,3$ и $7,2 \pm 11,7\%$ соответственно; $p < 0,05$). Показатели метаболизма углеводов также были сопоставимы в группах [39].

Интересные данные получены при сравнении различных стратегий назначения питавастатина у пациентов с атеросклерозом сонных артерий с высоким риском необходимости каротидной эндартерэктомии (симптоматический стеноз от 50% просвета и бессимптомный – от 80%). В многоцентровом исследовании EPOCH-CAS пациенты, не получавшие ранее статины, были разделены на 2 группы: группу с уровнем ЛПНП ≥ 120 мг/дл ($n = 31$), в которой был назначен питавастатин в дозе 4 мг/сут, и группу с уровнем ЛПНП < 120 мг/дл ($n = 30$), в которой статины не назначались. Через 4 нед пациентам было проведено стентирование сонных артерий. Вероятность развития нового ипсилатерального ишемического повреждения оценивалась через 72 ч после вмешательства с помощью диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии. Кроме того, в течение 30 дней отслеживалось развитие инсульта, транзиторной ишемической атаки или смерти. Частота нового ипсилатерального ишемического повреждения в группах составила 25,8 и 53,3% соответственно ($p = 0,028$), а цереброваскулярных событий – 0 и 10,0% соответственно ($p = 0,071$). Многовариантный анализ показал, что лечение питавастатином оказалось независимым статистически значимым фактором, снижающим вероятность ишемических осложнений проведенного вмешательства [40].

Питавастатин как база для комбинированной гиполипидемической терапии

Современные клинические рекомендации постулируют более быстрый переход к комбинированной гиполипиде-

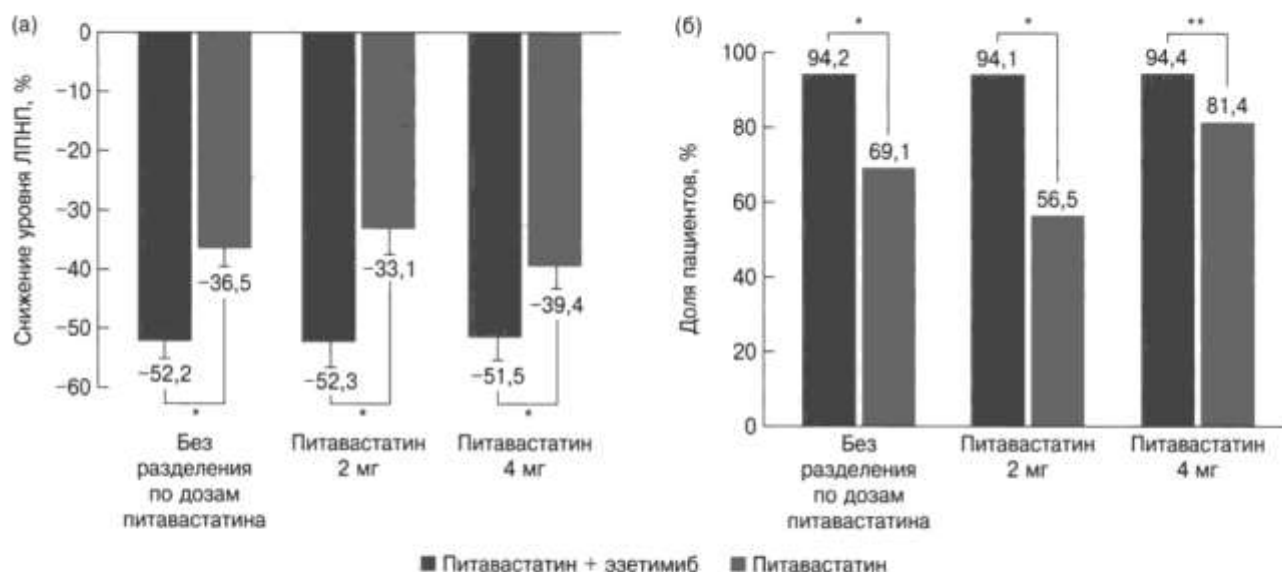


Рис. 3. Снижение уровня ЛПНП от исходного (а) и доля пациентов, достигших целевого уровня ЛПНП к 8-й неделе лечения (б). * $p < 0,001$. ** $p = 0,02$.

мической терапии для достижения целевых показателей липидного профиля, что улучшает прогноз пациентов. Питаваастатин в целом ряде исследований зарекомендовал себя в качестве эффективной и безопасной основы для добавления следующих компонентов лечения.

Так, в двойном слепом многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы, проведенном в Корее, сравнивали эффективность и безопасность 4 режимов лечения у пациентов с первичной гиперхолестеринемией: монотерапии питаваастатином в дозах 2 и 4 мг/сут ($n = 69$ и $n = 70$ соответственно), а также сочетания этих доз с зетимибом 10 мг/сут ($n = 70$ и $n = 72$ соответственно). В первые 4 нед скринингового периода пациентам проводилась модификация образа жизни, затем назначали плацебо в течение 4 нед, после чего в течение 8 нед использовали гиполипидемические препараты.

Добавление зетимиба значительно усиливало гиполипидемическое действие питаваастатина. Изолированное применение питаваастатина в дозе 2 мг/сут позволило достичь целевых уровней ЛПНП у 56,5% пациентов, в дозе 4 мг/сут – у 81,4%, в то время как у больных, получавших комбинированную терапию, этот показатель был выше 94% независимо от дозы питаваастатина (рис. 3). В сравниваемых группах частота побочных эффектов, в том числе серьезных, была сопоставимо низкой [41].

Эти результаты соответствуют данным исследования, в котором сравнивались эффективность и безопасность питаваастатина 2 мг/сут, зетимиба 10 мг/сут, а также их сочетания в виде фиксированной комбинации (ФК) у 388 пациентов с гиперхолестеринемией или дислипидемией. За 12 нед лечения уровень ЛПНП снизился на 11,4; 12,4 и 14,9% соответственно ($p < 0,01$ при сравнении 2 вариантов монотерапии и ФК). Более выраженным этот эффект был у

пациентов старше 65 лет, что, вероятно, подчеркивает важность улучшения приверженности лечению за счет использования ФК у пожилых пациентов. Применение ФК также позволило достичь целевых уровней ЛПНП у статистически значимо большего количества пациентов. Кроме того, отмечено статистически значимо более выраженное снижение уровней общего ХС, не-ЛПВП и аполипопротеина В у пациентов, получавших ФК питаваастатина и зетимиба. Переносимость 3 режимов лечения была сопоставимой [42]. Результаты еще одного исследования со схожим дизайном и размером выборки привели к таким же выводам [43].

В проспективном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании HJ-PROPER сопоставляли эффекты монотерапии питаваастатином (с целью достижения уровня ЛПНП 2,3–2,6 ммоль/л) и терапии его комбинацией с зетимибом (целевой уровень ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л) у 1734 японских пациентов с дислипидемией, перенесших ОКС. В течение 3,86 года отслеживалась частота событий ПКТ (смерть по любой причине, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, нестабильная стенокардия и коронарная реваскуляризация в связи с ишемией). Несмотря на большую выраженность снижения уровня ЛПНП в группе комбинированной терапии (в соответствии с заявленными целями), частота событий ПКТ оказалась сопоставимой (36,9 и 32,8% соответственно; $p = 0,152$). При этом у пациентов с исходно повышенным уровнем ситостерола, свидетельствовавшем о повышенном всасывании ХС, была отмечена статистически значимо меньшая вероятность этих событий при комбинированном лечении, чем при монотерапии. Переносимость двух терапевтических стратегий также была сопоставимой, включая частоту повышения уровня трансаминаз, побочных реакций со стороны желчного пузыря, мышц, онкологических заболеваний. Частота

отмены монотерапии питавастатином составила 8,5%, а комбинированного лечения – 6,4% [44].

Установлено, что терапия статинами, в том числе питавастатином, снижая уровень ЛПНП, повышает уровень PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9), что обосновывает рациональность комбинированной терапии с добавлением к статинам ее ингибиторов [45, 46].

Так, у 102 пациентов, перенесших ЧКВ в связи с ИМ и получавших монотерапию питавастатином 2 мг/сут или терапию его сочетанием с эзетимибом, раннее назначение подкожных инъекций эволокумаба 140 мг спустя 1 сут и 2 нед после первичного вмешательства статистически значимо снижало уровень липопротеина (а). Наибольшая выраженность эффекта отмечалась у пациентов с сахарным диабетом [47].

Разрабатываются и другие возможности комбинирования питавастатина с новыми группами лекарств. На животной модели продемонстрировано положительное влияние комбинации питавастатина с пемафибратом, новым модулятором α -рецептора, активируемого селективным пролифератором пероксисом, на показатели липидного спектра и эндотелиальной функции [48].

Потенциальный фармакологический механизм изменений коронарных АСБ под влиянием статинов

Благоприятные эффекты статинов в первичной и вторичной профилактике хорошо известны, однако механизм замедления прогрессирования коронарного атеросклероза за счет модификации компонентов АСБ до конца не ясен [13, 14]. При этом получены доказательства того, что пациенты, принимавшие статины до проведения ЧКВ в связи с ОКС, имеют более благоприятный прогноз [49–51]. Кроме того, отмечено, что предшествующий ЧКВ прием статинов снижает вероятность перипроцедурных осложнений и МАСЕ как у пациентов с ОКС, так и при стабильной ИБС [1, 14, 52–54]. Эти протективные эффекты, вероятно, связаны не только со снижением уровня липидов, поскольку продемонстрированы в том числе для пациентов, не получавших статины ранее. Не менее важное значение имеют 2 других эффекта – быстрое увеличение толщины фиброзной покрышки АСБ и уменьшение объема коронарных бляшек [13, 50, 55].

