

# С О В Р Е М Е Н Н А Я КАРДИОЛОГИЯ



№ 4 (24) 2022

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ РОССИИ И СТРАН СНГ

## СЛОВО РЕДАКТОРА

## ИНТЕРВЬЮ



Филипп  
Николаевич  
ПАЛЕЕВ

Д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

## Дорогие коллеги!

Перед вами новый выпуск газеты «Современная Кардиология», и мы с радостью готовы представить актуальные новости кардиологического сообщества.

Одной из основных тем номера стало интервью с д.м.н., кардиохирургом из НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова Тимуром Абдулнаимовичем Халилулиным, который рассказал об успехах кардиотрансплантации, имеющихся проблемах и надеждах на их решение.

Несмотря на достижения современной медицины и кардиологии в частности, новые лекарственные препараты и нефармакологические методы лечения, заболеваемость и смертность от хронической сердечной недостаточности продолжают расти. Про возможности дополнительной кардиопротективной терапии в своей статье рассказала к.м.н., врач-кардиолог Арменуи Жораевна Гаспарян.

Как теперь уже стало известно, заболевание COVID-19 сопровождается системным воспалением эндотелия сосудов и развитием протромботического состояния с нарушением взаимодействия между системой коагуляции и иммунной системой. В статье д.м.н., профессора Марины Васильевны Леоновой отражены особенности иммунного тромбоза и безопасности и эффективности назначаемой антикоагулянтной терапии.

Пациент с одним заболеванием на приеме у кардиолога обычно редкость. Чаще всего «кардиологические» больные имеют несколько заболеваний, требующих оптимальной медикаментозной терапии. И здесь, безусловно, лидируют фиксированные комбинации препаратов, что потенциально увеличивает приверженность к терапии. О преимуществах таких комбинаций рассказала к.м.н., доцент Юлия Александровна Лутохина.

Традиционно в номере представлена клиническая задача, смоделированная на основе клинического случая пациентки с эпизодами потери сознания.

Настоящий номер газеты является завершающим в текущем, 2022 году. От лица редакции газеты «Современная Кардиология» позвольте пожелать вам в новом году крепкого здоровья и успехов в профессиональной деятельности!

## Мы дарим новое сердце и новую жизнь

Кардиотрансплантации в России и в мире становятся все более успешными. Медиана выживаемости пациентов после пересадки сердца составляет уже 12,5 лет и продолжает расти. О том, как этого удалось добиться и какие задачи еще предстоит решить, рассказал Тимур Абдулнаимович ХАЛИЛУЛИН, д.м.н., основной хирург одной из четырех бригад, которые пересаживают донорские сердца пациентам в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова (далее — НМИЦ).



— Тимур Абдулнаимович, как сегодня организовано проведение трансплантаций сердца в России?

— В начале нашей беседы я напомню о важном событии для российской медицины. В этом году исполнилось 35 лет с того дня, когда в СССР прошла первая операция по пересадке сердца. 12 марта 1987 г. ее выполнил академик РАМН Валерий Иванович Шумаков. Донорское сердце получила молодая женщина, у которой в 25 лет развилась дилатационная кардиомиопатия. После операции она прожила 8,5 лет.

К началу нынешнего года в России выполнено приблизительно 2,2 тыс. трансплантаций сердца (ТС), 2/3 из них — в НМИЦ. Помимо нашего учреждения в РФ есть еще 18 центров, которые работают

по национальной программе «Трансплантация сердца». Наиболее активно трудятся наши коллеги в НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург), в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», в Краевой клинической больнице № 1 им. С.В. Очаповского (Краснодар). Практически ежегодно в нашей стране появляется новый трансплантационный центр. Только что мы открыли программу в Иркутской областной клинической больнице.

С 2007 г. число выполненных пересадок сердца в нашей стране увеличилось в 2,4 раза. Усиленный рост начался в 2008 г. Очень много для этого сделал академик С.В. Готье, директор НМИЦ, главный трансплантолог Минздрава России.

Последние 5 лет в НМИЦ ежегодно пересаживают более 200 сердец. Это позволило центру стать мировым лидером в данном направлении. Например, в 2020 г. в стране выполнили 249 ТС, из них 190 — в нашем центре; в 2021 г. — 290 в России, из них 211 — в НМИЦ; а в этом году — 235, из них 142 — силами наших врачей.

— Сравните, пожалуйста, российскую и зарубежную статистику по ТС.

— По данным Международного сообщества трансплантации сердца и легких (ISHLT) в течение последних двух десятилетий число ТС в мире составляет примерно 5 тыс., и заметной динамики пока нет.

