

С О В Р Е М Е Н Н А Я КАРДИОЛОГИЯ



№1 (03) 2017
www.cardio.expert

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ РОССИИ И СТРАН СНГ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА



Дмитрий
Александрович
НАПАЛКОВ

Главный редактор газеты «Современная Кардиология», д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Дорогие читатели!

Вы держите в руках 3-й номер нашей газеты. Мы посвятили его тесно связанным темам: тромбозу, гемостазу и антикоагулянтной терапии. Несмотря на мощный арсенал современных антикоагулянтов, уровень смертности от тромбозмболических осложнений остается высоким. Они признаны третьей по частоте сердечно-сосудистой причиной смерти после инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения и затрагивают компетенции врачей многих специальностей.

Материалы, которые вы прочитаете в этом номере газеты, приурочены к значимому для нашей медицины событию: 23–25 марта в Москве состоится II международный форум антикоагулянтной терапии (ФАКТ-2017).

Главным организатором и инициатором этого форума, прошедшего первый раз в прошлом году, был заведующий кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, проф. Виталий Андреевич Сулимов. Он ушел из жизни в феврале 2016 г., не дожив всего месяц до начала ФАКТ-2016.

В этом году ведущим организатором форума ФАКТ-2017 выступила кафедра факультетской терапии, которую возглавлял Виталий Андреевич. Причем число участников мероприятия значительно увеличилось. Среди них будут не только кардиологи и терапевты, но и неврологи, общие и сосудистые хирурги, гематологи, трансфузиологи, онкологи, акушеры-гинекологи, травматологи, педиатры, клинические фармакологи, специалисты по лабораторной диагностике и врачи других специальностей.

Для врачей этих специальностей будет интересным и полезным опубликованное в 3-м выпуске газеты интервью с известным экспертом в области венозных и артериальных тромбозов, проф. Игорем Семеновичем Явильовым. Главная мысль данного материала в том, что профилактика тромбозов становится эффективной только тогда, когда основана на междисциплинарном подходе, объединяющем усилия все тех специалистов, которых я назвал.

Два других интервью по теме тромбозов и антикоагулянтной терапии дали для нашей газеты проф. кафедры факультетской терапии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова В.М. Махов и доцент этой кафедры А.В. Родионов.

Хотел бы порадовать наших читателей тем, что за последние месяцы значительно расширился круг врачей, которым интересна наша газета, возросло число авторов-экспертов нашего издания, которые делятся с вами самыми актуальными для практической работы новостями кардиологии и смежных медицинских дисциплин.

А это значит, что газета «Современная Кардиология» становится все более востребованной для отечественного здравоохранения!

НОВОСТИ

Шкала – алфавит

Новый инструмент оценки риска развития инсульта и массивных кровотечений.

Преимущества пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий (ФП) основаны на балансе между снижением риска как развития тромбозмболических осложнений, так и риска возникновения массивных кровотечений. В современной медицине применяется большое количество шкал, которые помогают выявлять пациентов с повышенными рисками. Это позволяет учитывать особенности антикоагулянтной терапии, избегать жизнеугрожающих состояний и поддерживать равновесие в столь тонкой и в столь важной системе гемостаза. Но так же, как и люди, эти шкалы имеют свои достоинства и недостатки. Улучшенной версией шкалы для прогнозирования риска развития инсульта и риска возникновения кровотечений при ФП у пациентов, принимающих терапию пероральными антикоагулянтами, стала шкала ABC. Она включает только 3 группы параметров: Age — возраст, Biomarkers — биомаркеры, Clinical history — история заболевания.

Шкала ABC для прогнозирования риска развития инсульта включает такие биомаркеры, как pro-BNP (N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида типа B) и высокочувствительный сердечный тропонин (hs-cTn). Они выбраны на основании полученных ранее данных, продемонстрировавших их наибольшую прогностическую ценность по сравнению с другими клиническими характеристиками у пациентов с ФП. Повышение уровня pro-BNP указывает на «миокардиальный стресс», а сердечные тропонины — на повреждение миокарда. Данная шкала недавно разработана и верифицирована на более чем 14 000 пациентов с ФП, принимавших терапию пероральными антикоагулянтами. Сейчас Oldgren et al. проверяют предсказательную ценность шкалы

ABC на популяции более 8000 пациентов, ранее включенных в исследование RE-LY. Пациенты разделены в зависимости от риска развития инсульта или системных эмболий на группы низкого (< 1%), среднего (1-2%) и высокого (> 2%) риска. Предсказательный С-индекс для шкалы ABC оказался 0,65, то есть выше, чем у шкалы ATRIA (0,61) и традиционной CHA2DS2-VASc (0,60). Новая шкала прогнозирования риска развития инсульта у пациентов с ФП, основанная на использовании биомаркеров, демонстрирует лучшие результаты в сравнении с рекомендованной Европейским обществом кардиологов шкалой CHA2DS2-VASc и недавно разработанной шкалой ATRIA. Такие данные представлены в исследовании, опубликованном в журнале Circulation.

Шкала ABC для предсказания риска возникновения массивных кровотечений существует в 2 вариантах. Стандартная шкала включает возраст, биомаркеры (GDF-15 — фактор дифференцировки роста, по сути маркер оксидативного стресса; hs-cTn и уровень гемоглобина), а также наличие в анамнезе кровотечений. В модифицированную шкалу входят и другие биомаркеры, включая гематокрит, hs-cTnI, цистатин С и клиренс креатинина. Показатель кровотечения ABC, рассчитанный с учетом данных параметров, продемонстрировал большую ценность в сравнении с показателями шкал HAS-BLED и ORBIT.

Результаты исследований шкалы ABC настолько обнадеживающие, что и у врачей появляется искушение начать ее использовать. Но на данный момент она требует многократной проверки на различных когортах пациентов.

Подготовила [Наталья Морина](#)

ТАБЛ. Шкала ABC.

Прогнозирование риска развития инсульта		Предсказание развития массивных кровотечений
A	Возраст	
B	> pro-BNP (N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида типа B) > hs-cTn (высокочувствительный сердечный тропонин)	> GDF-15 (фактор дифференцировки роста, являющийся маркером оксидативного стресса) > hs-cTn > уровень гемоглобина
C	История заболевания	

НОВОСТИ

Уточнение корреляции

В России соберут статистику о распространенности уровня мочевой кислоты у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями.

В феврале 2017 г. компания «ЭГИС» совместно с РООИ «Здоровье человека» запустила наблюдательную программу по изучению уровня мочевой кислоты (УМК) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), сочетающейся с метаболическим синдромом (МС), сахарным диабетом (СД) и болями в суставах, в реальной клинической практике.

То, что между УМК и АГ существует определенная корреляционная связь, доказано многочисленными клиническими

исследованиями. Однако доля пациентов, имеющих повышенный УМК и АГ в сочетании с обозначенными сопутствующими заболеваниями, до сих пор оставалась неясной.

Программа призвана восполнить этот пробел. В ней примут участие 880 врачей-кардиологов и терапевтов, а также 22 000 пациентов по всей Российской Федерации. Врач-исследователь оценит демографические, анамнестические и антропометрические данные, уровень артериального давления и АГ в сочетании с МС, СД и болями в суставах по каждому пациенту.

Сбор информации продлится до конца июня 2017 г., после чего будет произведен статистический анализ данных.

ПРЕПАРАТЫ

К безопасности статинов

Несмотря на то что статины представляют собой одну из наиболее изученных групп препаратов, а ключевые исследования в области гиполипидемической терапии (ASCOT-LLA, TNT, PROVE-IT, JUPITER и др.) завершены около десяти лет назад, эти препараты по-прежнему окружены множеством мифов и легенд.

Гиполипидемические препараты из группы ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-ко-энзим А редуктазы, в клинической медицине традиционно называемые статинами, оказались препаратами с очень непростой судьбой. С учетом того, что статины доказано улучшают прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ошибки в применении этих препаратов (неназначение, применение недостаточных доз, отмена по надуманным показаниям) могут в прямом смысле стоить пациентам жизни.

Рассмотрим основные заблуждения, связанные с применением статинов в клинической практике.

МИФ №1. Статины вызывают осложнения со стороны печени (повышение АСТ и АЛТ).

Когда мы в очередной раз слышим реплики коллег на тему «я боюсь назначать статины, потому что они разрушают печень», складывается впечатление, что печень — это самый главный орган российского пациента. Не сердце, не головной мозг, а именно печень. Между тем такой «осторожный» врач сознательно отказывает пациенту в профилактике инфаркта миокарда и инсульта во имя мифического благополучия гепатоцитов.

На самом деле при обсуждении вопроса о влиянии статинов на функцию печени нужно принимать во внимание два ключевых аспекта:

1. Повышение АЛТ и АСТ, достоверно связанное с приемом статинов, встречается нечасто. По данным исследований, в которых максимальную дозу аторвастатина 80 мг (Липримар, Pfizer) назначали на протяжении 5 лет (PROVE-IT, SPARCLE, TNT, IDEAL), частота клинически значимого (то есть > 3 верхних границ нормы) повышения печеночных ферментов составляла 1,2–3,3%. При анализе рутинной клинической практики частота тяжелой печеночной недостаточности, связанной с применением статинов, составляла 0,5–1 случай на 100 000 пролеченных пациентов в год. При этом в мире не зарегистрировано ни одного случая трансплантации печени из-за лечения статинами [1–4].

2. Повышение трансаминаз гораздо чаще вызвано другими причинами, нежели приемом статинов. На 1-м месте стоит неалкогольный стеатогепатит, за ним следуют вирусные гепатиты и алкогольная болезнь печени. Очень важно своевременно выявлять эти заболевания и назначать соответствующее лечение. Более того, в исследовании GREACE на фоне приема аторвастатина (Липримар) 20–30 мг в сутки произошло снижение исходно повышенного уровня трансаминаз у пациентов с неалкогольным жировым гепатозом, что сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистых событий на 68% [5].

Согласно клиническим рекомендациям, точка принятия решения о неназначении статинов, снижении их дозы либо отмене — 3 верхние границы нормы. «Мягкая» гиперферментемия не препятствует назначению гиполипидемических препаратов и даже не всегда требует коррекции дозы. Имеются данные о том, что терапия статинами хорошо



Антон Владимирович Родионов, врач-кардиолог, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

переносится пациентами с неалкогольным стеатогепатитом, первичным билиарным циррозом и вирусным гепатитом С [6].

Таким образом, наличие у пациента заболевания печени с небольшим повышением АСТ и АЛТ требует более тщательного мониторинга безопасности (контроль ферментов через 1 мес), но в целом не препятствует назначению статинов.

МИФ №2. Статины нельзя назначать пациентам, у которых есть заболевания почек.

Наоборот — не только можно, но и, как правило, нужно. Статины — это группа препаратов, обладающих доказанным нефропротективным действием. Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) входят в группы высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и, следовательно, нуждаются в интенсивном снижении ЛПНП (до 2,6 и 1,8 ммоль/л соответственно). Применение статинов у пациентов с ХБП III стадии позволяет замедлить прогрессирование почечной недостаточности — в этом единодушны и кардиологи, и нефрологи. Особенно это касается тех случаев, когда ХБП обусловлена артериальной гипертензией, сахарным диабетом и атеросклерозом. Необходимость применения гиполипидемической терапии отмечается не только в рекомендациях Европейского общества кардиологов, но и в реко-

мендациях Международной нефрологической ассоциации KDIGO [6, 7].