Ранние эффекты питавастатина в отношении компонентов атеромы оценивались в проспективном рандомизированном активно контролируемом одноцентровом исследовании ESCORT [56]. В него было включено 53 пациента с ОКС, не получавших ранее статины. Пациенты были рандомизированы в группы немедленного и отсроченного (на 3 нед) назначения питавастатина 4 мг/сут; ОККТ проводили при исходном ЧКВ, а также через 3 и 36 нед. Через 3 нед толщина фиброзной покрышки в первой группе увеличилась на 20 мкм ($p = 0,017$), а во второй – уменьшилась на 6 мкм ($p = 0,02$). Липидный объем бляшки в обеих группах

к 3-й неделе не изменился. Через 36 нед увеличение толщины фиброзной покрышки и снижение липидного объема АСБ оказались сопоставимыми в обеих группах.

Потенциальным фармакологическим механизмом раннего влияния статинов на стабильность бляшек помимо собственно липидснижающего действия считаются их так называемые "плейотропные эффекты", в том числе анти-тромботические и противовоспалительные [57, 58].

Установлено, что питавастатин улучшает эндотелиальную функцию, снижает уровень маркеров активации тромбоцитов, уменьшает оксидативный стресс и модулирует сосудистый компонент воспаления [17, 59]. Эти эффекты были продемонстрированы *in vitro*, на животных моделях и у пациентов с атеросклерозом [60–62].

Адекватная доза питавастатина

Хотя в большинстве исследований питавастатина его хороший протективный эффект в отношении сердечно-сосудистых событий отмечен для высокой дозы (4 мг/сут), в исследовании LAMIS II, включавшем 1101 пациента с ОКС, существенных различий при применении питавастатина в дозах 2 и 4 мг/сут выявлено не было [63]. Первичной конечной точкой эффективности в этом исследовании считали комбинацию смерти по кардиальным причинам, нефатального ИМ, реваскуляризации инфарктсвязанной артерии, госпитализации в связи с нестабильной стенокардией, сердечной недостаточности и аритмических событий; вторичной – сочетание реваскуляризации инфарктсвязанной артерии и МАСЕ. За 1 год наблюдения в группах, получавших питавастатин в дозах 2 или 4 мг/сут, частота событий ПКТ составила 9,1 и 9,1% соответственно, а событий вторичной конечной точки – 9,5 и 9,8% соответственно, что подтвердило данные ранее проведенных исследований LAMIS, TOGETHER и TOHO-LIP [17, 23, 24, 36]. Тем не менее, поскольку липидснижающие эффекты питавастатина дозозависимы, доза 4 мг/сут более адекватна в ситуации вторичной профилактики, что подтверждается данными исследований REAL-CAD и ESCORT [22, 56, 64, 65].

Переносимость питавастатина

Хорошие показатели безопасности питавастатина отмечены во всех процитированных выше исследованиях. В одном из наиболее крупных ($n = 20278$) и длительных (104 нед наблюдения) исследований питавастатина LIVES побочные эффекты были зарегистрированы только у 10,4% пациентов. Среди них наиболее часто встречались лабораторные отклонения – повышение уровня креатинфосфокиназы (2,7%), аланинаминотрансферазы (1,8%) и аспартатаминотрансферазы (1,5%), в то время как миалгии наблюдались только у 1,1% пациентов. В большинстве случаев выраженность побочных реакций была легкой. Тяжелые побочные эффекты, требовавшие госпитализации, развились лишь у 0,01% пациентов. Прекратили лечение из-за побочных эффектов 7,4% пациентов [66, 67].

Кроме того, при приеме питавастатина существует достаточно мало ограничений, накладываемых потенциальным лекарственным взаимодействием [68].

Соотношение цены и эффективности

В нескольких исследованиях подтверждается хорошее соотношение цены и эффективности питавастатина. В частности, в корейской популяции на основании цены дозы препарата, необходимой для достижения одинакового снижения уровня ЛПНП, было продемонстрировано превосходство питавастатина над правастатином, аторвастатином и симвастатином [69]. Еще в одном исследовании, включавшем 100 пациентов, за 8 нед лечения каждый процент снижения уровня ЛПНП обходился дешевле при применении питавастатина в дозе 1 мг/сут в сравнении с аторвастатином 10 мг/сут (0,77 и 1,56 долл. США в месяц соответственно) [70].

Заключение

Представленный обзор исследований, проведенных с питавастатином, описывает обширную доказательную базу, подтверждающую способность препарата снижать вероятность сердечно-сосудистых событий в условиях как первичной, так и вторичной профилактики, как у пациентов с ОКС, так и при стабильной ИБС и некоронарной локализации АСБ. С помощью высокотехнологических методов глубоко изучены механизмы влияния питавастатина на различные характеристики атеромы, опосредующие благоприятный прогностический эффект препарата. Раннее начало терапии питавастатином у пациентов с ОКС способствует увеличению толщины фиброзной покрышки АСБ и снижению объема липидного ядра, что подчеркивает необходимость ее назначения до проведения ЧКВ для снижения вероятности МАСЕ, в том числе перипроцедурных. Вероятно, это связано не только с непосредственным липид-снижающим действием препарата, но и с наличием у него плейотропных эффектов. В целом эффективность питавастатина сопоставима или выше, чем других статинов. В европейских и российских рекомендациях по нарушениям липидного обмена питавастатин (наряду с розувастатином и аторвастатином) рассматривается в качестве препарата выбора для проведения кардиоваскулярной профилактики у пациентов с дислипидемией, отмечается отсутствие у него значимых метаболических и лекарственных взаимодействий [1, 21]. Немаловажны и данные о благоприятном соотношении цены и эффективности питавастатина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badier L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemia: lipids modifica-

- tion to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2019 Aug;2019(00):1-78.
2. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016 Sep;316(12):1289-97.
3. Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clinical Science (London, England: 1979)* 2018 Jun;132(12):1243-52.
4. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, Daemen MJ, Demer LL, Hegele RA, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Watts GF, Bruckert E, Fazio S, Ference BA, Graham I, Horton JD, Landmesser U, Laufs U, Masana L, Pasterkamp G, Raal FJ, Ray KK, Schunkert H, Taskinen MR, van de Sluis B, Wiklund O, Tokgozoglu L, Catapano AL, Ginsberg HN. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal* 2020 Jun;41(24):2313-30.
5. Vergallo R, Porto I, D'Amario D, Annibali G, Galli M, Benenati S, Bendant F, Migliaro S, Fracassi F, Aurigemma C, Leone AM, Buffon A, Burzotta F, Trani C, Niccoli G, Liuzzo G, Prati F, Fuster V, Jang IK, Crea F. Coronary atherosclerotic phenotype and plaque healing in patients with recurrent acute coronary syndromes compared with patients with long-term clinical stability. An *in vivo* optical coherence tomography study. *JAMA Cardiology* 2019 Apr;4(4):321-9.
6. Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, Emami H, Puchner SB, Lu MT, Meyersohn NM, Ivanov AV, Adami EC, Patel MR, Mark DB, Udelson JE, Lee KL, Douglas PS, Hoffmann U. Use of high-risk coronary atherosclerotic plaque detection for risk stratification of patients with stable chest pain: a secondary analysis of the PROMISE randomized clinical trial. *JAMA Cardiology* 2018 Feb;3(2):144-52.
7. Iannaccone M, Quadri G, Taha S, D'Ascenzo F, Montefusco A, Omede P, Jang IK, Niccoli G, Souteyrand G, Yundai C, Toutouzas K, Benedetto S, Barbero U, Annone U, Lonni E, Imori Y, Biondi-Zoccai G, Templin C, Moretti C, Luscher TF, Gaita F. Prevalence and predictors of culprit plaque rupture at OCT in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging* 2016 Oct;17(10):1128-37.
8. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2011 Jan;364(3):226-35.
9. Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, Shapiro LM, McNab D, Denstem CG, Schofield PM, Braganza D, Clarke SC, Ray KK, West NE, Bennett MR. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in vulnerable atherosclerosis) study. *JACC. Cardiovascular Imaging* 2011 Aug;4(8):894-901.
10. Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP, Kardys I, Heo JH, Akkerhuis KM, Oemrawsingh RM, van Domburg RT, Ligthart J, Witberg KT, Regar E, Serruys PW, van Geuns RJ, Boersma E. *In vivo* detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *European Heart Journal* 2014 Mar;35(10):639-47.
11. Guedeney P, Claessen BE, Kalkman DN, Aquino M, Sorrentino S, Giustino G, Farhan S, Vogel B, Sartori S, Montalescot G, Sweeny J, Kovacic JC, Krishnan P, Barman N, Dangas G, Kini A, Baber U, Sharma S, Mehran R. Residual inflammatory risk in patients with low LDL cholesterol levels undergoing percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2019 May;73(19):2401-9.
12. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Hannan EL. Outcomes with complete versus incomplete revascularization in patients with multivessel coronary disease undergoing percutaneous coronary in-