Окончание на с. 2 ▶

## НОВОСТИ

### Аллопуринол не спасает от инфаркта и инсульта

На проходившем в конце августа 2022 г. конгрессе ESC были представлены результаты исследования ALL-HEART. Согласно полученным данным, аллопуринол, применяемый при лечении подагры, не способствовал снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Как известно, аллопуринол является ингибитором ксантиноксидазы и способен снижать уровень мочевой кислоты, поэтому широко используется при лечении подагры. Ранее опубликованные исследования показали, что препарат также оказывает благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему. Так, у пациентов со стенокардией напряжения и ИБС аллопуринол увеличивал время переносимой физической нагрузки и уменьшал боль в груди.

С целью подтверждения или опровержения антиишемического действия аллопуринола было проведено исследование ALL-HEART, в которое был включен 5721 пациент с ИБС, но без подагры в анамнезе. Средний возраст исследуемых составил 72 года, 76 % из них были мужчинами.

Участников разделили на две группы: первая (2853 пациентов) помимо стандартной терапии ИБС получала аллопуринол, вторая (2868 пациентов) — только стандартную терапию. Первичной конечной точкой являлась комбинация нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и смерти от сердечно-сосудистых событий. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,8 года. За это время в группе аллопуринола зарегистрировано 314 (11 %) сердечно-сосудистых событий, а в группе контроля — 325 (11,3 %) (ОР 1,04; 95 % ДИ 0,89–1,21;  $p = 0,65$ ). При этом в первой группе умерли 288 (10,1 %) пациентов, во второй — 303 (10,6 %) (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,87–1,20;  $p = 0,77$ ). Таким образом, аллопуринол практически не улучшил исходы пациентов с ИБС.

Источник: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Allopurinol-does-not-improve-cardiovascular-outcomes-in-ischemic-heart-disease-patients>

И Н Т Е Р В Ю

# Мы дарим новое сердце и новую жизнь

◀ Окончание, начало на с. 1

В США проводят около 3 тыс. операций в год, в Европе — около 2 тыс. Большинство европейских центров по ТС выполняют в год не больше 10–15 операций. В мире есть лишь несколько центров, где оперируют более 100 пациентов в год. Так что наш НМИЦ по количеству выполняемых трансплантаций — в числе лидеров.

— **Насколько успешно выполняют сегодня ТС в России и в мире?**

— Одногодичная выживаемость реципиентов донорских сердец в НМИЦ составляет 93 %. Мировые данные разнятся в зависимости от того, где выполнялась ТС, и соответствуют примерно 86–90 %. Десятилетняя выживаемость по статистике НМИЦ и международным данным близка и составляет 58 %. Медиана выживаемости пациентов, прооперированных в отечественных и зарубежных кардиоцентрах, сейчас примерно 12,5 лет. Радует то, что все названные мной показатели с годами растут.

— **Вы сказали, что успешность ТС растет. Это происходит за счет усовершенствования хирургических технологий?**

— Как раз здесь прогресс, хотя и есть, но не вносит принципиальный вклад в повышение выживаемости больных. Трансплантация сердца — комплексная задача, в которой принимают участие множество специалистов: анестезиологи, реаниматологи, хирурги, морфологи и, конечно же, кардиологи. Операция длится всего несколько часов, а наблюдение за пациентами и контроль терапии продолжается на протяжении всей их жизни. Показатели улучшаются, во-первых, за счет усовершенствования протоколов лекарственной иммуносупрессии. Мы применяем все более эффективные и безопасные препараты, которые препятствуют отторжению пересаженного органа. Во-вторых, меняются подходы к динамическому наблюдению за реципиентом. В результате мы все раньше видим признаки начинающегося нарушения функции сердца. А значит, все надежнее можем с помощью специальной терапии предотвратить или ослабить эти расстройства. В частности, среди пациентов НМИЦ становится все больше таких, у которых после ТС не было ни одного острого отторжения сердца. Подчеркну, именно отторжение трансплантата является наиболее значимым фактором, определяющим прогноз больных после ТС. И в-третьих, усовершенствуется лечение так называемой болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

— **Какая самая частая причина пересадки сердца?**

— Это кардиомиопатия, чаще дилатационная и реже ишемическая. Данным больным операцию выполняют уже на декомпенсированном этапе, когда драматически падает насосная функция сердца и кардиомиопатия осложняется сердечной недостаточностью (СН) терминальной стадии с тяжелыми отеками, одышкой, асцитом, сильным ограничением физической активности, а риск смерти в течение года превышает 50 %. Вариантов лечения кроме ТС для таких людей нет.

Также мы пересаживаем сердце при миокардитах различной этиологии, врожденных аномалиях сердца, которые невозможно скорректировать при помощи пластических операций (здесь нашими пациентами нередко становятся дети),

опухолях сердца, тяжелых аритмиях, не поддающихся другому лечению.

Средний возраст пациента, который получает «новое» сердце в НМИЦ, — 46 лет. Но мы выполняли трансплантации у больных и старше 70 лет.