Важную роль в статинотерапии у пациентов с ХБП играет правильный выбор препарата. Так, в серии исследований PLANET у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией на фоне применения аторвастатина (Липримар) 80 мг продемонстрировано достоверное снижение микроальбуминурии и сохранение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), тогда как в группах пациентов, получавших розувастатин 10 и 40 мг, отмечалось сохранение микроальбуминурии и снижение СКФ. Кроме того, у пациентов, получавших розувастатин, частота удвоения уровня креатинина и развития острой почечной недостаточности была выше, чем в группе аторвастатина. Таким образом, у пациентов с почечной недостаточностью предпочтительно применение аторвастатина, что связано с его преимущественно внепочечным путем элиминации [8].

МИФ №3. Статины вызывают развитие сахарного диабета 2-го типа.

Вызывают ли статины сахарный диабет (СД)? Формально, да. Однако число пациентов, которых необходимо пролечить для того, чтобы развился один новый случай СД (number need to harm, NNH), составляет 255 пролеченных пациентов в течение 4 лет.

Эти данные получены в исследованиях JUPITER и PROVE-IT и впоследствии подтверждены в ряде мета-анализов [9, 10].

Можно ли считать этот статистический феномен клинически значимым? Очевидно, нет. Соотношение «риск–польза» явно смещается в сторону продолжения терапии: на 1 экстраслучай СД приходится 5–6 спасенных жизней или предотвращенных сердечно-сосудистых катастроф. В 2016 г. выявлены основные предикторы диабетогенности статинов: гипертриглицеридемия, увеличение индекса массы тела (ИМТ > 27 кг/м²) и гипергликемия натощак, то есть фактически портрет пациента, предрасположенного к развитию СД, — это метаболический синдром. Впрочем, и это не означает, что пациентам с метаболическим синдромом, нуждающимся в гиполипидемической терапии, следует отказываться в назначении статинов. Это лишь свидетельствует о необходимости более тщательного фокуса на немедикаментозную модификацию факторов риска у таких пациентов [11].

Гораздо более странным выглядит утверждение, что «препарат с диабетогенным действием» противопоказан пациентам с уже имеющимся СД. По-видимому, эта идея восходит к практике применения старых бета-блокаторов и высоких доз тиазидных диуретиков. Подобная аналогия совершенно неуместна, поскольку статины не только не ухудшают гликемический контроль, но и жизненно необходимы каждому пациенту с СД 2-го типа. На сегодняшний день консолидированное мнение Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению СД заключается в том, что каждый пациент, страдающий СД, должен получать статины (как правило, высокодозовую терапию) до достижения целевого уровня ЛПНП < 1,8 ммоль/л.

МИФ №4. Статины при длительном применении могут вызвать деменцию и болезнь Альцгеймера.

Этот миф основан на патофизиологических представлениях о том, что статины якобы нарушают миелинизацию нервных волокон. Как правило, миф активно поддерживается неврологами, которые все чаще видят очень пожилых пациентов, доживающих до возраста 80+ благодаря активной фармакотерапии, в том числе с применением гиполипидемических препаратов. Однако многочисленные субанализы и мета-анализы клинических исследований не выявили достоверной связи между гиполипидемической терапией и деменцией [12].

В 2016 г. появились две серьезные публикации, которые позволяют прекратить споры на эту тему. Во-первых, это результаты американского проспективного наблюдения за 400 000 (!) пациентами старше 65 лет, получавшими терапию статинами в период 2006–2013 гг., в котором не только не выявлено увеличения частоты болезни Альцгеймера у пациентов, получавших статины, но даже отмечено ее небольшое снижение [13]. Во-вторых, опубликованы данные субанализа исследования HOPE-3 по влиянию низких

доз розувастатина на когнитивную функцию, в котором также не выявлено увеличения частоты деменции у пациентов пожилого возраста.

МИФ №5. Статины провоцируют развитие онкологических заболеваний.

Миф о канцерогенности статинов уходит корнями в глубокую древность; трудно сказать, в каком из наблюдательных исследований 90-х гг. впервые прозвучала эта идея. Несмотря на то что ни в одном из крупных исследований 2000-х гг. по аторвастатину и розувастатину не было отмечено роста частоты онкологических заболеваний, тем не менее эти соображения время от времени звучат из уст коллег.

В мета-анализе 2013 г., в который включены 174 149 пациентов из 27 рандомизированных клинических исследований с медианой продолжительности 4,9 лет, повышения смертности от онкологических заболеваний не выявлено [14].

В середине 2016 г. британские исследователи представили результаты 14-летнего исследования ACALM, в которое включены 929 552 (!) пациента. Среди них выделены группы пациентов с раком легких, раком молочной железы, раком предстательной железы и раком кишечника. Показано, что смертность среди пациентов с этими онкологическими заболеваниями, получавших статины по поводу дислипидемии, была достоверно ниже, чем у пациентов, которые не получали гиполипидемическую терапию [15].

Таким образом, на сегодняшний день нет опасений, что статины могут провоцировать злокачественные новообразования, равно как и онкологические заболевания не рассматриваются как противопоказание к терапии статинами.

МИФ №6. Статины могут вызывать эректильную дисфункцию.

Среди причин эректильной дисфункции (ЭД) атеросклероз занимает 2-е место, уступая

лишь психогенной ЭД. Существует представление, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ЭД — это практически равноценные проявления атеросклероза различных сосудистых бассейнов, в основе которых лежит воспаление и эндотелиальная дисфункция.

“

Из разговора с коллегой:

«Я статины очень не люблю... в крайнем случае маленькие дозы симвастатина назначаю. Причем смотрю, если бабушка хорошая, мне ее жалко, я ей 10 мг назначаю, а если вредная — 20 мг, пусть она печень сажает...»

Однако пенильная артерия имеет меньший диаметр, нежели коронарные, церебральные и периферические артерии, поэтому атеросклероз в этом бассейне проявляется гораздо раньше, нежели традиционные сосудистые заболевания. Логично предположить, что все традиционные методы профилактики атеросклероза, включая гипотензивную и гиполипидемическую терапию, будут благотворно сказываться на течении ЭД, что подтверждается соответствующим мета-анализом клинических исследований, в которых статины достоверно улучшали эректильную функцию по сравнению с плацебо [16].

МИФ №7. И все же назначать высокие дозы статинов как-то страшно...

Внедрение информационных технологий в мировую медицинскую практику привело

к тому, что теперь исследователи могут получить статистический анализ реальной клинической практики практически «одним нажатием клавиши». В конце 2016 г. в журнале JAMA опубликованы данные проспективного наблюдения в реальной

Реальная история, 2014 г.

клинической практике под названием «Взаимосвязь между интенсивностью статинотерапии и смертностью больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями», в которое вошли более полумиллиона пациентов с клинически выраженным атеросклерозом (> 80% выборки — пациенты с ИБС).

Авторы пришли к довольно очевидному выводу: чем выше доза статинов, тем ниже общая смертность, то есть продолжительность жизни пациентов, получавших 40–80 мг аторвастатина, в итоге была выше, чем у пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 10–20 мг [17].

Применение высоких доз статинов не приводит к значимому нарастанию частоты побочных эффектов. При суммар-

ном анализе крупных исследований, в которых изучали аторвастатин (Липримар) в дозе 80 мг (PROVE-IT, TNT, IDEAL, SPARCLE), частота клинически значимой гиперферментемии (повышение АЛТ и/или АСТ > 3 верхних границ нормы) не превышала 2–3%, а частота тяжелой миопатии (повышение КФК > 10 верхних границ нормы) составила 0,02% [9, 18, 19].

Клиническая практика также свидетельствует о том, что у пациентов очень высокого риска, на протяжении многих лет получающих максимальные дозы статинов (главным образом 80 мг аторвастатина), в большинстве случаев терапия переносится хорошо, а необходимость в снижении дозы или отмене препаратов по соображениям безопасности не превышает 5% [4].

В целом, следует отметить, что статины — один из наиболее изученных классов кардиологических препаратов. Высокий профиль безопасности подтвержден в многочисленных клинических исследованиях и в реальной клинической практике.

Так, по данным мета-анализа Newman et al., выполненного на основании 44 исследований с участием более 9 тыс. пациентов, принимавших оригинальный аторвастатин (Липримар, Pfizer), частота нежелательных явлений сопоставима с плацебо во всем диапазоне доз аторвастатина от 10 до 80 мг [3].

Подводя итоги, следует вспомнить, что именно активная гиполипидемическая терапия на рубеже веков позволила значительно снизить смертность от ИБС в развитых странах. Четкое следование клиническим рекомендациям, использование препаратов в адекватных дозировках и достижение целевых значений ЛПНП в зависимости от степени риска позволило существенно улучшить прогноз пациентов с множественными факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Список литературы находится в редакции.

ЛИПРИМАР®
ОРИГИНАЛЬНЫЙ АТОРВАСТАТИН

Зарегистрирован в 118 странах.
Изучен более чем у 80 000 пациентов
в рамках 400 клинических исследований¹

Для выбора Липримара у него есть много веских причин.
Знакомьтесь, вот семь из них!



**СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И ДОКАЗАННО ПРЕДОТВРАЩАЕТ
ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ у широкого спектра пациентов²-⁷**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Торговое название: Липримар®, Международное непатентованное название: аторвастатин. Регистрационный номер: П N014014/01. Фармакологические свойства: аторвастатин — селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** Гиперхолестеринемия: - в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, апо-В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет и старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанную) гиперлипидемию (соответственно тип IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны; - для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. **Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:** - профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; - вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фузидовой кислотой; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза — 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая доза — 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: рекомендуемая доза — 80 мг 1 раз в сутки. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной — 80 мг в сутки. Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии: рекомендуемая начальная доза — 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. Побочные действия: Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), аллергические реакции, гипергликемия, назофарингит. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной пачке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Липримар П N014014/01-190216.**

1. Внутренние данные компании «Пфайзер». 2. Sever P. et al. Lancet 2003; 361: 1149-58. 3. Colhoun H.M. et al. Lancet 2004; 364: 685-96. 4. Athyros V.G. et al. Current Medical Research and Opinion 2002; 18:220-228. 5. Schwartz G.G. et al. JAMA 2001; 285: 1711-1718. 6. Amarenco P. et al. N Eng J Med 2006; 223: 549-559. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар, П N014014/01-190216.



ЛИПРИМАР®
аторвастатин

Сила. Доказательство. Уверенность.



000 «Пфайзер»
Москва, 123112, Пресненская наб., 10,
комплекс «Башня на набережной», блок С.
Тел.: +7 (495) 287-50-00; факс: +7 (495) 287-53-00 www.pfizer.com

И Н Т Е Р В Ю

Повышать грамотность!

Основные научные интересы нашего сегодняшнего собеседника – острые коронарные синдромы, проблемы неотложной кардиологии, профилактики и лечение тромбозмболических осложнений.