- intervention with everolimus eluting stents. The American Journal of Cardiology 2020 Feb;125(3):362-9.
13. Ozaki Y, Garcia-Garcia HM, Solomon S, Beyene SS, Hideo-Kajita A, Kuku KO, Kolm P, Waksman R. Effect of statin therapy on fibrous cap thickness in coronary plaque on optical coherence tomography – review and meta-analysis. Circulation Journal 2019 Jun;83(7):1480-8.
14. Xiao Y, He S, Zhang Z, Feng H, Cui S, Wu J. Effect of high-dose statin pretreatment for myocardial perfusion in patients receiving percutaneous coronary intervention (PCI): a meta-analysis of 15 randomized studies. Medical Science Monitor 2018 Dec;24:9166-76.
15. Fici F, Faikoglu G, Tarim BA, Robles NR, Tsioufis K, Grassi G, Gungor B. Pitavastatin: coronary atherosclerotic plaques changes and cardiovascular prevention. High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention 2022 Mar;29(2):137-44.
16. Saito Y. Treatment options for hypercholesterolemia and combined dyslipidemia: focus on pitavastatin. Clinical Medicine Insights. Therapeutics 2011 Dec;3(3):517-25.
17. Moroi M, Nagayama D, Hara F, Saiki A, Shimizu K, Takahashi M, Sato N, Shiba T, Sugimoto H, Fujioka T, Chiba T, Nishizawa K, Usui S, Iwasaki Y, Tatsuno I, Sugi K, Yamasaki J, Yamamura S, Shirai K. Outcome of pitavastatin versus atorvastatin therapy in patients with hypercholesterolemia at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease. International Journal of Cardiology 2020 Apr;305:139-46.
18. Chan P, Shao L, Tomlinson B, Zhang Y, Liu ZM. An evaluation of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2019 Jan;20(1):103-13.
19. Adams SP, Alaeiikhchi N, Wright JM. Pitavastatin for lowering lipids. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2020 Jun;6(6):CD012735.
20. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019 Sep;140(11):e563-95.
21. Министерство здравоохранения; Общероссийская общественная организация "Российское кардиологическое общество"; Автономная некоммерческая организация "Национальное общество по изучению атеросклероза"; Российская ассоциация эндокринологов; Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР); Общероссийская общественная организация "Российское научное медицинское общество терапевтов"; Евразийская ассоциация кардиологов; Евразийское общество терапевтов; Общероссийская общественная организация "Российская ассоциация геронтологов и гериатров". Клинические рекомендации. Нарушения липидного обмена. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E78.0, E78.1, E78.2, E78.3, E78.4. Год утверждения (частота пересмотра): 2023. Возрастная категория: взрослые. Пересмотр не позднее: 2025. М., 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/752_1 Ссылка активна на 25.07.2023.
22. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, Ogawa T, Ozaki Y, Sakuma I, Nakagawa Y, Hibi K, Hiro T, Fukumoto Y, Hokimoto S, Miyauchi K, Yamazaki T, Ito H, Otsuji Y, Kimura K, Takahashi J, Hirayama A, Yokoi H, Kitagawa K, Urabe T, Okada Y, Terayama Y, Toyoda K, Nagao T, Matsumoto M, Ohashi Y, Kaneko T, Fujita R, Ohtsu H, Ogawa H, Daida H, Shimokawa H, Saito Y, Kimura T, Inoue T, Matsuzaki M, Nagai R. High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. Circulation 2018 May;137(19):1997-2009.
23. Maruyama T, Takada M, Nishibori Y, Fujita K, Miki K, Masuda S, Horimatsu T, Hasuike T. Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins. The CIRCLE study. Circulation Journal 2011 Jun;75(8):1951-9.
24. Suh SY, Rha SW, Ahn TH, Shin EK, Choi CU, Oh DJ, Bae JH, Hur SH, Yun KH, Oh SK, Kim JH, Kim SW, Chae IH, Kim KS, Hong YJ, Jeong MH; LAMIS Investigators. Long-term safety and efficacy of pitavastatin in patients with acute myocardial infarction (from the Livalo Acute Myocardial Infarction Study [LAMIS]). The American Journal of Cardiology 2011 Dec;108(11):1530-5.
25. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Алексеева И.А. Питавастатин (ливазо) в лечении дислипидемии в рутинной клинической практике. Российская программа "ЛИДЕР". Атеросклероз и дислипидемии 2020;40:5-14.
26. Takashima H, Ozaki Y, Yasukawa T, Waseda K, Asai K, Wakita Y, Kuroda Y, Kosaka T, Kuhara Y, Ito T. Impact of lipid-lowering therapy with pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on regression of coronary atherosclerotic plaque. Circulation Journal 2007 Nov;71(11):1678-84.
27. Toi T, Taguchi I, Yoneda S, Kageyama M, Kikuchi A, Tokura M, Kanaya T, Abe S, Matsuda R, Kaneko N. Early effect of lipid-lowering therapy with pitavastatin on regression of coronary atherosclerotic plaque. Comparison with atorvastatin. Circulation Journal 2009 Aug;73(8):1466-72.
28. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). Journal of the American College of Cardiology 2009 Jul;54(4):293-302.
29. Miyauchi K, Daida H, Morimoto T, Hiro T, Kimura T, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kadota K, Kimura K, Hirayama A, Kimura K, Hasegawa Y, Uchiyama S, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators. Reverse vessel remodeling but not coronary plaque regression could predict future cardiovascular events in ACS patients with intensive statin therapy – the extended JAPAN-ACS study. Circulation Journal 2012;76(4):825-32.
30. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Umezawa S, Kunishima T, Sato A, Miyake S, Takeyama Y, Morino Y, Yamauchi T, Muramatsu T, Hibi K, Sozu T, Terashima M, Michishita I. Statin treatment for coronary artery plaque composition based on intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. American Heart Journal 2012 Feb;163(2):191-9.e1.
31. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Fukui K, Umezawa S, Onishi Y, Kunishima T, Sato A, Nozato T, Miyake S, Takeyama Y, Morino Y, Yamauchi T, Muramatsu T, Hibi K, Terashima M, Michishita I. Comparison of the effects of pitavastatin versus pravastatin on coronary artery plaque phenotype assessed by tissue characterization using serial virtual histology intravascular ultrasound. Heart and Vessels 2015 Jan;30(1):36-44.
32. Matsushita K, Hibi K, Komura N, Akiyama E, Maejima N, Iwahashi N, Tsukahara K, Kosuge M, Ebina T, Sumita S, Umemura S, Kimura K. Effects of 4 statins on regression of coronary plaque in acute coronary syndrome. Circulation Journal 2016 Jun;80(7):1634-43.
33. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Tanaka N, Kimura M, Ehara M, Kinoshita Y, Matsubara T, Matsuo H, Asakura K, Asakura Y, Terashima M, Takayama T, Honye J, Hirayama A, Saito S, Suzuki T. Effect of fluvastatin on progression of coronary atherosclerotic plaque evaluated by virtual histology intravascular ultrasound. JACC. Cardiovascular Intervention 2009 Jul;2(7):689-96.
34. Ueda Y, Ohtani T, Shimizu M, Hirayama A, Kodama K. Assessment of plaque vulnerability by angiographic classification of plaque color. American Heart Journal 2004 Aug;148(2):333-5.
35. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasternak G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS,

- Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Reikher MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. Part I. Circulation 2003 Oct;108(14):1664-72.
36. Kodama K, Komatsu S, Ueda Y, Takayama T, Yajima J, Nanto S, Matsuoka H, Saito S, Hirayama A. Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angiography and intravascular ultrasound: the TOGETHER trial. Circulation Journal 2010 Sep;74(9):1922-8.
37. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tanaka A, Nakamura N, Mizukoshi M, Tomobuchi Y, Akasaka T. Implication of plaque color classification for assessing plaque vulnerability: a coronary angiography and optical coherence tomography investigation. JACC: Cardiovascular Intervention 2008 Feb;1(1):74-80.
38. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, Okumura M, Naruse H, Kan S, Ishikawa M, Kawai T, Ohta M, Kawai H, Hashimoto T, Takagi Y, Ishii J, Serruys PW, Narula J. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. JACC: Cardiovascular Imaging 2012 Feb;5(2):169-77.
39. Zhou X, Wu L, Chen Y, Xiao H, Huang X, Li Y, Xiao H, Cao X. Forty-eight weeks of statin therapy for type 2 diabetes mellitus patients with lower extremity atherosclerotic disease: comparison of the effects of pitavastatin and atorvastatin on lower femoral total plaque areas. Journal of Diabetes Investigation 2021 Jul;12(7):1278-86.
40. Takayama K, Taki W, Torna N, Nakahara I, Maeda M, Tanemura H, Kuroiwa T, Imai K, Sakamoto M, Nakagawa I, Masuo O, Myouchin K, Wada T, Suzuki H. Effect of pitavastatin on preventing ischemic complications with carotid artery stenting: a multicenter prospective study – EPOCH-CAS study. Cardiovascular and Interventional Radiology 2014 Dec;37(6):1436-43.
41. Jeong HS, Hong SJ, Cho JM, Han KH, Cha DH, Jo SH, Kang HJ, Choi SY, Choi CU, Cho EJ, Jeong YH, Gwon HC, Kim BK, Lee SY, Kim SH, Ahn JC, Hong YJ, Kim WS, Woo SI, Park TH, Han KR. A multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, factorial design, phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of combination therapy of pitavastatin and ezetimibe versus monotherapy of pitavastatin in patients with primary hypercholesterolemia. Clinical Therapeutics 2022 Oct;44(10):1310-25.
42. Chou MT, McGirr A, Jong GP, Chao TH, Lee IT, Huang CY, Chen CP, Hsieh CH, Lu CH, Sheu WH. Effect of IPC111, a fixed-dose combination of pitavastatin and ezetimibe, versus pitavastatin or ezetimibe monotherapy on lipid profiles in patients with hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia: a randomized, double-blind, multicenter, phase III study. Clinical Therapeutics 2022 Oct;44(10):1272-81.
43. Tsujita K, Yokote K, Ako J, Tanigawa R, Tajima S, Suganami H; K-Clinical Study Group. Efficacy and safety of pitavastatin/ezetimibe fixed-dose combination vs. pitavastatin: phase III, double-blind, randomized controlled trial. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2023 Mar 11. doi: 10.5551/jat.64006. Online ahead of print.
44. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, Arashi H, Yamaguchi J, Nakao K, Tobaru T, Tanaka H, Oka T, Endoh Y, Saito K, Uchida T, Matsui K, Ogawa H. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. European Heart Journal 2017 Aug;38(29):2264-76.
45. Nozue T, Hattori H, Ishihara M, Iwasaki T, Hirano T, Kawashiri MA, Yamagishi M, Michishita I. Comparison of effects of pitavastatin versus pravastatin on serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels in statin-naïve patients with coronary artery disease. The American Journal of Cardiology 2013 May;111(10):1415-9.
46. Nozue T, Hattori H, Ogawa K, Kujirakawa T, Iwasaki T, Michishita I. Effects of statin therapy on plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and sortilin levels in statin-naïve patients with coronary artery disease. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2016 Jul;23(7):848-56.
47. Okada T, Miyoshi T, Doi M, Nosaka K, Tsushima R, Ugawa S, Takagi W, Sogo M, Takahashi M, Ito H. Effect of early initiation of evolocumab on lipoprotein(a) in patients with acute myocardial infarction: sub-analysis of a randomized controlled trial. Journal of Cardiovascular Development and Disease 2022 May;9(5):153.
48. Yoshida M, Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, Kondo M, Akazawa K, Kimura T, Ohtsuka H, Ohno Y, Miura D, Ito H. Combination therapy with pemafibrate (K-877) and pitavastatin improves vascular endothelial dysfunction in dahl/salt-sensitive rats fed a high-salt and high-fat diet. Cardiovascular Diabetology 2020 Sep;19(1):149.
49. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, Gorny B, Wirianta J, Kubica J, Kelm M, de Boer MJ, Suryapranata H. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. The American Journal of Cardiology 2014 May;113(10):1753-64.
50. Gili S, Iannaccone M, Colombo F, Montefusco A, Amabile N, Calcagno S, Capodanno D, Scalone G, Rognoni A, Omedè P, Ugo F, Cavallo E, Mancone M, Mangiameli A, Boccuzzi G, Hansen J, Motreff P, Toutouzas K, Garbo R, Sardella G, Tamburino C, D'Amico M, Moretti C, Templin C, Gaita F, Souteyrand G, Niccoli G, D'Ascenzo F. Effects of statins on plaque rupture assessed by optical coherence tomography in patients presenting with acute coronary syndromes: insights from the optical coherence tomography (OCT)-FORMIDABLE registry. European Heart Journal. Cardiovascular Imaging 2018 May;19(5):524-31.
51. Vervueren PL, Eibaz M, Dallongeville J, Arveiler D, Ruidavets JB, Montaye M, Wagner A, Amouyel P, Haas B, Bongard V, Ferrières J. Relationships between chronic use of statin therapy, presentation of acute coronary syndromes and one-year mortality after an incident acute coronary event. International Journal of Cardiology 2013 Feb;163(1):102-4.
52. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Plebani M, Olivari Z, Rubartelli P, Battaglia S, Niccoli L, Steffenino G, Ardissino D; Italian 'Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology' and 'Society for Invasive Cardiology-GISE' Investigators. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary interventions: results of the CK-MB and PCI study. European Heart Journal 2005 Aug;26(15):1494-8.
53. Soud M, Ho G, Kuku KO, Hideo-Kajita A, Waksman R, Garcia-Garcia HM. Impact of statins preloading before PCI on periprocedural myocardial infarction among stable angina pectoris patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiovascular Revascularization Medicine 2018 Dec;19(8):971-5.
54. Zhai C, Cong H, Liu Y, Zhang Y, Liu X, Zhang H, Ren Z. Effect of high-dose statin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: grading the evidence through a cumulative meta-analysis. Clinical Cardiology 2015 Nov;38(11):668-78.
55. Hou J, Xing L, Jia H, Vergallo R, Soeda T, Minami Y, Hu S, Yang S, Zhang S, Lee H, Yu B, Jang IK. Comparison of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on fibrous cap and atheroma volume of coronary lipid-rich plaque using serial optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging. The American Journal of Cardiology 2016 Mar;117(5):800-6.
56. Nishiguchi T, Kubo T, Tanimoto T, Ino Y, Matsuo Y, Yamano T, Terada K, Emori H, Katayama Y, Taruya A, Ozaki Y, Shiono Y, Shimamura K, Kameyama T, Kitabata H, Yamaguchi T, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T. Effect of early pitavastatin therapy on coronary fibrous-cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome. The ESCORT study. JACC Cardiovascular Imaging 2018 Jun;11(6):829-38.
57. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. Circulation Research 2017 Jan;120(1):229-43.

58. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez L, Farmaki P, Troupis T. The anti-inflammatory effects of statins on coronary artery disease: an updated review of the literature. *Current Cardiology Reviews* 2017;13:209-16.
59. Davignon J. Pleiotropic effects of pitavastatin. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2011 Apr;73(4):518-35.
60. Chen LW, Lin CS, Tsai MC, Shih SF, Lim ZW, Chen SJ, Tsui PF, Ho LJ, Lai JH, Liou JT. Pitavastatin exerts potent anti-inflammatory and immunomodulatory effects via the suppression of AP-1 signal transduction in human T cells. *International Journal of Molecular Sciences* 2019 Jul;20(14):2-15.
61. Qadir F, Alam SM, Siddiqi AQ, Kamran A. Pitavastatin is a potent anti-inflammatory agent in the rat paw model of acute inflammation. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2014 Nov;27(6 Spec No):2169-75.
62. Watanabe T, Kawasaki M, Tanaka R, Ono K, Kako N, Saeki M, Onishi N, Nagaya M, Sato N, Miwa H, Arai M, Noda T, Watanabe S, Minatoguchi S. Anti-inflammatory and morphologic effects of pitavastatin on carotid arteries and thoracic aorta evaluated by integrated backscatter trans-esophageal ultrasound and PET/CT: a prospective randomized comparative study with pravastatin (EPICENTRE study). *Cardiovascular Ultrasound* 2015 Apr;13:17.
63. Hong YJ, Jeong MH, Bae JH, Oh SK, Rha SW, Hur SH, Lee SY, Kim SW, Cha KS, Chae IH, Ahn TH, Kim KS. Efficacy and safety of pitavastatin in patients with acute myocardial infarction: Livalo in Acute Myocardial Infarction Study (LAMIS) II. *Korean Journal of Internal Medicine* 2017 Jul;32(4):656-67.
64. Catapano AL. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clinical Lipidology. Supplements* 2012;7:3-9.
65. Luo Z, Zhang Y, Gu J, Feng P, Wang Y. Pharmacokinetic properties of single and multiple-dose pitavastatin calcium tablets in healthy Chinese volunteers. *Current Therapeutic Research* 2015 Dec;77:52-7.
66. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2010 Apr;11(5):817-28.
67. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES study. *Atherosclerosis Supplements* 2011 Nov;12(3):285-8.
68. Минущкина Л.О., Затеишиков Д.А. Питавастатин: фокус на безопасность и лекарственные взаимодействия. *CardioСоматика* 2021;12(1):48-53.
69. Jeong YJ, Kim H, Baik SJ, Kim TM, Yang SJ, Lee SH, Yim HW, Choi IY, Yoon KH, Kim HS. Analysis and comparison of the cost-effectiveness of statins according to the baseline low-density lipoprotein cholesterol level in Korea. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2017 Jun;42(3):292-300.
70. Sansanayudh N, Wongwiwatthanakut S, Putwai P, Dhumma-Upakorn R. Comparative efficacy and safety of low-dose pitavastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *The Annals of Pharmacotherapy* 2010 Mar;44(3):415-23.

The Role of Pitavastatin in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention: from Optimization of Lipid Profile to Regression of Atheroma

Yu.A. Karpov and A.V. Melekhov

Recent publications considering pitavastatin role in primary and secondary cardiovascular prevention are reviewed. Trials with pitavastatin in patients with stable coronary artery disease, acute coronary syndrome, and non-coronary atherosclerosis are analyzed with special accent on studies with qualitative and quantitative evaluation of atheroma structure with intracoronary visualization. Trials assessing pitavastatin cost-effectiveness are also discussed.

Key words: statins, pitavastatin, primary, secondary cardiovascular prevention, dyslipidemia, coronary artery disease, acute coronary syndrome, low-density lipoprotein, atheroma, intravascular ultrasound.

ДОСТИГАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ,
ОБХОДЯ ПРЕПЯТСТВИЯ



www.livazo.ru

Реклама



РР: ЛП-002855 от 09.02.2015

ЛИВАЗО обеспечивает:

- снижение относительного риска инфаркта миокарда на 43% и смертности от всех причин на 19%¹
- минимальный риск лекарственных взаимодействий²
- низкий риск возникновения НЯ** и СД 2-го типа³⁻⁶

* 4 мг и 2 мг — питавастатин; ** НЯ — нежелательные явления

1. Taduchi et al. Circulation. 2016;137:1997-2009. 2. Catapano AL. Clin Lipidol. 2017;7 (3 Suppl. 1): 3-9. 3. Choi JY et al. Am J Cardiol. 2016;122(6):922-8. 4. Bogoch C. Cicerone AFG. Clin Lipidol. 2012;7(Suppl. 1):11-6. 5. Kawai Y et al. Drug Des Devel Ther. 2011;5:283-97. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РР: ЛП-002855 от 09.02.2015. 7. IQVIA Data: Sep 22 Retail Channel. Средний розничная стоимость. Стоимость для терапии при использовании большой упаковки меньше, чем при использовании стандартной упаковки (упаковка, рассчитанная на 1 месяц приема).

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо

Состав на одну таблетку	1 мг	2 мг	4 мг
Действующие вещества:			
Питавастатин кальция (эквивалентно питавастатину)	1,045 мг (1,000 мг)	2,090 мг (2,000 мг)	4,180 мг (4,000 мг)
Вспомогательные вещества:			
Лактозы моногидрат	63,085 мг	126,170 мг	252,340 мг
Гипропоза низкозамещенная	12,540 мг	25,080 мг	50,160 мг
Гипромеллоза	1,330 мг	2,660 мг	5,320 мг
Магния алюмосиликат	1,600 мг	3,200 мг	6,400 мг
Магния стеарат	0,400 мг	0,800 мг	1,600 мг
Пленочная оболочка:			
Готовый к применению препарат для пленочного покрытия	3,000 мг	5,000 мг	9,000 мг
Состав готового к применению препарата для пленочного покрытия на таблетку:			
Гипромеллоза	1,9800 мг	3,3065 мг	5,9520 мг
Титана диоксид	0,0000 мг	1,3380 мг	2,4090 мг
Триглицерид	0,2000 мг	0,3305 мг	0,5940 мг
Кремния диоксид коллоидный	0,0200 мг	0,0250 мг	0,0450 мг

Показания к применению: препарат Ливазо показан для снижения повышенного общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемию IIa типа по классификации Фредриксона), или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемию IIb типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к питавастатину, вспомогательным веществам препарата и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статины); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или класс С по классификации Чайлд-Пью, заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных трансаминаз в сыворотке крови (3-кратное превышение верхней границы нормы (ВГН)); редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; миопатия, одновременный прием циклоспорина; беременность; период грудного вскармливания; отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста; возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не изучалась). **Применение при беременности:** применение препарата Ливазо при беременности противопоказано. Женщинам детородного возраста при лечении препаратом Ливазо следует использовать надежные методы контрацепции. Так как холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина необходимы для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от лечения препаратом во время беременности. Исследования на животных показали, что питавастатин обладает репродуктивной токсичностью, но без тератогенного потенциала. Если пациентка планирует беременность, следует прекратить лечение как минимум за один месяц до зачатия. При наступлении беременности во время применения препарата Ливазо лечение следует немедленно прекратить. **Применение в период грудного вскармливания:** применение препарата Ливазо в период грудного вскармливания противопоказано. Данные о выделении питавастатина с грудным молоком отсутствуют. При **Условия отпуска:** отпускается по рецепту.

Производитель: Пьер Фабр Медикамент Продакшн, площадка «Профарм», рю дю Лисе, Жьен, 45500, Франция.

Зарегистрировано: МЗ РФ, РР: ЛП-002855 от 09.02.2015.

Более подробные сведения о препарате, показаниях, противопоказаниях, побочных действиях и др. содержатся в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РР: ЛП-002855 от 09.02.2015.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Организация, принимающая претензии:

ООО «Русфико», 123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IAJ
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com

RECORDATI

Рациональная терапия пациентов с ишемической болезнью сердца, что нам даст добавление триметазидина? Все ли возможности в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца мы используем?

Е.А. Рябихин

В последние годы при использовании новой формы триметазидина (ТМЗ) пролонгированного высвобождения были получены впечатляющие данные, подтверждающие его антиишемические эффекты, доказано увеличение приверженности лечению. Показано, что ТМЗ является важным звеном в комбинации с препаратами гемодинамической группы начиная с самых первых этапов лечения больных стабильной стенокардией и на протяжении всего времени терапии, в том числе до и после реваскуляризации миокарда при сохранении стенокардии. В статье представлен обзор последних российских и зарубежных работ по этой теме.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, триметазидин пролонгированного высвобождения.

По данным Росстата, в 2020 г. смертность от сердечно-сосудистых причин составила 640,8 на 100 000 населения, причем 347,3 на 100 000 населения (54,2%) составила смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Учитывая такую высокую смертность, совершенствование лечебно-профилактических мероприятий при ИБС является важнейшей задачей здравоохранения на сегодняшний день.

Ишемическая болезнь сердца – поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям (КА) [2–5]. У большинства пациентов имеются органические изменения КА, в основе которых лежит атеросклероз. Но наряду со снижением проходимости магистральных артерий существует множество других патофизиологических факторов, таких как системное воспаление, тромбоз, эндотелиальная дисфункция, которые усиливают вазоспастические реакции и фиброзные изменения в миокарде. Патогенетические механизмы у большинства больных могут включать одновременно 3 механизма: атеросклеротическую обструкцию КА, микрососудистые нарушения кровоснабжения, патологическую вазоспастическую реакцию КА. Именно поэтому интервенционные методы лечения пациентов со стабильной стенокардией на фоне оптимальной медикаментозной терапии не приводят к уменьшению общей и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с

больными, получающими только консервативную терапию [6–8]. Актуальным для снижения риска преждевременной смерти при стабильной стенокардии является персонализированный подход к лечению больного, включающий воздействие как на гемодинамические, так и на метаболические звенья патогенеза ишемии.

В основе консервативного лечения стабильной ИБС лежат устранение модифицируемых факторов риска и комплексная медикаментозная терапия. Как правило, эти мероприятия проводят неопределенно долго [2–5]. Главной задачей терапии является назначение комбинации препаратов, улучшающих как прогноз, так и качество жизни больных [9]. Основу терапии, влияющей на прогноз, составляют антитромботические, гиполипидемические препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (или блокаторы рецепторов ангиотензина II), β -адреноблокаторы (БАБ), спиронолактон или эплеренон [10].

Антиангинальные средства включают в себя препараты первой и второй линии. К препаратам первой линии относятся БАБ, блокаторы кальциевых каналов (БМКК), нитраты короткого действия, а к препаратам второй линии – ивабрадин, никорандил, ранолазин, пролонгированные нитраты и триметазидин (ТМЗ) [10]. Целью антиангинальной терапии является полное устранение стенокардии или снижение ее выраженности до I функционального класса (ФК) [10]. В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества указано, что при недостаточной эффективности препаратов первой линии к лечению следует добавить один из препаратов второй линии (рис. 1) [10].

Евгений Александрович Рябихин – канд. мед. наук, врач-кардиолог ГБУЗ ЯО «Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн – международный центр по проблемам пожилых людей «Здоровое долголетие».

Контактная информация: ryabiev@yandex.ru

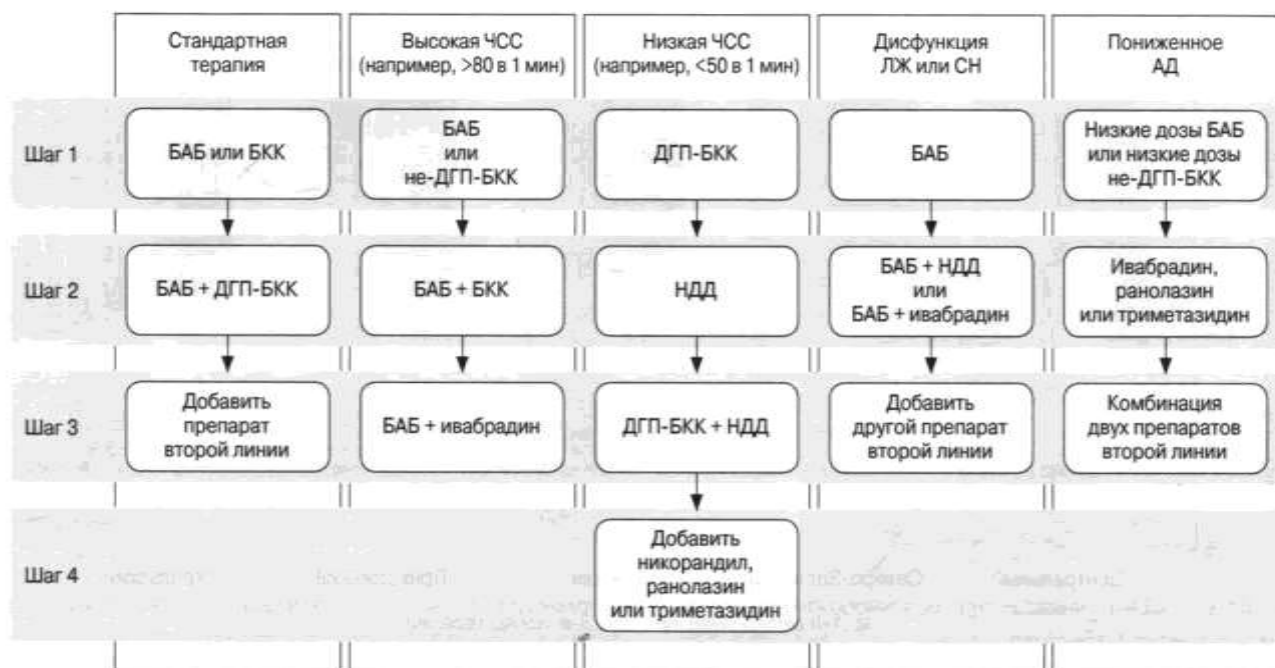


Рис. 1. Терапия ИБС в зависимости от клинической ситуации [10]. АД – артериальное давление, ДГП-БКК – дигидропиридиновые БКК, ЛЖ – левый желудочек, НДД – нитраты длительного действия, не-ДГП-БКК – недигидропиридиновые БКК, СН – сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений.