— **Какие наиболее частые и серьезные противопоказания к ТС?**

— Трансплантация становится невозможной у больных с осложнением тех же кардиомиопатий — высокой легочной гипертензией. Если здоровое пересаженное сердце столкнется с непривычным для него повышенным давлением в легочной артерии, оно просто остановится по причине острой дисфункции.

— **Не препятствуют ли вашей работе какие-либо законодательные проблемы, которых нет в западных странах?**

— В России действует более прогрессивная национальная программа по трансплантологии, чем в ряде стран. У нас принята презумпция согласия, когда каждый россиянин при жизни или его родственники после его смерти не выразили несогласие на посмертное изъятие его органов и тканей для пересадки реципиенту. То же самое, например, в Белоруссии и Испании. А вот в США могут быть использованы донорские органы только тех граждан, которые дали согласие на трансплантацию с внесением в их водительские права соответствующей отметки.

Испания — мировой лидер по количеству посмертных доноров — 40 на 1 млн населения. В Белоруссии и Москве эти показатели также очень высоки — 21,4 и 23,7, соответственно. В Германии показатель донорской активности — 10,7 на 1 млн населения. Столь высокий уровень донорства в нашем регионе обеспечивает Московский координационный центр органного донорства (МКЦОД), который входит в структуру ГКБ им. С.П. Боткина. В составе МКЦОД — две выездные бригады для забора органов и иммунологическая лаборатория для биохимического подбора органов и реципиентов.

— **Верно ли, что пересаженное сердце никогда не прослужит в организме реципиента столь же долго, сколько в своем родном теле из-за того, что «на чужбине» оно быстрее изнашивается и стареет?**

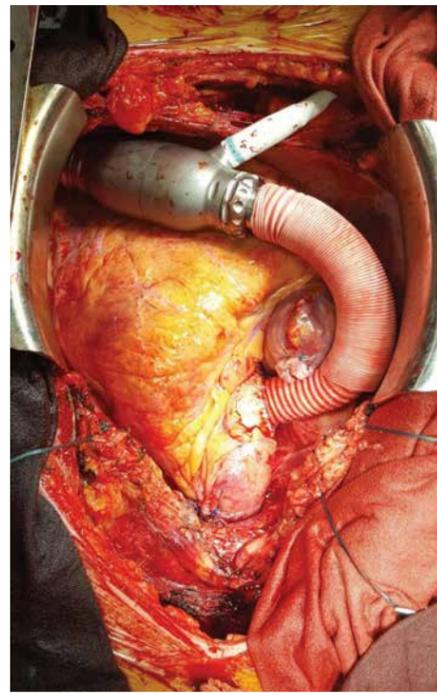
— У части реципиентов трансплантат поражает болезнь коронарных сосудов пересаженного сердца (БКС). Внутри коронарных артерий начинается гиперплазия интимы. Это приводит к сужениям сосудов наподобие тех, что появляются при ИБС.

Но в отличие от ишемической болезни пациенты с БКС не испытывают стенокардии, так как трансплантированные сердца денервированы. Для раннего выявления БКС всем пациентам после ТС проводят коронарографию. Если обнаруживают сужение коронарных сосудов, назначают лекарственное лечение или эндоваскулярное стентирование.

— **Еще одно направление — создание все более совершенных имплантируемых систем поддержки насосной функции сердца (СПНФ). Это и есть искусственное сердце?**

— Не совсем так. Полностью искусственное сердце, имплантируемое в грудную клетку пациента взамен собственного, технически крайне сложное устройство,

часто обладающее внешними приводами и сложным механизмом имплантации, к настоящему моменту не заслужило большой популярности. В мире было разработано лишь несколько систем такого рода.



Отечественная система поддержки насосной функции сердца АВК-Н имплантируется пациенту

“ **Операция длится всего несколько часов, а наблюдение за пациентами и контроль терапии продолжаются на протяжении всей их жизни**

Реальной альтернативой таким устройствам стали системы поддержки насосной функции сердца. Речь идет об имплантируемых в полость перикарда миниатюрных насосах весом чуть более 100 г. Одна из канюль подшивается к верхушке левого желудочка, а другая — к аорте. Перекачивая кровь от желудочка к аорте, СПНФ многократно усиливает насосную функцию первого. Это практически полностью нормализует кровообращение больного с СН. Прежде всего СПНФ показаны как временный «мост» для максимально возможного продления жизни больных, которым пересадки противопоказаны, или чтобы находящийся в критическом состоянии пациент все же дождался донорского органа. Но по мере того, как в мире были имплантированы уже более 30 тысяч таких систем, оказалось, что люди с ними проживают более 10 лет, сохраняя достойное качество жизни. Сегодня СПНФ совершенствуют, чтобы пациенты с ними могли прожить как можно дольше.