**Игорь Семенович
ЯВЕЛОВ**

Д.м.н., специальность «кардиология», в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

И.С. Явелов входил в состав рабочих групп по разработке национальных рекомендаций по диагностике и лечению острого коронарного синдрома, острой сердечной недостаточности, лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, антитромботической терапии у пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза, диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений.

— Антикоагулянтная терапия в течение последних лет получила огромный толчок в развитии. Однако несмотря на то, что в медицинской периодике публикаций, посвященных этой тематике, очень много, грамотность специалистов не только в отдаленных регионах, но даже в крупных городах и областных центрах оставляет желать много лучшего. До сих пор многие врачи (особенно работающие в первичном звене) с трудом понимают, чем отличаются антикоагулянты от антиагрегантов. Или же отказываются назначать препараты в адекватной дозировке, считая, что риск осложнений превышает пользу от приема лекарства. Насколько, по Вашему мнению, ситуация критична? Каким образом ее можно изменить в лучшую сторону? Кто может эти улучшения инициировать?

— Ситуация действительно непростая. Здесь, как мне кажется, целый комплекс проблем — от недостаточного понимания важности правильного применения антикоагулянтов до организационных сложностей. Если говорить о понимании врачами важности проблемы, то здесь, безусловно, нужно продолжать активную работу, разъясняя и убеждая, кому и зачем нужны антикоагулян-

ты. При этом приходится бороться с несколькими исторически сложившимися стереотипами. Первый — представление о том, что антикоагулянты опаснее антиагрегантов. Убедить в том, что по риску крупных кровотечений это одно и то же, бывает довольно трудно. Второй — страх спровоцировать кровотечение, когда любая кровоточивость становится причиной отмены антикоагулянта. Многим психологически легче смириться с тромботическим осложнением, чем с кровотечением. Здесь надо активно обсуждать соотношение пользы и риска, возможные последствия отмены антитромботических препаратов, практическую значимость разных кровотечений и порядок действий при их возникновении. Третий — недостаточное внимание к тому, насколько сильно эффективность и безопасность лечения зависит от правильности использования препаратов (их назначения «правильному» пациенту и в «правильной» дозе). Типичный пример — важность поддержания достаточного времени нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в границах целевого диапазона при использовании антагонистов витамина К, когда несоблюде-

ние этого стандарта качества не только превращает лечение в имитацию, но и сильно сказывается на безопасности.

Конечно, для надлежащего применения новых препаратов в различных клинических ситуациях необходимы дополнительные знания, которые тоже не всегда присутствуют. И 4-й стереотип — довольно легкий переход на использование лекарственных средств вне изученных показаний и коррекция их доз исходя из общих соображений (так называемого «здорового смысла»), причем даже в тех ситуациях, когда препарат достаточно хорошо изучен. Например, снижение доз пероральных антикоагулянтов прямого действия при ФП у пациентов с повышенным риском кровотечений по шкале HAS-BLED вне зависимости от функции почек.

Кроме того, в повседневной практике врачи нередко сталкиваются с ситуациями, далеко выходящими за рамки изученного, и для принятия обоснованного решения должны как минимум знать, где эти границы заканчиваются и какой подход лучше выбрать исходя из того, что известно на сегодняшний день. Наконец, существующие документы — клинические рекомендации и заключения экспертных групп — не по всем позициям совпадают. Иногда это становится причиной излишне вольного обращения с доказательной базой и некоторого нигилизма.

Как и кто должен менять ситуацию к лучшему? Очевидно, важны усилия всех заинтересованных лиц. Необходимо продолжать активные образовательные усилия как в рамках крупных мероприятий, так и на местах. Здесь, как мне кажется, очень важна обратная связь с обсуждением проблем и ответами на вопросы каждого конкретного врача. Нужно обсуждать подходы к лечению в самых разных клинических ситуациях — от изученных до тех, когда решение приходится принимать, ориентируясь на клиническую целесообразность и здравый смысл. Очень важны организационные усилия. Стоит подумать об ответственности за неназначение антикоагулянта у типичного пациента, не имеющего противопоказаний.

С другой стороны, если пероральные антикоагулянты прямого действия не удается использовать из-за высокой стоимости и нет возможности организовать надлежащий пожизненный патронаж пациентов, получающих антагонисты витамина К, никакие образовательные усилия и административные воздействия ситуацию не улучшат.

Опыт работы энтузиастов, которые берут на себя решение проблем, возникающих при длительной антикоагулянтной терапии, показывает, что результаты могут быть очень впечатляющими. Когда таких «территорий безопасности» станет много, подходы, которые сегодня еще многим кажутся экзотическими, превратятся в часть рутинной клинической практики, как это и должно быть. А катализатором может стать любая группа единомышленников: и профессиональные сообщества, и администраторы, и просто активные врачи любой специальности. Как в масштабах страны, так и каждый на своем месте.

— Около 10 лет назад на фармацевтическом рынке появилась новая группа препаратов: прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК). Встречена она была неоднозначно: одни специалисты говорили об этих препаратах как о революции в мире антикоагулянтной терапии (назначение в стандартной дозе, не требуется коррекция МНО или других показателей, высокая эффективность и безопасность в сравнительных исследованиях и тому подобное), другие отнеслись к их появлению скептически (нельзя осуществлять контроль и коррекцию дозы препарата в организме, не существует «антидотов» в случае передозировки). Спустя годы спор не утихает. В клинической практике на равных правах используются как ППОАК, так и старый добрый варфарин. Как изменилось отношение врачей и пациентов к этим препаратам? Какой класс наиболее популярен в клинической практике и почему?

— В медицине всегда новые подходы, особенно претендующие на массовое использование, встречаются скептически. Ведь сначала кроме клинических исследований, ставших основой для одобрения регулирующих инстанций, о них ничего неизвестно. В дальнейшем при благоприятном результате они постепенно проникают в повседневную врачебную практику и занимают в ней то или иное место. На это обычно уходит несколько лет, а затем, когда метод становится частью рутинной практики, многие сомнения и даже невыясненные вопросы перестают активно обсуждаться и фактически уходят в историю.



НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

ЖУРНАЛЫ

ОНКОУРОЛОГИЯ
научно-практический журнал

**УСПЕХИ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ОНКОЛОГИИ**
научно-практический журнал

**АНДРОЛОГИЯ
И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ**
научно-практический журнал

**Опухоли ГОЛОВЫ
и ШЕИ**
научно-практический журнал

**Онкологическая
КОЛОПРОКТОЛОГИЯ**
научно-практический журнал

**РУССКИЙ
ЖУРНАЛ
ДЕТСКОЙ
НЕВРОЛОГИИ**
научно-практический журнал

**ОПУХОЛИ
ЖЕНСКОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ**
научно-практический журнал

**Нервно-мышечные
БОЛЕЗНИ**
научно-практический журнал

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
КЛИНИЦИСТ**

**ОНКО
ГЕМАТОЛОГИЯ**
научно-практический журнал

**Российский
Биотерапевтический
Журнал**
научно-практический журнал

ГАЗЕТЫ

Онкология Сегодня
ежедневная газета для онкологов

Урология сегодня
ежедневная газета для урологов

**НЕВРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ**
ежедневная газета для неврологов

**СОВРЕМЕННАЯ
КАРДИОЛОГИЯ**
ежедневная газета для кардиологов

Применение антагонистов витамина К сопряжено с известными практическими трудностями. На этом фоне пероральные антикоагулянты прямого действия — существенный шаг вперед. Кроме того, в разных ситуациях они обладают преимуществом по эффективности или безопасности. Поэтому общий вектор таков: по мере накопления опыта первоначальная настороженность исчезает, и пероральные антикоагулянты прямого действия все шире используются вместо антагонистов витамина К в рамках своих показаний. Более того, эти препараты начинают вытеснять антагонисты витамина К даже у тех категорий пациентов, где они пока мало изучены — так, они уже попали в клинические рекомендации по острому коронарному синдрому. Здесь, однако, надо вовремя остановиться — расширение показаний до окончания надлежащих клинических исследований может привести к серьезным разочарованиям.

Важно также помнить, что существуют категории пациентов, у которых альтернативы антагонистам витамина К на сегодняшний день нет (при всем неудобстве препаратов этой группы).

Отсутствие необходимости в коагулогическом контроле — одно из практических преимуществ, и в этом пероральные антикоагулянты прямого действия похожи на пероральные антиагреганты, низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс натрия. Ведь последние тоже используются без обязательного лабораторного контроля эффективности, и никого это уже не смущает. Позволит ли появление широкодоступных методов контроля эффекта пероральных антикоагулянтов прямого действия улучшить эффективность и безопасность лечения, не ясно, и, когда такие способы появятся, эта гипотеза потребует специального изучения.

Наличие антидота желательно для определенных клинических ситуаций, но для боль-

шинства случаев создает скорее психологический комфорт, чем требуется в реальности. Антидота нет и у пероральных антиагрегантов, и у антагонистов витамина К (витамина К1, который устраняет эффект антагонистов витамина К только к концу суток, нет в России, и при необходимости для быстрого устранения эффекта препаратов этой группы используется заместительная терапия).

В целом, по моему впечатлению, на практике удобство использования перевешивает все другие опасения и неясности. Но, к сожалению, удобство не всегда означает доступность для пациента.

— В современной медицине антикоагулянтная терапия практически всегда назначается пожизненно (неопределенно долго, как чаще всего мы говорим пациентам). Это обстоятельство, естественно, заставляет пациентов в какой-то степени менять привычный образ жизни. В основном, конечно, тех, кто принимает варфарин. Однако очень часто пациенты отказываются от приема препаратов, мотивируя это тем, что субъективно положительного эффекта они не ощущают. В то же время все информационные ресурсы изобилуют данными о кровотечениях как об основном побочном эффекте, что внушает много опасений. Иногда, к сожалению, такого же мнения придерживаются и клиницисты. Как можно перебороть страх пациента и изменить его мнение о необходимости лечения?

— Это важная, во многом психологическая проблема. Оценить эффект профилактического вмешательства в рамках усилий одного врача (и даже коллектива) не очень реально, а навывка доверять результатам контролируемых исследований у многих не сформировано. Зато кровотечения видны сразу. Тем более что речь идет о пожизненном лечении, и отдельные кровотечения могут преследовать пациента многие годы. С другой стороны, даже я достаточно часто слышу рассказы специалистов о тех случаях, когда после отмены антикоагу-

лянтов у пациента развилось серьезное (и иногда смертельное) тромбоэмболическое осложнение, которое стремились предотвратить.

Серьезный разговор о соотношении пользы и риска необходим как пациентам, так и врачам. Здесь важен не только факт возникновения осложнения, но и его абсолютная частота, тяжесть и ожидаемые последствия. Например, обширный кардиоэмболический инсульт не сопоставим по последствиям с кровоточивостью десен. Кроме того, нередко можно выявить (а иногда и устранить) источник кровотечения. Или скорректировать лечение. Иначе говоря, речь идет о достаточно гибком индивидуальном подходе. Но если не развеяны сомнения в необходимости профилактического применения антикоагулянтов, никакой борьбы не будет — препарат просто отменят. Самое удивительное, что антикоагулянт легко меняют на ацетилсалициловую кислоту, которая не имеет преимуществ по безопасности.