В 2018 г. был предложен индивидуальный подход к лечению больных стабильной стенокардией, который базировался на выделении 7 клинических фенотипов пациентов в зависимости от уровня артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличия систолической дисфункции левого желудочка, а также сопутствующих заболеваний [11]. С учетом конкретных фенотипов были рекомендованы предпочтительные комбинации. Все комбинации препаратов, учитывая их механизм действия, были классифицированы на предпочтительные, возможные, нецелесообразные и нерекомендуемые (рис. 2) [11]. Максимальная эффективность может быть достигнута при одновременном применении препаратов гемодинамического и метаболического действия. Триметазидин благодаря цитопротективному действию обеспечивает эффект preconditionирования, т.е. возможность избежать апоптоза или некроза миокардиоцитов у пациентов со стабильной стенокардией независимо от механизма, вызвавшего ишемию сердца. Сохранение жизнеспособности кардиомиоцитов стало возможным благодаря экономному использованию кислорода для получения аденозинтрифосфата (АТФ) вследствие переключения с окисления жирных кислот на окисление глюкозы. При переводе на гликолиз удается сохранить АТФ в клетках, снизить переполнение их ионами натрия, кальция, молочной кислоты, что способствует защите от свободнорадикального окисления и, в итоге, от гибели кардиомиоцитов.

Триметазидин является метаболическим препаратом с противоишемическим, цитопротективным действием, ко-

торый может способствовать снижению частоты приступов стенокардии и развития дисфункции миокарда. В проведенном в 2014 г. метаанализе S. Peng et al. показали, что при подборе оптимальной медикаментозной терапии ТМЗ подтвердил свою эффективность в лечении стабильной стенокардии по сравнению с обычными антиангинальными средствами независимо от продолжительности лечения [12]. В работе Н.Б. Перепеча указывается на возможность выбора



Рис. 2. Рациональность сочетания разных классов антиангинальных препаратов [11].

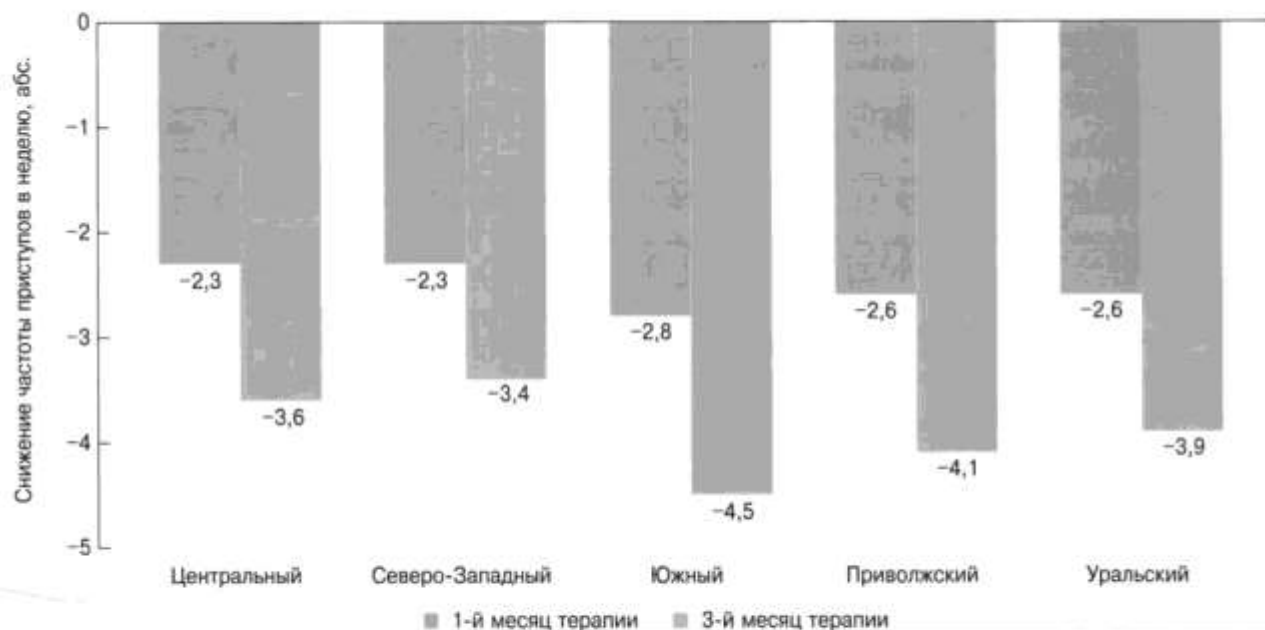


Рис. 3. Выраженность снижения частоты приступов стенокардии в неделю при лечении ТМЗ пролонгированного высвобождения в разных регионах РФ [17]. Отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение этого показателя во всех подгруппах через 1 и 3 мес терапии.

антиангинальных препаратов в зависимости от клинических и патофизиологических фенотипов. Так, ТМЗ при фибрилляции предсердий, ЧСС более 70 в 1 мин при синусовом ритме, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, спазме КА относится к числу дополнительных препаратов, при артериальной гипотонии, брадикардии, сахарном диабете – к числу препаратов, применяемых во всех случаях, а при микроваскулярной стенокардии является предпочтительным лекарственным средством [13]. Классическими стали исследования TRIMPOL I, TRIMPOL II и VASCO [14, 15]. В исследовании TRIMPOL II у пациентов со стабильной стенокардией по данным нагрузочных тестов было подтверждено преимущество комбинации ТМЗ с БАБ по сравнению с монотерапией БАБ [14]. В последние годы при использовании новой формы ТМЗ пролонгированного высвобождения были получены впечатляющие данные, подтверждающие антиишемические эффекты препарата и увеличение приверженности лечению. Ниже представлен обзор последних российских и зарубежных работ по этой теме.

Впервые в РФ для уточнения эффективности и безопасности ТМЗ в новой лекарственной форме при повседневном практическом использовании для лечения пациентов со стабильной стенокардией было проведено исследование ОДА, результаты которого опубликованы в 2018 г. [16]. Наряду с высокой антиангинальной активностью препарата в исследовании отмечено уменьшение частоты приступов с $4,7 \pm 3,5$ до $0,9 \pm 1,3$ в неделю ($p < 0,001$), зарегистрирована лучшая приверженность лечению. В группе ТМЗ наблюдалось увеличение доли лиц с высокой приверженностью до 56% против 24% в группе контроля ($p < 0,0001$). В отчете

авторов отмечено, что удовлетворенность пациентов приемом ТМЗ составила 9,5 балла (шкала от 1 до 10 баллов – “очень удовлетворен”), такой высокий балл свидетельствует о способности препарата решать одну из главных задач лечения стабильной стенокардии – улучшение качества жизни. Продолжением исследования явилась работа 2019 г. [17]. При оценке эффективности лечения ТМЗ пациентов со стабильной стенокардией в различных регионах РФ отмечалась высокая антиангинальная эффективность ТМЗ во всех подгруппах. К сожалению, учитывая различия исходных характеристик пациентов в 5 подгруппах, их сопоставление было затруднительно. Комментируя результаты исследования, авторы подчеркивают, что выраженность уменьшения частоты приступов стенокардии на 1-м и 3-м месяцах была одинаковой в Центральном и Северо-Западном регионах и достоверно большей в Южном, Приволжском и Уральском регионах, чем в Центральном и Северо-Западном регионах, что может быть связано с исходно более высокой частотой приступов. Добавление к терапии ТМЗ пролонгированного высвобождения или замена предшествующей терапии различными препаратами ТМЗ на ТМЗ пролонгированного высвобождения приводили во всех регионах к достоверному ($p < 0,001$) снижению частоты приступов стенокардии уже в 1-й месяц терапии, а антиангинальный эффект нарастал к 3-му месяцу лечения (рис. 3).