Если до сих пор человек с имплантированной СПНФ должен был носить на поясе небольшую сумочку с контроллером и аккумулятором, который нужно подзаряжать раз в день и от которой в тело пациента шел электрический провод, то уже созданы устройства, где передача энергии осуществляется бесконтактным способом.

В НМИЦ уже имплантировано свыше 25 систем для вспомогательного кровообращения отечественно производства. Наш опыт

показал высокую надежность и безопасность данных устройств.

Раз уж мы заговорили про альтернативы ТС, замечу, что сегодня продолжаются работы по пересадке человеку генетически модифицированных сердец животных. В январе этого года хирурги из медицинской школы Мэрилендского университета (США) трансплантировали 57-летнему мужчине сердце свиньи. В нем за счет генетической модификации были удалены 4 гена, экспрессирующие белковые молекулы, которые являются основными мишенями для отторжения свиного сердца, а также добавлены 6 человеческих генов. Благодаря их активности иммунная система реципиента становится более восприимчивой к чужим тканям. Однако пациент умер от переданного с органом инфекционного заболевания свиньи.

— **Когда вы начали проводить операции по пересадке сердца и сколько их было вами проведено?**

— Мой стаж кардиохирурга в НМИЦ начался в 2005 г. Несколько лет я проходил подготовку, то есть выполнял реконструктивные операции при клапанной патологии, болезнях коронарного русла и другие вмешательства на сердце. Мою первую ТС я выполнил в 2015 г. И благодарен за это своему учителю — профессору, д.м.н. Вячелаву Мефодьевичу Захаревичу, выдающемуся хирургу, стоявшему у истоков трансплантации сердца в России. Сейчас я провожу примерно 50 ТС в год. Я основной хирург в бригаде по выполнению таких пересадок, мне помогают два ассистента. Всего же в НМИЦ четыре такие бригады. Благодаря их труду в среднем раз в полтора дня в нашем центре человек получает донорское сердце.

— **Что в вашей работе чаще всего заставляет вас тревожиться, сомневаться, а что, наоборот, приносит радость?**

— Тревога — мой главный враг. Исход операции во многом зависит от спокойствия хирурга и его уверенности. Я настолько приучил себя к включению в такие душевные состояния, что мне не нужна для этого никакая психологическая подготовка. Я делаю первый разрез и уже уверен, что все пройдет как надо.

А что меня больше всего радует... Например, выглянуть из окна кабинета и узнать в группе людей, которые гуляют по двору НМИЦ, разговаривают, смеются, пациента, которому две недели назад я пересадил сердце. До операции он не мог без сильнейшей одышки пройти и 20 метров. А теперь для него все по-другому. Вместе с новым сердцем мы подарили ему новую жизнь.

— **И напоследок нашей беседы расскажите, пожалуйста, о пациенте, который запомнился вам больше всех.**

— Больше всего мне запомнилась 14-летняя девочка Мария, которая изначально была в тяжелейшем состоянии. Операция по пересадке сердца прошла успешно, Мария и сегодня хорошо себя чувствует. Перед вмешательством она сильно волновалась, я старался ее успокоить, мы часто разговаривали о самом разном. Однажды она спросила, какое у меня любимое животное. Я сказал первое, что пришло на ум — пингвин. А когда девочка поправилась после операции, она подарила мне слепленного из пластилина черно-белого пингвина! С тех пор он живет у меня на рабочем столе.

Подготовил Александр Рылов, к.м.н.

ПРЕПАРАТ

# Особенности применения кардиопротективной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как известно, не является самостоятельным патофизиологическим диагнозом, а представляет собой клинический синдром характерных жалоб и симптомов. Этиология заболевания разнообразна, однако верно установленный этиологический фактор позволяет подобрать терапию, направленную на коррекцию первопричины. В Российской Федерации наиболее частыми патофизиологическими причинами ХСН являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия, а их сочетание диагностируется у половины пациентов с ХСН.

Лечение пациентов с ХСН представляет комплексный подход как медикаментозных методов, так и нефармакологических, включая имплантацию различных устройств. Другим важным компонентом в терапии пациентов с ХСН является улучшение качества их жизни, что в том числе и определяет ее продолжительность.

## РОЛЬ ФОСФОКРЕАТИНА В МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Фосфокреатин — ключевой компонент внутриклеточной системы хранения и транспортировки энергии с места ее производства к месту применения с целью обеспечения энергией работу сердца. Таким образом, фосфокреатин участвует в процессе сокращений миоцитов.

Согласно проведенным экспериментальным исследованиям, уменьшение количества фосфокреатина или снижение активности продуцирующих его ферментов может привести к нарушению нормального функционирования миокарда. На фоне острой ишемии миокарда происходит нарушение физиологических внутриклеточных процессов с нарушением мембранных фосфолипидов, а также полное исчезновение фосфокреатина, накопление в клетках кальция, что ведет к повреждению митохондрий и избыточному сокращению миофибрилл. Имеющиеся данные указывают, что за счет оптимизации энергообмена в кардиомиоцитах возможно достижение цитопротективного эффекта в ишемизированных участках.