На мой взгляд, прежде всего необходимы образовательные мероприятия для профессионалов, клиницистов, которые потом доведут необходимую информацию и до пациентов, и до тех, кто пишет о медицине.

— Наша газета выходит в преддверии II международного форума антикоагулянтной терапии. Что Вы ожидаете от этого мероприятия? Что надеетесь здесь увидеть или услышать? Насколько целесообразным Вы считаете проведение таких мероприятий в мире вообще и в России в частности?

— Проведение форумов по антикоагулянтной терапии абсолютно необходимо. Проблема предупреждения и лечения тромбозов и тромбоэмболий объединяет не только клиницистов самых разных специальностей, но и ученых, изучающих функционирование свертывающей и противосвертывающей систем, разрабатывающих новые подходы к диагностике, контролю терапии и предлагающих новые вмешательства. Накопление

данных происходит очень быстро, что требует не только их осмысления, но и регулярного пересмотра сложившихся представлений и подходов. II международный форум антикоагулянтной терапии стал крупнейшим мероприятием, объединяющим широкий круг профессионалов в этой области, работающих в нашей стране и за рубежом. Он стал площадкой для обмена мнениями, результатами научных и практических исследований, местом, где встречаются ученые, преподаватели и клиницисты. Все это позволяет не только обмениваться информацией, но и рассматривать ее с разных точек зрения. Такой подход можно только приветствовать.

— Традиционный вопрос эксперту: расскажите немного о деятельности института, который Вы представляете.

— ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России образовался в 1988 г. из Института профилактической кардиологии, входившего в состав ВКНЦ АМН СССР. Это ведущее и старейшее учреждение страны, изучающее различные аспекты эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, участвующее в разработке программ по улучшению здоровья населения.

ГНИЦ профилактической медицины обладает мощной клинической базой, которая включает стационар и амбулаторные отделения. Оказывает специализированную медицинскую помощь широкому спектру пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе нуждающимся в эндоваскулярных вмешательствах, инвазивном лечении нарушений ритма и проводимости. Обучает ординаторов по специальностям «кардиология», «терапия», «рентгеноэндоваскулярная диагностика и лечение», специалистов по профилактической медицине. Готовит научные кадры.

Подготовила Мария Габитова

✂

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ | ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



- Сердечная недостаточность
- Ишемическая болезнь сердца
- Первичные кардиомиопатии



- Ожирение



- Нарушение функций щитовидной железы



- Апноэ во время сна



- Сахарный диабет

СКРИНИНГ НА ФИБРИЛЛЯЦИЮ ПРЕДСЕРДИЙ

20,9млн случаев ФП зарегистрировано у мужчин,

12,6млн случаев ФП зарегистрировано у женщин в 2010 г. по всему миру.



ФП встречается чаще у мужчин, чем у женщин.



Риск возникновения ФП увеличивается с возрастом.



Каждый 5^й инсульт — следствие ФП



Госпитализации по поводу ФП составляют 1/3 среди всех госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца.

Для своевременного выявления ФП у всех пациентов в возрасте 65 лет рекомендуется периодический скрининг на предмет наличия ФП с помощью пальпации пульса и последующей регистрации электрокардиограммы (ЭКГ).

ШКАЛА РИСКА РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ CHA₂DS₂VAS_c

	ФАКТОР РИСКА	БАЛЛ
C	Congestive heart disease Застойная сердечная недостаточность	1
H	Hypertension Артериальная гипертензия	1
A ₂	Age ≥ 75 Возраст ≥ 75	2
D	Diabetes mellitus Сахарный диабет	1
S ₂	Stroke Инсульт	2
V	Vascular disease Сосудистое заболевание	1
A	Age 65–74 Возраст 65–74	1
S _c	Sex category Пол (женский)	

ШКАЛА ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ HAS-BLED

	ФАКТОР РИСКА	БАЛЛ
H	Hypertension Артериальная гипертензия	1
A	Abnormal renal or liver function Нарушение функции печени или почек	1 или 2
S	Stroke Инсульт в анамнезе	1
B	Bleeding Кровотечение в анамнезе	1
L	Labile INR Плохо контролируемое международное нормализованное отношение (МНО)	1
E	Elderly Возраст 65 лет и старше	1
D	Drugs or alcohol Прием лекарств, усиливающих риск кровотечения: антиагреганты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС); злоупотребление алкоголем	1 или 2

НОАК: риски при неправильных дозировках



Принято считать, что новые пероральные антикоагулянты (НОАК) безопасно и эффективно снижают риск инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), а главное, позволяют контролировать эффект этих препаратов значительно легче, в отличие от варфарина. Но, как показали новейшие исследования в этой области, НОАК также требуют тщательной коррекции дозировки.

Не так давно в США был проведен ряд крупных исследований по данной тематике. По словам соавтора одной из работ, д-ра Бенджамина Стрейнберга, несмотря на то что НОАК значительно проще в плане контроля по сравнению с варфарином (кумарином), некоторым пациентам все равно требуется тщательный подбор дозы. Здесь стоит отметить, что чем реже корректируется доза НОАК, тем чаще нужно оценивать функцию почек и некоторые другие факторы, способные влиять на скорость метаболизма лекарственных средств.

Если верить результатам исследования, то большинство пациентов получали дози-

ровку НОАК, необходимую для профилактики инсульта при ФП. Некоторым пациентам, хоть их и меньшинство (приблизительно каждый восьмой), потребовалось назначение дозировки off-label, то есть отличающейся от той, что указана производителем препарата. Исследователи отмечают, что такой режим дозирования приводил к неблагоприятным клиническим результатам.

Например, пациенты, которым потребовалась дозировка выше рекомендуемой, имели больший риск смерти [отношение шансов (ОШ) — 1,91], в то время как тем, кто принимал меньшее количество препарата, значительно чаще требовалась госпитализация в кардиологическое отделение (ОШ — 1,26).

Ведущие западные специалисты отмечают, что полученные результаты, вероятнее всего, не позволят в полной мере оценить масштабы назначения НОАК в нерекондмуемых дозах в реальной клинической практике.

Лечащим врачам всегда следует помнить о том, что оральные антикоагулянты всегда требуют тщательного выбора дозы и наблюдения за пациентом независимо от того, получает ли он НОАК или варфарин.

В работе, опубликованной 12 декабря минувшего года, использовался регистр пациентов с ФП ORBIT-AF II. В исследование были включены 5738 пациентов: 425 человек (7,4%) в качестве антикоагулянта получали

дабигатран, 3078 — ривароксабан (53,6%), 2235 — апиксабан (39%).

Пациенты, которые получали дозы антикоагулянтов ниже рекомендованных, в основном женщины старше 70 лет, как правило, имели высокий риск кровотечения по шкале ORBIT. Исследователи отмечают, что довольно затруднительно определить объективные причины назначения дозровок, отличающихся от рекомендованных. Все эти данные приводят нас к выводу о том, что дозировку НОАК, подобно варфарину, нужно подбирать тщательно, с учетом особенностей каждого пациента.

Подготовила [Елизавета Фёдорова](#)

23–25 марта 2017 г.

Москва, гостиница «Салют»

КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА = $\frac{(140 - \text{возраст, г.}) \times \text{масса тела, кг}}{72 \times \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}}$

(для женщин результат умножают на 0,85)

ВНИМАНИЕ! СКФ ≠ клиренс креатинина

МЕХАНИЧЕСКИЙ КЛАПАН СЕРДЦА ИЛИ МИТРАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ СРЕДНЕЙ ИЛИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

ОЦЕНИТЬ РИСК РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА ПО ШКАЛЕ $IA_2DS_2VAS_C$

0^A

1

≥ 2

Антикоагулянтная и антитромбоцитарная терапии НЕ НУЖНЫ

Рассмотреть назначение АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ терапии

Рассмотреть установку ОККЛЮДЕРА УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ при наличии противопоказаний к приему оральных антикоагулянтов.

Прямые пероральные антикоагулянты

Антагонисты витамина К

РИВАРОКСАБАН

< 15 мл/мин

15–49 мл/мин*

> 50 мл/мин

Не рекомендуется

15 мг

20 мг

АПИКСАБАН

< 15 мл/мин

15–29 мл/мин

> 30 мл/мин

Запрещен

2,5 мг

возраст

вес

уровень креатинина

> 80 лет

< 60 кг

> 133 мкмоль/л

≥ 2 пункта

≤ 1 пункта

2,5 мг

5 мг

ДАБИГАТРАН

< 30 мл/мин

30–50 мл/мин

> 50 мл/мин

Запрещен

возраст

или высокий риск кровотечения

> 80 лет

≥ 75 лет

110 мг

150 мг

150 мг

возраст

Низкий риск тромбоэмболии или высокий риск кровотечения

< 75 лет

75–80 лет

> 80 лет

150 мг

150 мг

150 мг

110 мг

ВАРФАРИН

Клиренс креатинина 250 мл/мин

Режим дозирования — индивидуальный, под контролем МНО (целевое значение 2–3).

Обычно начальная доза варфарина составляет 5 мг однократно в течение 2 дней с дальнейшей коррекцией дозы (3–9 мг) в зависимости от значений МНО.

Один раз в сутки, в одно и то же время.

* С осторожностью применять пациентам с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин.

И С С Л Е Д О В А Н И Я

После аблации

Кардиореабилитация оказывает положительное влияние на здоровье пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), сокращает частоту госпитализации в кардиологические стационары и значительно снижает смертность. Согласно многим исследованиям, пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), прошедшие курс реабилитации, отмечают улучшение качества жизни.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающаяся аритмия, от которой страдает не менее 2% населения стран Запада. На ФП приходится около трети всех госпитализаций в кардиологические стационары. Пациенты с данным нарушением ритма сердца физически значительно менее выносливы по сравнению с популяцией в целом. Радиочастотная катетерная аблация (РЧА) — инвазивный метод лечения аритмии, который в последние годы становится все более и более популярным. Несмотря на то что качество жизни пациентов после РЧА становится выше, их выносливость и физическая подготовка остаются на низком уровне, а частота рецидивов ФП остается значительной — не менее 30%.

В настоящее время опубликовано лишь 3 крупных рандомизированных клинических исследования, посвященных влиянию физических упражнений на увеличение выносливости пациентов с постоянной формой ФП. С помощью мета-анализа выявлено, что упражнения действительно достоверно улучшают примерно на 23% ($p < 0,00001$; 3 исследования, 118 пациентов) качество жизни пациентов. Однако ни в одно из проведенных ранее исследований не были включены пациенты, перенесшие РЧА, а ведь им требуется значительно больше времени, внимания медицинского персонала для восстановления физической активности и повышения качества жизни после инвазивного лечения аритмии.

В исследование д-ра Риссома (которое опубликовано в Am Heart J в 2016 г.) в период с 2011 по 2013 гг. были отобраны более 500 пациентов, но в соответствии с критериями включения и исключения в исследование вошли лишь 210 человек, которые были разделены на 2 равные группы. Среди них преобладали мужчины (74%), средний возраст выборки составил 59 лет, в основном все пациенты страдали пароксизмальной формой ФП, около трети пациентов — артериальной гипертензией. Доминирующими симптомами аритмии были повышенная утомляемость, тахикардия, головокружение, одышка.