Авторы отмечают, что у них нет информации о том, какие использовались дозы кардиотропных препаратов. Создается впечатление, что дозы лекарств были неадекватны, так как, несмотря на то что около 80% пациентов получали ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, 40% – антагони-

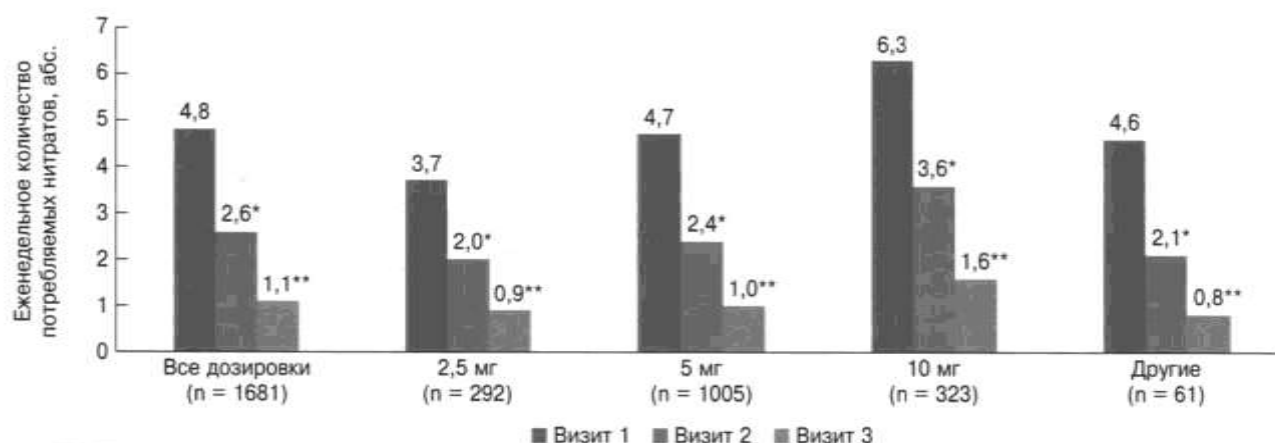


Рис. 4. Выраженность снижения среднего еженедельного потребления короткодействующих нитратов при лечении ТМЗ в зависимости от суточной дозы бисопролола [18]. Различия статистически значимы ($p < 0,0001$): * – между визитами 1 и 2; ** – между визитами 1 и 3.

сты кальция, 40% – диуретики и 80% – БАБ, гемодинамические параметры оставались некорригированными, и, следовательно, потребность миокарда в кислороде была далека от идеальной. Аналогичная ситуация наблюдалась с липидснижающей терапией. Одним из выводов авторов был тот, что необходима более интенсивная борьба с основными факторами риска. Результаты исследования четко продемонстрировали, что можно получить выраженный антиангинальный эффект, добиться увеличения приверженности терапии при включении в программу лечения препарата, влияющего на энергетический обмен миокарда, – ТМЗ пролонгированного высвобождения. Значимыми преимуществами этой формы ТМЗ являются однократный прием и отсутствие необходимости титрования дозировок. Дополнительным важным выводом этой работы было указание на необходимость усиления внимания врачей в аспекте преодоления инертности в титровании дозировок гемодинамических и липидснижающих препаратов и работы с пациентами с целью большей их информированности о заболевании и тактике лечения.

Еще одним важным исследованием в этом направлении является MODUS VIVENDI, которое было призвано уточнить эффективность и безопасность ТМЗ пролонгированного высвобождения у пациентов со стабильной стенокардией на фоне приема максимально переносимых доз бисопролола в сочетании с другими рекомендованными антиангинальными препаратами или без них [18]. В этом исследовании впервые изучалась эффективность ТМЗ в новой форме в комбинации с бисопрололом, одним из часто назначаемых БАБ в РФ. Уточнялась возможность улучшения приверженности пациентов при использовании препаратов с однократным приемом (ТМЗ пролонгированного высвобождения и бисопролол) по сравнению с лекарственными средствами с другими схемами приема. В исследование было включено 1939 пациентов. У большого количества пациентов имелись в анамнезе инфаркт миокарда – у 33,8%, интервенционное лечение: чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) – у

20,4%, аортокоронарное шунтирование (АКШ) – у 18,2%, ЧКВ и АКШ – у 23,4%; инсульт или транзиторная ишемическая атака – у 12,7%. В окончательный анализ вошли данные 1896 пациентов со стабильной стенокардией II–III ФК. Отмечалась невозможность у большинства пациентов титрования дозы бисопролола выше 5 мг из-за возникновения побочных эффектов. В исследовании было подтверждено, что при недостаточной антиангинальной эффективности гемодинамических препаратов, влияющих на ЧСС и АД, за 3 мес применения ТМЗ число приступов стенокардии в неделю снизилось с $6,2 \pm 6,5$ до $1,6 \pm 2,6$ ($p < 0,05$). Доля пациентов с симптомами стенокардии снизилась с 96,3 до 55,9% ($p < 0,05$). Отмечалось улучшение качества жизни по данным опросника EQ-5D-3L (European Quality of Life Questionnaire – Европейский опросник по оценке качества жизни) по всем 5 параметрам, по визуальной аналоговой шкале зарегистрировано увеличение среднего балла с 48,5 при включении в исследование до 75,7 спустя 3 мес терапии ($p < 0,05$). Приверженность лечению на 3-м месяце наблюдения составила 96,3%. Данные по безопасности соответствовали полученным ранее. Таким образом, ТМЗ в комбинации с бисопрололом позволил дополнительно снизить количество приступов стенокардии с нарастанием эффекта на протяжении 3-месячного курса терапии. Авторы подчеркнули, что данная комбинация характеризовалась хорошей переносимостью, высокой приверженностью и благоприятным профилем безопасности. Было отмечено, что ТМЗ обеспечил статистически значимое снижение среднего еженедельного потребления короткодействующих нитратов вне зависимости от принимаемой дозы бисопролола (рис. 4).

На сегодняшний день неоднократно было подтверждено, что предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности, а также показанием для проведения реваскуляризации является высокий (III–IV) ФК стенокардии [19, 20].

У большого числа пациентов после реваскуляризации остается высокая степень тяжести стенокардии. Антианги-

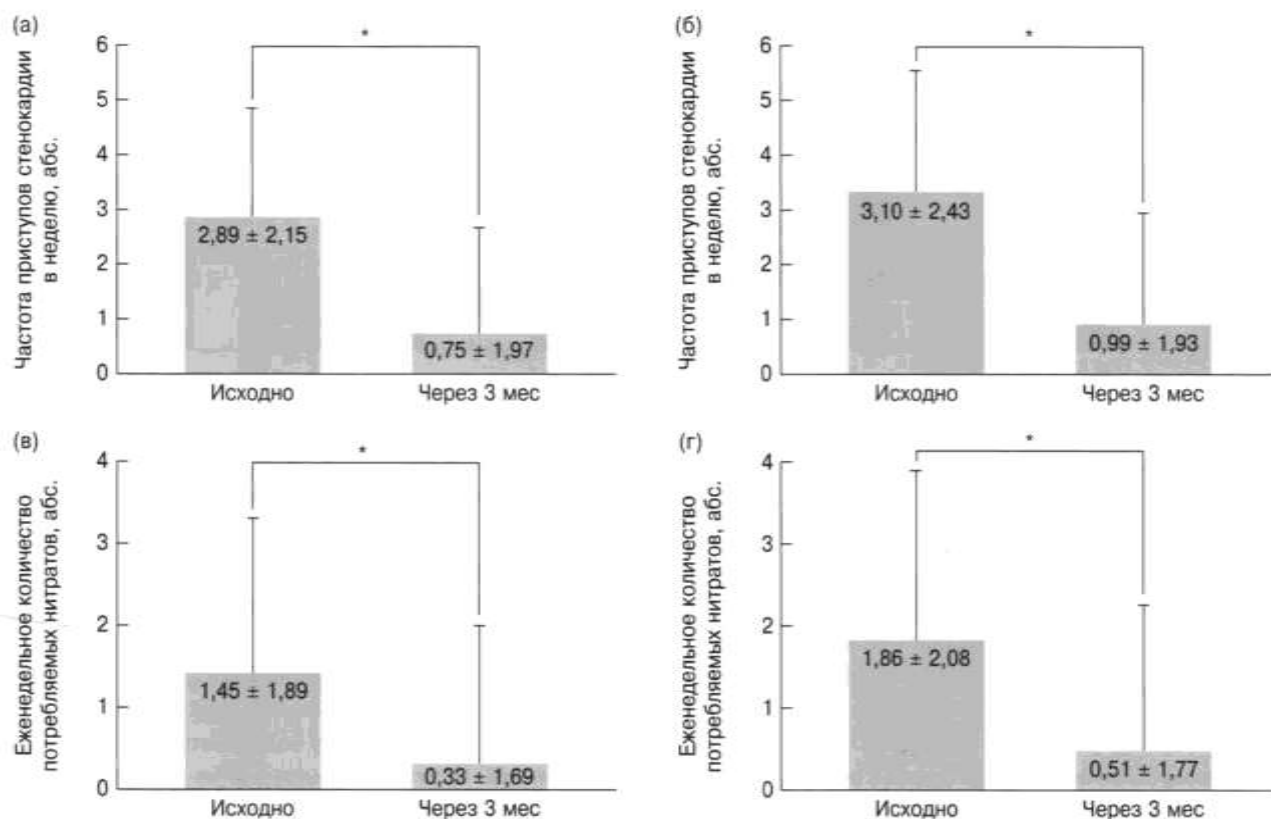


Рис. 5. Изменения средней еженедельной частоты приступов стенокардии (а, б) и потребности в нитратах короткого действия (в, г) (среднее $\pm$ стандартное отклонение) в группах пациентов без реваскуляризации (а, в) и с реваскуляризацией (б, г) [22]. * $p < 0,001$.