Известно, что наиболее частая причина снижения внутриклеточной концентрации фосфокреатина — снижение регуляции транспортировки креатина через мембрану клеток. В опытах на мышах выявлено, что снижение концентраций фосфокреатина и креатина приводило к снижению инотропных резервов сердца. В противоположной модели исследования на мышцах при повышении фосфокреатина отмечался защитный эффект ишемического повреждения и улучшение функционального восстановления после реперфузии миокарда. В других экспериментальных моделях было определено, что фосфокреатин и креатин аналогичным образом способны снизить морфологическое повреждение и апоптоз нейронов при ишемическом повреждении головного мозга.

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОГЕННОГО ФОСФОКРЕАТИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Подход к лечению пациентов с ИБС в острую фазу предполагает скорейшее прекращение ишемии за счет реперфузии миокарда. Однако даже на фоне успешной васкуляризации миокарда нередко в кардиомиоцитах протекают метаболические нарушения, которые значительно ухудшают прогноз пациентов. Проведенные

исследования доказали, что при ХСН развивается нарушение энерготранспортной системы. Все это послужило основанием для дополнительного введения фосфокреатина в качестве потенциально эффективного препарата.

Неотон — препарат экзогенного фосфокреатина — соединение, участвующее в энергетическом механизме мышечного сокращения. Его можно применять в качестве комбинированной терапии острого инфаркта миокарда, ХСН, интраоперационной ишемии миокарда, церебральной ишемии и других состояний. Одним из основных фармакологических эффектов фосфокреатина является стабилизация сарколеммы кардиомиоцитов, что препятствует развитию необратимых изменений и дисфункций миокарда на фоне острой ишемии.

Согласно данным метаанализа, применение фосфокреатина может быть ассоциировано с улучшением краткосрочной выживаемости у пациентов с ИБС, ХСН или перенесших кардиохирургическое вмешательство. В то же время было установлено, что введение фосфокреатина пациентам, перенесшим кардиохирургическое вмешательство, и пациентам с ХСН приводило к повышению фракции выброса левого желудочка, а также снижению уровней креатинфосфокиназы-МВ и тропонина I. Также после кардиохирургических вмешательств на фоне введения препарата Неотон отмечалось снижение частоты развития жизнеугрожающих аритмий, применения дополнительной инотропной поддержки. Фосфокреатин способствует ограничению очага некроза, сохранению жизнеспособности и восстановлению кардиомиоцитов при операциях в условиях искусственного кровообращения.

В проведенных отечественных и зарубежных клинических исследованиях доказана возможность применения фосфокреатина в качестве дополнительного эффективного средства для лечения пациентов с ИБС (в том числе в период острого коронарного синдрома) с целью снижения частоты развития ХСН, жизнеугрожающих аритмий. Так, при сравнении групп пациентов с ХСН, получающих стандартную терапию и дополнительно препарат Неотон, в последней группе отмечалось уменьшение функционального класса, выраженности симптомов ХСН, что указывает на улучшение сократительной способности миокарда за счет достоверного уменьшения конечно-диастолического и конечно-систолического объемов и тенденции к увеличению фракции выброса левого желудочка. При этом необходимой составляющей эффективной терапии является важность соблюдения длительности курса лечения, назначенного врачом, а не разового введения препарата.

Недавно были опубликованы результаты российского многоцентрового проспективного наблюдательного исследования ВУНHEART

по оценке влияния экзогенного фосфокреатина на качество жизни пациентов с ХСН, которое включало 842 пациента из 78 центров в 34 городах России. Анализ данных проводился для общей когорты пациентов ( $n = 842$ ), а также для групп А и Б, сформированных в зависимости от курса лечения фосфокреатином (в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии пациентов с ХСН): группа А ( $n = 418$ ) — пациенты, получившие фосфокреатин  $< 20$  г на курс, и группа Б ( $n = 424$ ) — пациенты, получившие фосфокреатин  $\geq 20$  г на курс. Качество жизни пациентов оценивалось по Миннесотскому опроснику (MLHFQ). Согласно полученным данным, отмечалось статистически значимое повышение качества жизни по самооценке пациента. В группе Б по сравнению с группой А была выявлена более выраженная динамика в разнице баллов, что позволяет предположить большую эффективность курса лечения фосфокреатином  $\geq 20$  г.

По данным исследования также отмечалось статистически значимое снижение

баллов ШОКС (симптомов ХСН по шкале оценки клинического состояния) в общей когорте больных, в группах А и Б на втором визите после курса терапии фосфокреатином по сравнению с первым визитом, что говорит о снижении выраженности клинических симптомов ХСН. Последующая положительная динамика на третьем и четвертом визитах указывала на отсутствие ухудшения состояния у сложной категории пациентов с ХСН в течение 6 месяцев после проведения курса терапии препаратом Неотон.