Первая группа (группа кардиореабилитации) получала расширенную программу восстановления, включавшую в себя индивидуальный план физических упражнений и обучающие программы. Целью кардиотренировок было повышение толерантности пациентов к физической нагрузке, а программа была составлена в соответствии с доказатель-

ной базой кардиореабилитации пациентов, страдающих ХСН и ИБС. Тренировки начинались через месяц после проведения аблации. Пациенты выполняли упражнения 3 раза в неделю на протяжении 12 нед. Один раз в неделю тренировка проходила на базе клиники, где с помощью ЭКГ-аппарата, встроенного в футболку, можно было отслеживать сердечный ритм во время занятий. Аэробные и силовые упражнения постепенно усложнялись на протяжении тренировки (в зависимости от количества набранных баллов по шкале Борга), а комплекс упражнений с каждой неделей становился все более и более насыщенным.

Также проводились комплексные консультации для эмоциональной поддержки пациентов и закрепления навыков по противодействию симптомам ФП. Надо отметить, что пациенты проходили своеобразную «школу больных с фибрилляцией предсердий», где им рассказывали об этом нарушении ритма, возможных симптомах и правилах их купирова-

ния. Всего было предусмотрено 4 занятия, первое из которых проходило примерно через месяц после РЧА, а каждое последующее — 1 раз в 5–7 нед. Помимо личных встреч с врачом пациентам была предоставлена возможность проведения консультации по телефону.

Вторая группа пациентов имела возможность только прийти на консультацию к врачу через 3 и 6 мес после выполнения РЧА.

Толерантность к физической нагрузке, как и предполагалось, оказалась значительно выше у пациентов 1-й группы. Примечательно, что также была обнаружена взаимосвязь между тренировками и длительностью их проведения: чем дольше пациент придерживался программы тренировок, тем лучше были его показатели по данным эргоспирометрии. Что касается результатов психолого-образовательной поддержки, то значимых различий между 1-й и 2-й группой пациентов не выявлено.

Крайне важен факт того, что было установлено положительное воздействие физической нагрузки, поскольку снижение толерантности к ней — важный предиктор заболеваний сердечно-сосудистой системы и ранней смерти. Более того, была доказана связь между физической нагрузкой, толерантностью к ней и уровнем психологического благополучия. Независимо от диагноза, повышение выносливости стало главным клиническим результатом кардиореабилитации. В ходе исследования у пациентов 1-й группы не выявлено ни серьезных проблем со стороны сердечно-сосудистой системы, ни значительного увеличения частоты возникновения неприятных симптомов ФП по сравнению со 2-й группой. Это приводит врачей к выводу о том, что разумная физическая нагрузка не только благоприятно сказывается на общем состоянии здоровья пациентов, но и не таит в себе никакой опасности даже для тех, кто перенес РЧА.

Подводя итоги, хочется отметить, что краткосрочный эффект от выполнения программы упражнений очевиден, но пока еще нет данных об отдаленных результатах. Расширенная программа реабилитации для пациентов, перенесших РЧА, кажется вполне безопасной.

Подготовила [Елизавета Фёдорова](#)



Варфарин: низкая приверженность

К сожалению, значительное число пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий (ФП), прекращают прием варфарина менее чем через год от начала лечения. Особенно часто отменяют прием препарата пациенты, перенесшие радиочастотную аблацию (РЧА) и электрическую кардиоверсию (ЭКВ).

Данные нового исследования, опубликованного в январе этого года, подтвердили, что пациенты с ФП (варфарин необходим им для снижения риска инсульта) довольно редко придерживаются терапии, назначенной лечащим врачом. Более того, в течение года от момента начала лечения около

трети (!) пациентов полностью отменяют препарат.

По мнению д-ра Дж.Д. Барнеса, одного из авторов работы, достаточно новой информацией можно считать то, что пациенты с ФП, перенесшие РЧА или ЭКВ, значительно чаще прекращают прием варфарина в течение первых 12 мес лечения по сравнению с теми пациентами, кто продолжал консервативное лечение.

Проанализированы данные 734 историй болезни пациентов за период с августа 2011 по декабрь 2013 гг., получавших варфарин по поводу ФП неклапанной этиологии. Исследователи обнаружили, что 270 (36,7%) пациентов прекратили прием препарата

в первые 12 мес лечения: это сделали 54,1% (то есть практически каждый второй) пациентов, перенесших РЧА или ЭКВ, и всего 29,5% пациентов, которым данные процедуры не выполнялись ($p < 0,001$).

Предикторами прекращения приема варфарина помимо наличия РЧА или ЭКВ в анамнезе оказались также низкий балл по шкале CHA₂DS₂-VASc (средний балл 3,0 против 3,7; $p < 0,001$) и меньшее время нахождения в терапевтическом диапазоне целевого международного нормализованного отношения в 1-й год приема препарата (51,2 против 65,5%; $p < 0,001$).

Д-р Барнес напоминает, что в работе учитывались только пациенты, принимающие

варфарин, а значит, нельзя с уверенностью утверждать, существуют или нет подобные закономерности и для пациентов, принимающих новые пероральные антикоагулянты.

Наличие ФП требует постоянного приема препаратов для предотвращения риска инсульта, но все-таки до сих пор нет точного ответа на вопрос о целесообразности антикоагулянтной терапии (и ее длительности) после проведения РЧА или ЭКВ. Таким образом, с учетом полученных данных задача лечащего врача более тщательно наблюдать за своими пациентами и объяснять необходимость постоянного приема препаратов.

Подготовила [Елизавета Фёдорова](#)

Сердечно-сосудистые осложнения при неалкогольной жировой болезни печени

С 1980 г., когда Ludwig L. et al. выявили изменения в печени, характерные для алкогольного гепатита, у лиц, не злоупотреблявших алкоголем, началось интенсивное изучение НАЖБП.



Валерий
Михайлович
МАХОВ

Д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии №1
лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова» Минздрава России



Мария
Алексеевна
ИСАЙКИНА

Аспирант кафедры факультетской терапии №1
лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Вопределение НАЖБП заложены 2 главных принципа: морфологическая картина при микроскопии биоптата полностью соответствует изменениям при алкогольной патологии и отсутствует главный этиологический фактор — алкоголь в гепатотоксических дозах. Обязательное условие — исключение вирусных, лекарственных и других причин. НАЖБП включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. Распространенность НАЖБП в общей европейской популяции в среднем составляет 20–33%, у лиц с сахарным диабетом (СД) 2-го типа — 42,6–69%. В Российской Федерации, по данным исследования DIREG_L_01903, частота НАЖБП составила 27% в 2007 г., а в 2015 г., по результатам исследования DIREG-2, — уже 37%, показав прирост более 10%, что выводит ее на 1-е место (71,6%) по заболеваниям печени. Продemonстрирована высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска в российской

популяции пациентов с НАЖБП, среди которых оказались дислипидемия (75,9% пациентов), артериальная гипертензия (АГ) (69,9%) и гиперхолестеринемия (68,8%). НАЖБП — один из наиболее распространенных проявлений метаболического синдрома (МС). Более того, НАЖБП позиционируется как одна из обязательных составляющих МС и может расцениваться как раннее проявление метаболических нарушений, особенно у людей с нормальной массой тела. По данным последних исследований, при наличии МС встречаемость НАЖБП составляет 100% случаев, из них в 42% — в виде НАСГ. При сочетании НАЖБП и МС выявляют высокое содержание триглицеридов (ТГ), липопротеинов (ЛП) и свободных жирных кислот (СЖК) в крови и в печени. Накопление СЖК в печени способствует высокому уровню инсулина в крови. Гиперинсулинизм, сопровождающий ожирение, СД 2-го типа и МС — патогенетические факторы, поскольку инсулин стимулирует синтез СЖК, ТГ, а так-

же снижает β -окисление СЖК и эвакуацию липидов из печени.

На протяжении многих лет НАЖБП считалась сугубо гастроэнтерологической проблемой. Однако пациенты с НАЖБП реже умирают от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы и значительно чаще от инсульта, инфаркта и нарушений ритма.

Показано, что для развития атеросклероза необходимы 2 основных условия: нарушение в обмене липидов и нарушение со стороны интимы сосудов.

По данным последних исследований, у пациентов с НАЖБП наряду с большей распространенностью традиционных факторов

**НАЖБП УВЕЛИЧИВАЕТ
РИСК СМЕРТНОСТИ
ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ В 2 РАЗА.^{1,2}**

ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ Н
ЭФФЕКТИВЕН В ТЕРАПИИ НАЖБП.^{3,4}



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н. Регистрационное удостоверение номер: П N 011496/01 от 28.06.16. Торговое название: Эссенциале® форте Н. Лекарственная форма: капсулы. Состав: в 1 капсуле содержится активный ингредиент: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3- α -фосфатидил)-холина (синонимы: EPL, эссенциальные фосфолипиды) — 300 мг. Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство. Код АТХ: A05C. Показания к применению: хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дистрофия печени различной этиологии, токсические поражения печени, алкогольный гепатит, токсикоз беременности, профилактика рецидивов образования желчных камней, псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии), радиационный синдром. Противопоказания: известная повышенная чувствительность к фосфатидилхолину или другим вспомогательным ингредиентам препарата. Детский возраст до 12 лет (отсутствие достаточной доказательной базы). Способ применения и дозы: по 2 капсулы 3 раза в день во время еды. Как правило, продолжительность приема неограниченна. Побочные действия: желудочно-кишечный дискомфорт, мягкий стул, диарея, кожные аллергические реакции. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

¹ Bhatia L. S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? European Heart Journal. 2012; 33: 1190–1200. ² Calori G. Fatty Liver Index and Mortality: The Cremona Study in the 15th Year of Follow-Up. Hepatology, July 2011; 145–152. ³ Gundermann K.-J. et al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. Clinical and Experimental Gastroenterology. 2016; 9: 105–117. ⁴ Sas et al. Beneficial influence of polyunsaturated Phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with Nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. Journal of Hepatology. 2013; 58: S549.

Эссенциальные фосфолипиды помогают восстанавливать клетки печени (проверялось в экспериментальных исследованиях)*. * Gundermann K.-J. et al. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacological Reports. 2016; 9: 105–117.

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

SANOFI

риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (ожирение, СД, МС и другие) встречаются «новые» факторы риска, такие как увеличение толщины перикардиального жира, эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа, С-реактивный белок (СРБ), факторы риска, объединенные Фремингемской шкалой (пол, возраст, АГ, гиперлипидемия, курение). Данные факторы риска ассоциированы с риском развития ССЗ не меньше, а в некоторых случаях даже больше, чем «традиционные».

Одно из звеньев патогенеза — существенное повышение риска кальциноза артерий разного калибра. Фиброз становится важным объединяющим фактором патологии сердца и печени. Пусковой механизм его развития в обоих случаях — ангиотензин II. Ангиотензин II в наибольшей степени влияет на изменение фибробластов, приводящих к гипертрофии миокарда. Под его воздействием происходит активация звездчатых клеток печени, сокращение миофибробластов, их пролиферация и высвобождение провоспалительных цитокинов, а также накопление внеклеточного матрикса, что играет определенную роль в развитии патологии печени.