нальная терапия у этой когорты больных приобретает первостепенное значение. Этому направлению терапии было посвящено исследование ONECAPS [21]. При ретроспективном анализе результатов исследования сравнили эффективность терапии ТМЗ пролонгированного высвобождения в отношении стенокардии у пациентов, ранее перенесших реваскуляризацию, и у пациентов, которым реваскуляризация не проводилась [22]. Антиангинальная эффективность ТМЗ была высокой в обеих группах и не зависела от того, проводилось интервенционное лечение или нет (рис. 5).

Таким образом, ТМЗ пролонгированного высвобождения эффективен в отношении снижения частоты приступов стенокардии даже после проведения реваскуляризации. Ранее подобные выводы были сделаны в исследованиях на фоне приема короткодействующей формы ТМЗ двукратного применения [23].

В заключение следует отметить, что новая форма ТМЗ с пролонгированным высвобождением продемонстрировала высокую антиангинальную эффективность, способствуя уменьшению частоты приступов стенокардии и снижению потребности в короткодействующих нитратах, а также увеличению переносимости физических нагрузок. В российских клинических рекомендациях по лечению хронической ИБС ТМЗ относится к антиангинальным препаратам и имеет обширную доказательную базу [10]. Препарат эф-

фективен независимо от механизма, вызвавшего ишемию сердца, не влияет на АД, ЧСС и проводимость миокарда. Может использоваться у лиц с высокой коморбидностью, отмечена его выраженная эффективность у лиц пожилого и старческого возраста.

Учитывая смену парадигмы ведения кардиологических пациентов, для максимального эффекта необходимо воздействовать на разные патогенетические звенья, взаимодополняющие друг друга. Это справедливо относительно антигипертензивной, гиполипидемической, антитромбоцитарной и, конечно, антиангинальной терапии. Врачу следует проинформировать больного, что эффективность ТМЗ увеличивается при длительном, постоянном приеме. Триметазидин является важным звеном в комбинации с препаратами гемодинамической группы начиная с самых первых этапов лечения больных стабильной стенокардией, в том числе до и после реваскуляризации миокарда при сохранении стенокардии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России 2021. Статистический сборник. М.: Росстат; 2021. 171 с.

2. Руководство по кардиологии. В 4-х т. Под ред. Чазова Е.И. М.: Практика; 2014.
3. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МИА; 2012. 271 с.
4. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.И., Ширяев А.А., Самко А.М., Соболева Г.Н., Сорокин Е.В. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Практические рекомендации. Кардиологический вестник 2015;3:3-33.
5. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Шляхто Е.В. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Гэотар-Медиа; 2015. 800 с.
6. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk W, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Spertus JA, Shaw L, Chaitman BR, Mancini GB, Berman DS, Weintraub WS; COURAGE Trial Co-Principal Investigators and Study Coordinators. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial: veterans affairs cooperative studies program no. 424. American Heart Journal 2006 Jun;151(6):1173-9.
7. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk W, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Spertus JA, Shaw L, Chaitman BR, Mancini GB, Berman DS, Gau G, Weintraub WS; COURAGE Trial Co-Principal Investigators and Study Coordinators. The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United States and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial. The American Journal of Cardiology 2007 Jan;99(2):208-12.
8. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. The New England Journal of Medicine 2007 Apr;356(15):1503-16.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsson T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2020 Jan;41(3):407-77.
10. Российское кардиологическое общество; Национальное общество по изучению атеросклероза; Национальное общество по атеротромбозу; Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(11):4076.
11. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, Manolis AJ, Marzilli M, Rosano GMC, LopezSendon JL. Expert consensus document: a 'diamond' approach to personalized treatment of angina. Nature Reviews. Cardiology 2018 Feb;15(2):12032.
12. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. International Journal of Cardiology 2014 Dec;177(3):780-5.
13. Перепец Н.Б. Симптоматическая фармакотерапия стабильной ишемической болезни сердца: принципы точной настройки. Consilium Medicum 2018;20(12):8-14.
14. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, Koronkiewicz A, Mamcarz A, Orszulak W, Skibińska E, Szymczak K, Swiatek J, Winter M. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in POLand. European Heart Journal 2001 Dec;22(24):2267-74.
15. Vitale C, Spoletini I, Malorni W, Perrone-Filardi P, Volterrani M, Rosano GM. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina – the VASCO-angina study. International Journal of Cardiology 2013 Sep;168(2):1078-81.
16. Glezer MG, Vygodin VA; ODA Investigators. Anti-anginal effectiveness and tolerability of trimetazidine modified release 80 mg once daily in stable angina patients in real-world practice. Advances in Therapy 2018 Sep;35(9):1368-77.
17. Глезер М.Г., Выгодин В.А. Оценка антиангинальной эффективности триметазидина в новой лекарственной форме для однократного приема в зависимости от региона Российской Федерации. Анализ 3066 пациентов с ИБС, включенных в исследование ОДА. Кардиология 2019;59(10S):52-63.
18. Lopatin Y, Petrova P; MODUS VIVENDI investigators. Effectiveness and tolerability of trimetazidine 80 mg once daily in patients with stable angina uncontrolled with bisoprolol-based therapy: the Modus Vivendi observational study. Cardiology and Therapy 2022 Mar;11(1):93-111.
19. Mozaffarian D, Bryson CL, Spertus JA, McDonnell MB, Fihn SD. Anginal symptoms consistently predict total mortality among outpatients with coronary artery disease. American Heart Journal 2003 Dec;146(22):1015-22.
20. Owlia M, Dodson JA, King JB, Derington CG, Herrick JS, Sedlis SP, Crook J, DuVall SL, LaFleur J, Nelson R, Patterson OV, Shah RU, Bress AP. Angina severity, mortality and healthcare utilization among veterans with stable angina. Journal of the American Heart Association 2019 Aug;8(15):e012811.
21. Tomcsányi J, Szakács L. [Effectiveness of trimetazidine prolong in stable coronary artery disease. Multicenter, prospective, observational study, ONECAPS study.] Orvosi Hetilap 2018 Sep;159(38):1549-55.
22. Tomcsányi J. [Comparison of the efficacy of trimetazidine in revascularized and non-revascularized stable angina patients based on the ONECAPS study.] Orvosi Hetilap 2021 Jul;162(29):11167-71.
23. Xu X, Zhang W, Zhou Y, Zhao Y, Liu Y, Shi D, Zhou Z, Ma H, Wang Z, Yu M, Ma Q, Gao F, Shen H, Zhang J. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-center, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up. Clinical Drug Investigation 2014 Apr;34(4):251-8.

Rational Therapy of Patients with Coronary Artery Disease: What is the Benefit from Trimetazidine? Are All the Possibilities in Treatment of Patients with Coronary Artery Disease Being Exploited?

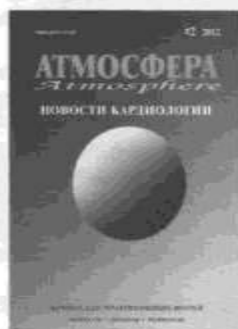
E.A. Ryabikhin

Lately the use of new trimetazidine formulation with extended release showed impressive results, demonstrating its anti-ischemic effects and the improvement of treatment adherence. It was found that trimetazidine was an important element in the combination with hemodynamic drugs, starting from the earliest treatment stages in patients with stable angina and throughout the therapeutic period, including before and after myocardial revascularization in case of persistent angina. The article reviews the latest national and exterior researches on this subject.

Key words: coronary artery disease, stable angina, extended release trimetazidine.

АТМ-ПРЕСС

Журналы издательства "АТМОСФЕРА"



Продолжается подписка на научно-практический журнал "АТМОСФЕРА. НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ"

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 3 раза в год.

Подписной индекс в Объединенном каталоге "Пресса России" E38946



Продолжается подписка на научно-практический журнал "НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ"

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также входит в ядро Российского индекса научного цитирования (РИНЦ).

Журнал выходит 4 раза в год.

Подписной индекс в Объединенном каталоге "Пресса России" E38949



Продолжается подписка на научно-практический журнал "Лечебное дело" —

ПЕРИОДИЧЕСКОЕ УЧЕБНОЕ ИЗДАНИЕ РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также входит в ядро Российского индекса научного цитирования (РИНЦ).

Журнал выходит 4 раза в год.

Подписной индекс в Объединенном каталоге "Пресса России" E38947



Продолжается подписка на журнал непрерывного медицинского образования

"ПРАКТИЧЕСКАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ"

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 3 раза в год.

Подписной индекс в Объединенном каталоге "Пресса России" E38959

Подписку на журналы издательства "Атмосфера" можно оформить через подписные агентства "Книга-Сервис" или "Урал-пресс", редакционную подписку на любой журнал издательства можно оформить на сайте <http://atm-press.ru>

Индапамид[#]

Двойное сосудистое действие¹



ЛИПОБОН
Эзетимиб

Новый эзетимиб
европейского
качества³

С инструкцией
по медицинскому применению
препарата ЛИПОБОН®
можно ознакомиться по ссылке:



Реклама