Результаты клинического исследования ВУНHEART демонстрируют положительное влияние проведенного курса терапии фосфокреатином на качество жизни пациентов с ХСН, клинический статус и ремоделирование миокарда левого желудочка (по данным лабораторных исследований, эхокардиографии и теста 6-минутной ходьбы).

В настоящее время терапия экзогенным фосфокреатином представлена в различных клинических рекомендациях, согласительных документах и методических пособиях с целью профилактики и лечения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, что указывает на целесообразность его применения в различных клинических ситуациях, которые указаны в том числе в данной статье.

Арменуи Жораевна Гаспарян, к.м.н.,  
врач-кардиолог

Список литературы находится в редакции



**НЕОТОН** 

**ТРИ УРОВНЯ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА**

- Достоверно уменьшает общую летальность по данным метаанализа<sup>1</sup>
- Предупреждает развитие осложнений острого инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности<sup>2</sup>
- Входит в клинические рекомендации<sup>3</sup>

**ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ НЕОТОН®.** Регистрационный номер: П N014030/01. Международное непатентованное название (МНН): фосфокреатин. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузии. Фармакокинетика: после однократной внутривенной инфузии максимальная концентрация фосфокреатина в плазме крови определяется на 1–3 мин. Наибольшее количество фосфокреатина накапливается в скелетных мышцах, миокарде и головном мозге. Показания к применению: Неотон применяется в составе комбинированной терапии следующих заболеваний: острого инфаркта миокарда; хронической сердечной недостаточности; интраоперационной ишемии миокарда; интраоперационной ишемии нижних конечностей, а также в спортивной медицине для профилактики развития синдрома острого и хронического физического перенапряжения и улучшения адаптации спортсменов к экстремальным физическим нагрузкам. Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату; хроническая почечная недостаточность. При применении препарата в дозах 5–10 г/сут возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). При быстром внутривенном введении. Предостережения: в настоящее время о случаях передозировки препарата Неотон не сообщалось. Условия хранения: хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптеки: по рецепту. Производитель: «Альфасигма С.п.А.», Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия, «Alfasigma S.p.A.», Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. <sup>1</sup> Landoni Giovanni, Zangrillo Alberto, Lomivorotov Vladimir V., Likhtantsiev Valery, Ma Jun, De Simone Francesco and Fominitsky Evgeny. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2016; 1(10). Advance Access published June 17, 2016. <sup>2</sup> Strumia E., Pelliccia F. & D'Ambrósio G. Creatine Phosphate: Pharmacological and Clinical Perspectives. Adv Therapy. 2012; 29: 99. <sup>3</sup> Забоотские И.Б., Потемкина В.И., Бугин А.Е. и др. Периперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца. Анестезиология и реаниматология. 2020; 3: 5–18. <https://doi.org/10.17116/anesthresiology20200315>

**ALFASIGMA**   
Фармацевтика как искусство

ООО «Альфасигма Рус»,  
РФ, 115054, Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Замоскворечье,  
пл. Павелецкая, д. 2, стр. 2, этаж 10, +7(495) 150 01 23. [www.alfasigma.ru](http://www.alfasigma.ru)

ВЫЗОВЫ ВРЕМЕНИ

# Уроки COVID-19: иммунный тромбоз и антикоагулянты

*Заболевание COVID-19 сопровождается системным воспалением эндотелия сосудов и развитием протромботического состояния с нарушением взаимодействия между системой коагуляции и иммунной системой. Происходит специфичная для новой коронавирусной инфекции коагулопатия по механизму иммунного тромбоза, приводящего к тромбозу микро- и макрососудов с преимущественно венозной тромбоземболией. Патогенетически оправданная стратегия лечения, особенно госпитализированных пациентов с более тяжелой формой заболевания, — профилактическая антикоагулянтная терапия.*



Марина Васильевна ЛЕОНОВА

Д.м.н., проф., чл.-кор. РАЕН, клинический фармаколог

## КОАГУЛОПАТИЯ ПРИ COVID-19

Пандемия COVID-19 не только сильно повлияла на управление здравоохранением во всем мире, но и способствовала проведению интенсивных исследований по изучению прежде всего патогенеза COVID-19 для понимания причин развития тяжелых проявлений и летальных исходов как в острый период, так и после завершения острой фазы болезни.

К настоящему времени стало понятно, что вирус SARS-CoV-2 способен вызывать обширное эндотелиальное воспаление, активированное высокими уровнями провоспалительных цитокинов, которое может индуцировать поражение различных органов и систем. Заболевание эндотелия, которое приводит к состоянию гиперкоагуляции, сопровождается последующим венозным, артериальным и микрососудистым тромбозом. Тяжелое течение COVID-19 часто связано с тромбозом микрососудов, особенно в легких, или тромбозом макрососудов, в основном венозной тромбоземболией (ВТЭ).