Показано, что для развития атеросклероза необходимы 2 основных условия: нарушение в обмене липидов и нарушение со стороны интимы сосудов. При НАЖБП происходит нарушение липидного обмена, что проявляется в виде повышения холестерина (ХС) ЛП низкой плотности (ЛПНП), снижения ХС ЛП высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемии. Повреждение интимы артерий при болезнях печени опосредованы: окисленными липидами ЛПНП, повышением концентрации СРБ и ипопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, гипергликемией, инсулинорезистентностью, повышением уровня гомоцистеина, увеличением содержания фибриногена, дефицитом оксида азота (NO).

Помимо этих факторов большое внимание уделяется повышенной жесткости артерий при НАЖБП, так как НАЖБП позиционируется как индикатор повышенной артериальной

жесткости. Артериальная жесткость независимо от классических сердечно-сосудистых факторов риска ассоциирована с НАЖБП. Таким образом, при НАЖБП повышен риск развития атеросклероза, в том числе и субклинического, что проявляется в большей толщине комплекса интима-медиа (КИМ) и повышенном уровне СРБ.

“ Развитие НАЖБП неразрывно связано с метаболическими показателями, влияющими на прогноз заболевания, который определяется не только прогрессированием патологического процесса в печени, но и увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений.

НАЖБП служит предиктором ССЗ независимо от других факторов риска. По данным Nagauchi M. (2007), риск ССЗ у лиц с НАЖБП выше в 4,12 раз в сравнении с лицами без НАЖБП, причем у женщин с НАЖБП риск сердечно-сосудистых осложнений выше, чем у мужчин, — в 7,32. У лиц с НАЖБП основной причиной смерти по результатам наблюдения в течение 21 года стали ССЗ. При НАЖБП повышается уровень не только сердечно-сосудистой, но и общей смертности. Исследования Ratziu (2010) показали, что факт наличия НАЖБП повышает общую смертность на 35–85% по сравнению с лицами идентичного возраста и пола общей популяции.

Существует четкая взаимосвязь между АГ и стеатозом печени. По данным López-Suárez A. et al. (2011), при наличии НАЖБП в общей

популяции чаще выявляется АГ — 49,5 против 38,5% без НАЖБП.

Эпикардиальный жир, который служит постоянным депо висцерального жира сердца, связан с инсулинорезистентностью, повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и НАЖБП. Толщина эпикардиального жира тесно коррелирует с толщиной висце-

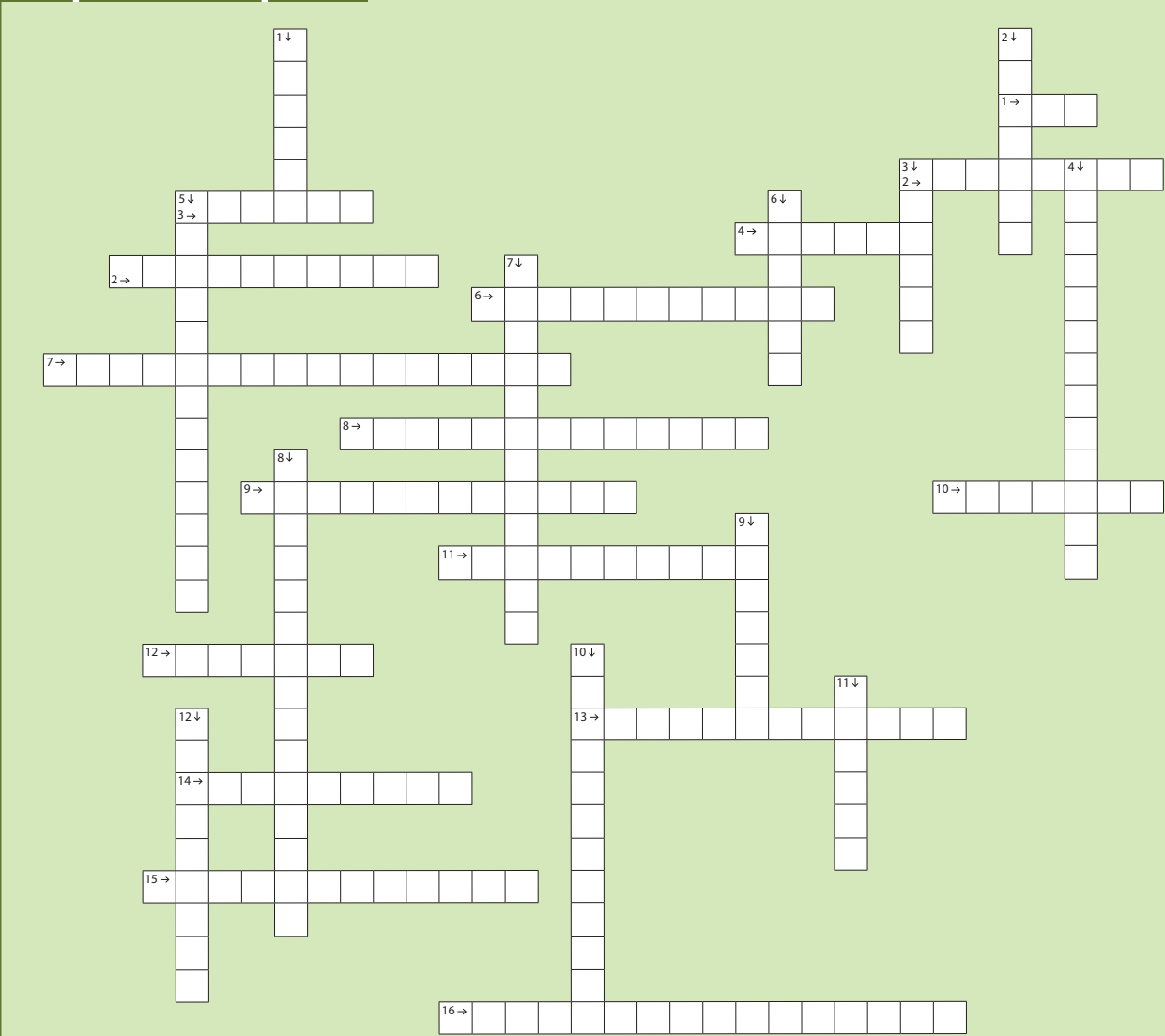
ральной стенки. Продemonстрировано, что у пациентов с ХСН и МС с НАЖБП по сравнению с пациентами ХСН без НАЖБП отмечается более тяжелое течение ХСН. Это проявляется более высоким функциональным классом ХСН по шкале клинического состояния, большей частотой отеков, худшими результатами теста 6-минутной ходьбы. Выявлено более выраженное ремоделирование сердца у лиц с ХСН при наличии НАЖБП: достоверно большая толщина эпикардиального жира, большее увеличение размеров камер сердца и толщины их стенок, большая масса миокарда по сравнению с пациентами ХСН без НАЖБП и МС.

Изучаются новые маркеры, способствующие прогрессированию НАЖБП от простого стеатоза до фиброза и цирроза печени. Так, галектин-3 представляет собой химерный белок, имеющий с одной стороны домен, узнающий углеводы (CRD), с другой — дополнительный нелективный домен, который может быть вовлечен в процесс олигомеризации.

У пациентов с МС и НАЖБП отмечается повышенный уровень галектина-3. Обнаружены корреляции между концентрацией галектина-3 у пациентов со стеатозом печени и фракцией фиброза сердца. Таким образом, галектин-3 может быть фактором прогрессирования фиброза не только в печени, но и в миокарде.

Итак, развитие НАЖБП неразрывно связано с метаболическими показателями, влияющими на прогноз заболевания, который определяется не только прогрессированием патологического процесса в печени, но и увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений. Ввиду того, что НАЖБП рассматривают в качестве предиктора сердечно-сосудистых событий, своевременная диагностика, мероприятия по модификации образа жизни, вовремя назначенная терапия, которая воздействует на основные патогенетические звенья развития НАЖБП, позволит добиться снижения сердечно-сосудистых осложнений.

Кроссворд



А В Т О Р И Т Е Т

Практика антикоагулянтов.

Проблема выбора антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике



Анастасия
Андреевна
СОКОЛОВА

К.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета, зам. директора по образовательной деятельности Института персонифицированной медицины ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

В обновиленных рекомендациях по диагностике и ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) Европейского кардиологического общества 2016 г. прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) «обошли на повороте» антагонистов витамина К (АВК) и получили преимущество при первичном назначении для профилактики тромбоэмболических осложнений. Однако никаких указаний по выбору препарата (дабигатран, апиксабан, ривароксабан) внутри группы ППОАК в данном документе не отражено, да и вероятность того, что в ближайшее время такие рекомендации появятся очень мала.

Что же делать практикующему врачу? Как сделать свой выбор в пользу того или иного препарата? Что брать за основу при выборе препарата?

К сожалению, большая часть имеющихся данных по применению ППОАК — это результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых они сравнивались только с варфарином, но не между собой. Внутригруппового прямого сравнения ППОАК не проводилось и, вероятнее всего, никогда не будет. Поэтому для определения «лидера направления» (если такой вообще может быть) мы имеем право использовать только косвенные данные, отражающие общую тенденцию, но не дающие однозначного ответа на вопрос.

В то же время, за прошедшие 5 лет накоплен достаточно большой опыт применения новых препаратов, что позволяет проводить широкомасштабные ретроспективные исследования эффективности и безопасности ППОАК в реальной практике. Такие данные обладают меньшим уровнем доказательности, но зато дают представление о том, что происходит в «боевых», приближенных к реальным, условиях, а не в слишком «идеальных» зачастую рамках РКИ.

Реальная клиническая практика по результатам ретроспективного исследования, основанного на анализе данных страховой программы Medicare (США)

Данные страховой программы Medicare послужили основой для проведения ретроспективного исследования 2 наиболее часто назначаемых ППОАК: дабигатрана и ривароксабана. Анализировались данные о пациентах с ноября 2011 г. по июль 2014 г.: было включено почти 118 тыс. пациентов с общей продолжительностью наблюдения более 35 тыс. па-

циенто-лет, из которых 15 500 человеко-лет пришлось на дабигатран и 20 200 — на ривароксабан. С учетом особенностей страховки (более 80% пациентов были пациентами с ФП старше 65 лет) в исследование включалась именно эта возрастная группа. В анализ включались пациенты, ранее не принимавшие АВК и получавшие прямые пероральные антикоагулянты в стандартных, не сниженных дозах (150 мг 2 раза в сутки — для дабигатрана, 20 мг 1 раз в сутки — для ривароксабана). Перед анализом конечных точек исходные данные были специальным образом сбалансированы с учетом клинических характеристик пациентов (проведена так называемая статистическая «псевдорандомизация»). Данный метод позволяет в значительной степени компенсировать недостатки ретроспективных исследований: отсутствие случайного выбора препарата и не всегда совпадающие исходные характеристики пациентов. Из анализа исключались пациенты с терминальной стадией хронической почечной болезни (ХПБ) и альтернативными причинами назначения антикоагулянтов (протезированный механический клапан, тромбоз глубоких вен или ортопедические операции). В качестве первичной конечной точки использовались тромбоэмболический инсульт, внутричерепное кровотечение, большое кровотечение любой локализации, а также смерть пациента. В качестве вторичных конечных точек рассматривались госпитализация пациента по поводу кровотечения любой локализации и инфаркт миокарда.

При сравнении 2 препаратов по эффективности профилактики инсультов достоверных различий получено не было (7,7 инсультов на 1000 пациенто-лет в группе ривароксабана и 9,7 случаев в группе дабигатрана; различия недостоверны).

По числу геморрагических осложнений дабигатран оказался достоверно безопаснее ривароксабана по всем конечным точкам. Так, у пациентов, принимавших дабигатран, частота развития внутричерепных кровотечений составила 3,7 случая на 1000 пациенто-лет приема препарата, в то время как у пациентов на ривароксабана внутричерепные кровотечения на 65% чаще — в 5,7 случаев на 1000 пациенто-лет [отношение шансов (ОШ) — 1,65; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,20–2,26]. Аналогичные результаты получены и по частоте всех больших экстракраниальных кровотечений: частота для дабигатрана составила 26,6 на 1000 пациенто-лет, для ривароксабана — 39,4 на 1000 пациенто-лет (ОШ 1,47; ДИ 1,31–1,66). При этом большая часть из числа этих кровотечений были желудочно-кишечными, и по ним также достоверно безопаснее (на 39%) оказался дабигатран (ОШ 1,39; ДИ 1,22–1,58).

Реальная клиническая практика по результатам ретроспективного исследования, основанного на анализе данных страховой программы Medicare и базы данных Truven MarketScan (G. Lip et al.)

Исследование проводилось на основе изучения базы данных Truven MarketScan и включало 29 338 пациентов с неклапанной

ФП, которым была впервые назначена антикоагулянтная терапия в период с 1 января по 31 декабря 2013 г. Средний период наблюдения составил 1 год. Из всей когорты пациентов 2402 (8,19%) получали апиксабан, 4173 (14,22%) — дабигатран, 10 050 (34,26%) — ривароксабан и 12 713 (43,33%) — варфарин.

Пациенты в группе варфарина были старше, с более высоким исходным средним баллом по шкале CHA2DS2-VASc; затем следовали пациенты, получавшие апиксабан, ривароксабан и дабигатран. ОШ получить кровотечение было приведено в соответствие с демографическими и клиническими характеристиками пациентов.

В данном ретроспективном исследовании оказалось, что у пациентов, получавших апиксабан, риск больших кровотечений был в 2,2 раза меньше, чем при терапии ривароксабаном ($p = 0,0052$). А вот в случае сравнения дабигатрана с апиксабаном риск развития больших кровотечений был аналогичным ($p = 0,079$), делая терапию пациентов с ФП препаратами двукратного приема более безопасной.

В практике работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии, созданного на базе УКБ №1 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, на основе всего вышеизложенного мы предложили алгоритм персонифицированного подбора ППОАК в зависимости от «конкретных» характеристик пациентов. Отсутствие преимуществ ривароксабана над варфарином, за исключением более низкой частоты геморрагических инсультов в исследовании ROCKET-AF, не позволило ривароксабану завоевать более широкую нишу. Однако в одной из регистровых публикаций — анализе данных крупнейшей базы врачебных назначений США «Symphony Health Solutions (SHS) Patient Transactional Datasets» (май 2011 г.—июль 2012 г.) показано, что при назначении пациентам с ФП ривароксабана в дозе 20 мг в сутки имеется аналогичная с варфарином эффективность (HR 0,77; 95%-ный ДИ 0,55–1,09) и безопасность (HR 1,08; 95%-ный ДИ 0,71–1,64), но число венозных тромбозов (ТГВ+ТЭЛА) на 64% ниже, чем на варфарине (HR 0,36; 95%-ный ДИ 0,24–0,54; $p < 0,001$). Это позволяет нам рассматривать ривароксабан как препа-

Прадакса® – защита от инсульта, которой Вы можете доверять*1-6

Прадакса® – профиль безопасности подтвержден в независимом исследовании FDA (>134 000 пациентов)²

Прадакса® 150 мг – единственный НОАК, превзошедший варфарин в снижении риска ишемического инсульта*¹

*у пациентов с фибрилляцией предсердий
НОАК – новый оральный антикоагулянт
FDA – Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарствами
Министерства здравоохранения США

«У меня много планов. Инсульт в них не входит»

Литература: 1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–1885; 2. Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATION.114.012061; 3. Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014; 4. Lipson TB et al. Am J Med 2014;127:559–566; doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031; 5. Lipson TB et al. Am J Med 2014;127:229–236; doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005; 6. Ezekowitz M et al. Presentation at 10684 at AHA Scientific sessions; 16–20 Nov 2013; Dallas; available at: <http://www.abstractsonline.com/Full/abstract.asp?doi=10.1177/0885066613504849>; 7. Ezekowitz M et al. Presentation at 10684 at AHA Scientific sessions; 16–20 Nov 2013; Dallas; available at: <http://www.abstractsonline.com/Full/abstract.asp?doi=10.1177/0885066613504849>

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Прадакса®)

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировок 150 мг). МНН: дабигатран этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. Состав: одна капсула содержит 66,49 мг, 126,93 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. Показания: профилактика венозных тромбозов и у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (СКФ менее 30 мл/мин); активные клинически значимые кровотечения, геморрагический диатез, стойкое или фармакологически индуцированное нарушение гемостаз; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего ишемического инсульта, кровоизлияния в мозг, кровоизлияния в сетчатку, кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые нарушения, одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (энксаларин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), оральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоназола для системного применения; циклоспорин, итраконазол, тапиролакс и дронадрон; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения проглатывания препарата в желудок. Не следует всасывать капсулу. **Особые указания:** при приеме капсул из блистера оторвите один индивидуальный блистер от блистерулавки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие:** побочные эффекты, вызванные при применении препарата с целью профилактики ВТГ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Частота (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, ургентальные кровотечения, гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:** риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяется не должен, поскольку есть данные о полном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбоцитоза или экзистенциального свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-SYS у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** в сухом месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация** представлена в инструкции по медицинскому применению.



ООО «Берингер Ингельхайм»
Россия, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3,
телефон +7 495 544-50-44, факс +7 495 544-56-20

150 мг 2 раза в день
Прадакса®
дабигатран этексилат
Защита от инсульта, подтвержденная практикой*⁴

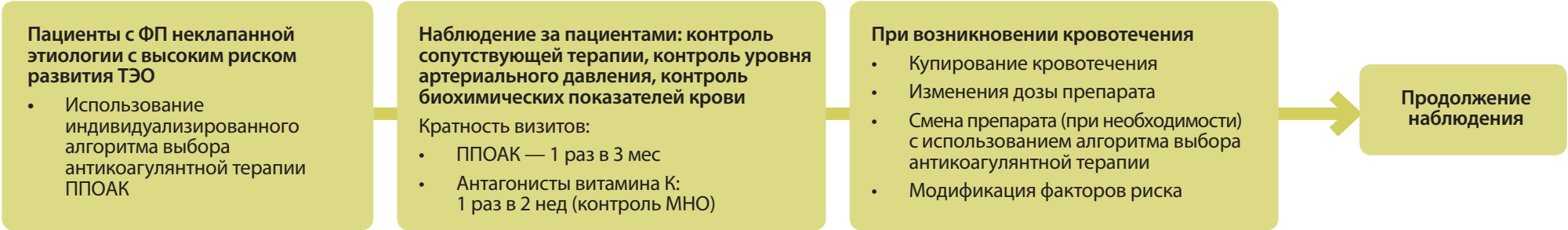


РИС. Модель наблюдения за пациентами, получающими антикоагулянтную терапию.

рат выбора при наличии риска ТЭО как в артериальном (ФП), так и венозном (ТГВ+ТЭЛА) русле. В результате применения данной схемы за 2,5 года наблюдения за более чем 100 пациентами, принимающими ППОАК, не зафиксировано ни одного тромбозэмболического события и лишь 1 крупное кровотечение. Как и мы, в настоящее время большинство экспертов склоняются все-таки в большей степени к двукратному режиму дозирования применения новых пероральных антикоагулянтов. Кажущееся удобство однократного приема может

быть существенным недостатком из-за того, что в реальной жизни пропуски дозы при однократном приеме дают гораздо большие «окна» без антикоагулянтной терапии. Тем не менее необходимо и дальше продолжать собирать и анализировать данные по применению ППОАК в рутинной клинической практике, чтобы не пропустить потенциальные «сигналы безопасности».

В качестве наиболее оптимального способа наблюдения за данной когортой пациентов предлагается рассмотреть создание

кабинетов контроля за пациентами, получающими антикоагулянтную терапию. В качестве предикторов неблагоприятного применения антикоагулянтов можно отметить такие немодифицируемые факторы, как прогрессирование ХБП, наличие перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, высокий балл по шкале HAS-BLED и пожилой возраст, которые стоит учитывать при выборе антикоагулянтной терапии и последующем наблюдении за пациентами.

Опыт работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии продемонстрировал возможности улучшения качества наблюдения и ведения данной группы пациентов, большую приверженность к терапии, более низкое число геморрагических и тромбозэмболических событий. К сожалению, пока данный опыт не отражает реальных возможностей российского здравоохранения и показывает лишь модель, приближенную к идеальным условиям ведения данной группы пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Фибрилляция предсердий.

Обзор европейских рекомендаций 2016 г.

Данное нарушение ритма сердца остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности, внезапной смерти и сердечно-сосудистой заболеваемости в целом во всем мире. Более того, по прогнозам, количество таких пациентов заметно увеличится в будущем.

На проходившем в августе 2016 г. в Риме ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) были представлены новые рекомендации по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). В новом документе акцент делается на комплексном подходе к ведению пациентов с ФП. Он включает пять положений: контроль ритма и частоты в остром периоде, коррекцию предрасполагающих факторов, оценку риска инсульта, частоту сердечных сокращений и симптомов. Таким образом, удастся достигнуть улучшения прогноза и качества жизни пациентов.

При первичном назначении терапии пероральными антикоагулянтами следует отдавать предпочтение прямым пероральным антикоагулянтам (ППОАК), а не антагонистам витамина К (АВК) — конечно же при отсутствии противопоказаний к применению нового класса препаратов. ППОАК предотвращают развитие инсультов столь же эффективно (или даже несколько лучше), чем варфарин, и имеют лучший профиль безопасности, ассоциируемый с более низкой частотой внутри-

черепных и экстракраниальных кровотечений. Пациентам с механическими клапанами сердца, митральным стенозом средней или тяжелой степени по-прежнему в качестве единственного перорального антикоагулянта рекомендован варфарин.

Из новых рекомендаций исчезла обязательная оценка риска кровотечения по шкале HAS-BLED. Теперь любую из шкал риска кровотечений (HAS-BLED, ORBIT, ABC) можно на равных использовать для оценки модифицируемых факторов риска большого кровотечения. Отдельно отмечается, что высокий риск не должен стать причиной отмены или неназначения пероральных антикоагулянтов.