Частота тромбоземболических осложнений по разным исследованиям широко варьирует, но в среднем составляет 20–30 %. Метаанализ Malas и соавт. (2002) показал, что общая частота артериальной тромбоземболии — 2 %, частота ВТЭ — 21 %, тромбоземболии глубоких вен — 20 %, тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) — 13 % среди инфицированных SARS-CoV-2. Частота этих осложнений у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составила 5, 31, 28 и 19 % соответственно. Смертность значительно увеличена при тромбоземболиях — до 23 %.

Таким образом, патогенез заболевания COVID-19 был сформулирован как широкое системное эндотелиальное воспаление с иммунотромбозом. По этой причине применение антикоагулянтов стало одним из краеугольных камней лечения этой инфекции, и терапия должна включать раннюю противовоспалительную и антитромботическую терапию для лечения воспаления эндотелия и иммунотромбоза различных органов и систем.

Уже в первый год пандемии изучение и анализ влияния коагулопатии на исходы

COVID-19 показало пользу применения антикоагулянтов для профилактики тромботических осложнений. Различные зарубежные и международные гематологические общества внесли показания к профилактике ВТЭ с помощью гепаринов у госпитализированных больных с COVID-19 при отсутствии противопоказаний. Среди фармакологической группы антикоагулянтов рекомендуют нефракционированный гепарин (НФГ), так как он обладает дополнительно противовоспалительным действием, низкомолекулярный гепарин (НМГ), который более удобен и не требует дополнительного лабораторного контроля для безопасности, или альтернативно фондапаринукс. Гепарин оказывает плеiotропное противовоспалительное действие на сосудистом уровне и в дыхательных путях, нейтрализуя факторы воспаления (хемокины, цитокины и др.), что может благотворно повлиять на воспаление, связанное с COVID-19. Кроме того, гепарин способен связывать спайковый белок SARS-CoV-2 и может действовать как конкурентный ингибитор проникновения вируса, тем самым снижая его инфекционность. Также преимущество системных гепаринов — меньшее количество лекарственных взаимодействий, чем у пероральных антикоагулянтов.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

На сегодняшний день выполнено несколько метаанализов, основанных на наблюдательных (НИ) и рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) всех групп антикоагулянтов, свидетельствующих об эффективности антикоагулянтной терапии по снижению смертности от всех причин госпитализированных с COVID-19: снижение относительного риска до 50 % по сравнению с отсутствием использования антикоагулянтов (табл. 1).

Таблица 1. Результаты метаанализов исследований по оценке влияния антикоагулянтов на общую смертность госпитализированных пациентов с COVID-19

Метаанализ, год	Число НИ, число пациентов	Общая смертность Антикоагулянты vs отсутствие, ОР (95 % ДИ)
Parisi R. и соавт., 2021	23 НИ, n = 25719	ОР = 0,50 (0,40–0,62)
Kamel A.M. и соавт., 2021	16 НИ, н.д.	ОР = 0,56 (0,36–0,92), p = 0,02
Anggarany A.D. и соавт., 2021	6 НИ, n = 7176	ОР = 0,47 (0,19–0,76)
Glossi R. и соавт., 2021	33 НИ + РКИ, n = 32688	ОР = 0,66 (0,61–0,72)
Reis S. и соавт., 2021	8 РКИ, n = 5580	Вся группа ОР = 0,68 (0,32–1,45) Средняя тяжесть ОР = 0,23 (0,08–0,67)
Tunjungputri R.N. и соавт., 2022	23 НИ + РКИ, n = 18437	ОР = 0,55 (0,43–0,66), p < 0,001

Примечание: НИ — наблюдательное исследование; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

Анализ подгрупп с лечением исключительно гепаринами (НМГ или НФГ), проведенный в метаанализах Parisi R. и соавт. (2021) и Glossi R. и соавт. (2021), также подтвердил достоверное снижение риска внутрибольничной смертности (ОР = 0,44 и ОР = 0,66 соответственно). Кроме того, применение антикоагулянтной терапии достоверно снижает риск развития различных ВТЭ (ОР = 0,58, ДИ 0,45–0,74), что было показано в метаанализе 11 РКИ Reis S. и соавт. (2022). В метаанализах подчеркивается отсутствие значимых кровотечений при использовании антикоагулянтной терапии у госпитализированных пациентов (ОР = 0,88, ДИ 0,77–1,08).