Ряд изменений коснулся и профилактики тромбозэмболических осложнений. Согласно новым рекомендациям женщинам антикоагулянтная терапия в обязательном порядке (класс рекомендаций — I, уровень доказанности — A) рекомендована при сумме баллов по шкале CHA2DS2-VASc 3 и более (включая 1 из них за принадлежность к женскому полу). При наличии у женщины с ФП 2 баллов (1 из которых — женский пол) на-

значение антикоагулянтной терапии возможно, но остается на усмотрение врача. То есть теперь для обязательного назначения антикоагулянтной терапии недостаточно только принадлежности к женскому полу или возраста 65–74 лет (по 1 баллу по шкале CHA2DS2-VASc), необходим как минимум еще один фактор риска развития инсульта.

У беременных женщин и женщин, планирующих беременность, следует избегать назначения прямых пероральных антикоагулянтов, так как недостаточно данных об их потенциально тератогенном действии. Для минимизации тератогенного риска и внутриматочного кровотечения в 1-м триместре беременности и за 2–4 нед до родов рекомендуется применение низкомолекулярных гепаринов. Антагонисты витамина К и гепарин могут использоваться на остальных сроках беременности.

В рекомендациях 2016 г. значительно доработаны схемы тройной и двойной анти тромботической терапии после острого коронарного синдрома или планового чрескожного вмешательства в зависимости от риска развития кровотечения (таблицы 1 и 2).

Новое коснулось и ведения пациентов после перенесенного ишемического инсульта и внутримозгового кровотечения. Знаменитый «закон Динера», названный в честь немецкого невролога Ханс-Кристофа Динера, длительно использующего данный подход в собственной практике, теперь официально узаконен в качестве рекомендаций. В соответствии с ним при развитии ишемических событий на фоне ФП при транзиторной ишемической атаке (ТИА) возобновление или первичное назначение антикоагулянтов разрешается при ТИА в 1-й же день события при исключении геморрагической трансформации по данным компьютерной томографии, при малом инсульте — с 3-го дня, при среднем инсульте — с 6-го дня, при большом — с 12-го дня.

При перенесенном геморрагическом инсульте на фоне ФП решение о назначении/возобновлении терапии с учетом всех «за» и «против» должно приниматься не ранее чем через 4–8 нед после события.

Подготовила [Наталья Морина](#)

ТАБЛ. 1. Анти тромботическая терапия после острого коронарного синдрома у пациентов с ФП, нуждающихся в антикоагуляции.

	Пациенты с ФП, нуждающиеся в оральных антикоагулянтах (ОАК) после острого коронарного синдрома (ОКС)				
Время от ОКС, мес	Риск кровотечения низкий по сравнению с риском ОКС или тромбозом стента			Риск кровотечения высокий по сравнению с риском ОКС или тромбозом стента	
1	ОАК	Аспирин 75–100 мг в день	Клопидогрел 75 мг в день	ОАК	Аспирин 75–100 мг в день Клопидогрел 75 мг в день
2–6				ОАК	Аспирин 75–100 мг в день или клопидогрел 75 мг в день
7–12	ОАК				
> 12	ОАК			ОАК	

ТАБЛ. 2. Анти тромботическая терапия после планового чрескожного вмешательства у пациентов с ФП, нуждающихся в антикоагуляции.

Время от ОКС, мес	Пациенты с ФП, нуждающиеся в ОАК после планового чрескожного коронарного вмешательства или установки стента			
	Риск кровотечения низкий по сравнению с риском ОКС или тромбозом стента		Риск кровотечения высокий по сравнению с риском ОКС или тромбозом стента	
1	ОАК	Аспирин 75–100 мг в день		Клопидогрел 75 мг в день
2–6		Аспирин 75–100 мг в день или клопидогрел 75 мг в день		ОАК
7–12	ОАК	Аспирин 75–100 мг в день или клопидогрел 75 мг в день		ОАК
> 12	ОАК		ОАК	

Настоящее и будущее ТИАК

Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) — сравнительно новый метод хирургического лечения стеноза аортального клапана.

Впервые проведенная в 2002 г., ТИАК на настоящий момент используется как альтернатива стандартной операции замены аортального клапана на открытом сердце у пациентов с тяжелым симптоматическим стенозом. В исследованиях ТИАК продемонстрировала лучшую эффективность, чем медикаментозная терапия у пациентов, которым противопоказана операция, и была не хуже, чем открытая операция у пациентов с высоким риском смертности, сопряженной с проведением операции. Таким образом, применяется она в основном у пациентов высокого операционного риска, которые вряд ли перенесут большую открытую операцию.

На настоящий момент для оценки операционного риска используется шкала EuroSCORE (таблица 1), оценивающая общие характеристики пациента, сопутствующие заболевания и особенности оперативного вмешательства.

ТАБЛ. 1. Факторы, учитываемые в шкале EuroSCORE.

«Внесердечные» факторы	Факторы, связанные с сердечно-сосудистой системой
Возраст пациента	Функциональный класс хронической сердечной недостаточности
Пол пациента	Наличие стабильной стенокардии 4 функционального класса
Нарушение почечной функции	Фракция выброса левого желудочка
Внесердечные сосудистые поражения	Недавний инфаркт миокарда
Низкая мобильность	Легочная гипертензия
Перенесенные кардиохирургические операции	Интраоперационные факторы
Хронические заболевания легких	Экстренная операция
Острый эндокардит	Объем операции
Критическое состояние перед операцией	Операция на грудной аорте
Инсулинопотребный сахарный диабет	

Доступно по адресу <http://www.euroscore.org/calc.html>

Высоким риском считается предсказанный шанс смерти более 15%. Стоит отметить, что шкала EuroSCORE в некоторой степени переоценивает риски для операций на аортальном клапане, но на настоящий момент все еще остается ключевым оценочным инструментом согласно клиническим рекомендациям 2012 г. Существуют альтернативные шкалы, такие как University Health System Consortium (UHC), хорошо учитывающие послеоперационные осложнения, но они все же не разрабатывались специально для ТИАК

и не рекомендуются к использованию при выборе тактики оперативного вмешательства. Кроме ситуаций с высоким риском по оценочным шкалам на принятие решения могут влиять и технические трудности при проведении операции на открытом сердце: выраженный кальциноз аорты («фарфоровая» аорта), постлучевые изменения средостения или перенесенная операция аорто-коронарного шунтирования. В расчет принимаются и общие риски самого пациента, не оцениваемые конкретными шкалами: существенное снижение веса за последний год, значительная регрессия мышечной силы, выраженная слабость и снижение общей активности.

Очевидно, что одному врачу достаточно сложно принять решение, основанное на таком количестве разнообразных факторов. Поэтому общепринятой практикой считается коллегиальное решение, принимаемое «командой сердца» — группой специа-

листов разных специальностей, включающих кардиолога-терапевта, кардиохирурга, интервенционного хирурга, анестезиолога и специалиста по ультразвуковому исследованию (УЗИ). Кроме того, надо понимать, что операция проводится только в специализированных центрах, где также выполняются и операции на открытом сердце. Это обязательное условие необходимо для того, чтобы иметь возможность справиться с возможными осложнениями процедуры. Суммированные показания к ТИАК приведены в таблице 2.

ТАБЛ. 2. Показания к проведению ТИАК в соответствии с клиническими рекомендациями.

По рекомендациям Европейского кардиологического общества	
Решение о проведении ТИАК должно приниматься только междисциплинарной «командой сердца»	1C
ТИАК должно проводиться только в специализированном кардиохирургическом центре	1C
ТИАК показана пациентам с тяжелым клинически выраженным стенозом аортального клапана, не подходящим для проведения открытой операции, с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года и с вероятным достижением значительного улучшения качества жизни по результатам операции	1B
ТИАК может быть рассмотрена для пациентов высокого операционного риска, которым не противопоказана открытая операция, но у которых «команда сердца» отдает предпочтение ТИАК	IIa B

Как и любая процедура, ТИАК имеет свои противопоказания. К абсолютным противопоказаниям помимо отсутствия «команды сердца» и кардиохирургических возможностей центра относятся малая (меньше года) ожидаемая продолжительность жизни, острый эндокардит, измененный размер фиброзного кольца клапана (< 18 или > 29 мм), недостаточное расстояние между кольцом и устьем коронарной артерии, а также атеросклеротическая бляшка с подвижным тромбом в аорте. К относительным противопоказаниям относятся: затрудненный артериальный доступ через бедренную или лучевую артерии, нестабильная гемодинамика и тяжелая дисфункция левого желудочка.

Следует отметить, что пациентов с имплантированными искусственными клапанами сердца пожизненно сопровождают две опасности: инфекционный эндокардит (ИЭ) протеза и тромбоз протезированного клапана. Факторами риска ИЭ признаются сахарный диабет, хроническая болезнь почек, снижение иммунитета различного генеза и инфекционные заболевания. Кроме того, технические погрешности при операции, например неоптимальное позиционирование клапана или повреждение передней створки митрального клапана, дополнительно повышают риски ИЭ. Инфекционный эндокардит значительно повышает смер-

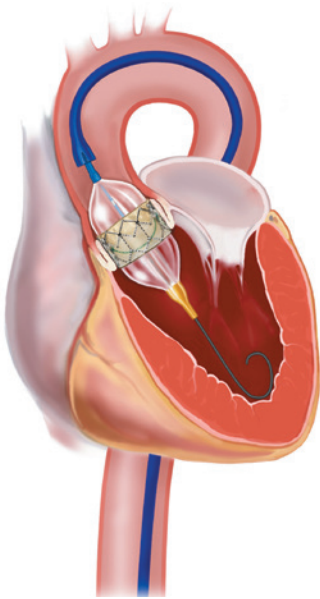


РИС. Трансаортальная имплантация аортального клапана.

ность среди пожилых пациентов и требует скорейшего начала эффективной антибиотикотерапии, что невозможно без своевременной диагностики и постоянной настороженности в отношении ИЭ у таких пациентов.

Тромбозы и тромбоэмболические осложнения могут возникать у всех пациентов с протезированными клапанами. По данным некоторых исследований, риск инсульта в ранний период после процедуры у пациентов после ТИАК выше, чем у пациентов после классической операции или медикаментозной терапии. К сожалению, до сих пор нет четких рекомендаций по составу и продолжительности антитромботической терапии после ТИАК.

Традиционным подходом считается двойная антиагрегантная терапия аспирином и клопидогрелем, а для пациентов с ФП — антикоагулянты. Учитывая, что нет данных о применимости прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов после трансаортального протезирования, единственным вариантом остаются антагонисты витамина К.

В настоящий момент идет активное обсуждение возможностей применения ТИАК у пациентов низкого и умеренного риска. Это могло бы позволить значительно уменьшить необходимость в сложных и тяжело переносимых операциях на открытом сердце. Доступные результаты исследований на эту тему выглядят весьма обнадеживающе: так, в исследовании BERMUDA смертность в 1-й год после операции для 2 методов была сопоставимой (16,5% — для ТИАК и 16,9% — для открытой операции).

К тому же и практический опыт показывает, что многие европейские центры уже начали применять ТИАК для пациентов с умеренным риском. Вероятно, нам стоит ожидать в ближайшее время изменения рекомендаций и своего рода «революцию» в интервенционном лечении тяжелого аортального стеноза.

Подготовил **Иван Царёв**