**“ На сегодняшний день выполнено несколько метаанализов, основанных на наблюдательных и рандомизированных клинических исследованиях всех групп антикоагулянтов, свидетельствующих об их эффективности по снижению смертности госпитализированных с COVID-19**

В единственном метаанализе, проведенном Dai M.F. и соавт. (2022), с включением 12 исследований (n = 30646) по оценке эффективности пероральных антикоагулянтов (прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), антагонисты витамина К (АВК)) у госпитализированных пациентов с COVID-19 не удалось доказать достоверное снижение смертности по сравнению с отсутствием антикоагулянтов (ОР = 0,92; ДИ 0,82–1,03). При этом раздельный анализ подгрупп с каждой группой препаратов выявил значимо более низкую смертность от всех причин на фоне терапии ПОАК (ОР = 0,84, ДИ 0,73–0,97, p = 0,015) и отсутствие эффекта на фоне терапии АВК (ОР = 0,92; ДИ 0,74–1,15).

Однако оставался ряд нерешенных вопросов, касающихся прежде всего схем применения антикоагулянтов для профилактики ВТЭ:

1. В исследованиях было выявлено, что в отдельных случаях стандартных профилактических доз гепаринов может быть недостаточно. Требуется ли интенсивная антикоагулянтная терапия в промежуточных или полных терапевтических дозах для защиты госпитализированных пациентов от ВТЭ?

2. Полезна ли очень ранняя профилактическая антикоагулянтная терапия для предотвращения ВТЭ и смертности?

3. Какой длительностью должна быть антикоагулянтная профилактика ВТЭ после выписки из стационара?

Для ответа на эти вопросы были инициированы РКИ, а также наблюдательные когортные исследования, и к настоящему времени получены результаты ряда метаанализов (табл. 2), которые свидетельствуют:

1. Профилактические схемы антикоагулянтов эффективно снижают риск госпитальной смертности (диапазон снижения риска 17–58 %) сопоставимо с терапевтическими схемами лечения.

2. Прямое сравнение терапевтических и промежуточных схем антикоагулянтов

с профилактическими схемами не выявляет преимуществ по влиянию на смертность (в среднем уровне ОР — около 1,0). Не обнаружено пользы от терапевтических схем антикоагулянтов у пациентов в критическом состоянии в ОРИТ. Хотя в некоторых метаанализах РКИ показана возможная роль терапевтических доз антикоагулянтов у госпитализированных пациентов средней тяжести, не нуждающихся в реанимации, в снижении риска смертности на 61 % (ОР = 0,39, ДИ 0,16–0,96) и комбинированного исхода (смерть + ВТЭ) на 28 % (ОР = 0,72, ДИ 0,57–0,91).

По результатам метаанализов исследований с использованием гепаринов также выявлено, что как профилактическая, так и терапевтическая дозы одинаково связаны со снижением госпитальной смертности, с преимуществом более низкого риска кровотечения в группах пациентов, получавших профилактическую дозу. Большое значение получили результаты метаанализа 6 РКИ (n = 4045) Sholzberg M. и соавт. (2021), в котором изучали эффективность терапевтических схем гепаринов в зависимости от тяжести госпитализированных пациентов с COVID-19 по нескольким клинически важным исходам. У пациентов средней тяжести (не критических) терапевтические схемы показали незначительное снижение смертности от всех причин (ОР = 0,76, ДИ 0,57–1,02), но значимое снижение комбинации смерти или инвазивной ИВЛ (ОР = 0,77,

**Таблица 2.** Результаты метаанализов исследований по оценке влияния разных схем/доз антикоагулянтов (профилактическая, терапевтическая, промежуточная) на общую смертность госпитализированных пациентов с COVID-19

Метаанализ, год	Число КИ, число пациентов	Общая смертность, схемы сравнения, ОР (95 % ДИ)
Anggarany A.D. и соавт., 2021	6 НИ, $n = 7176$	Проф. vs терап. ОР = 0,51 (0,21–0,82)
Ortega-Paz L. и соавт., 2021	7 РКИ, $n = 5154$	Терап. + промеж. vs проф. ОР = 0,96 (0,78–1,18)
Moonla C. и соавт., 2021	17 НИ, $n = 19510$	Проф. ОР = 0,83 (0,73–0,95) Терап. + промеж. ОР = 1,64 (1,15–2,35) Терап. + промеж. vs проф. ОР = 1,60 (1,11–2,31)
Kamel A.M. и соавт., 2021	16 НИ, $n = \text{н.д.}$	Проф. ОР = 0,54 (0,41–0,71) Терап. ОР = 0,40 (0,27–0,57)
Parisi R. и соавт., 2021	23 НИ, $n = 25719$	Проф. ОР = 0,42 (0,37–0,47) Терап. ОР = 0,57 (0,38–0,86)
Giossi R. и соавт., 2021	33 НИ + РКИ, $n = 32688$	Проф. ОР = 0,63 (0,57–0,69) Терап. ОР = 0,56 (0,47–0,60) Терап. vs проф. ОР = 0,99 (0,82–1,18)
Zhang S. и соавт., 2021	42 НИ + РКИ, $n = 28055$	Терап. + промеж. vs проф. ОР = 1,12 (0,99–1,25)
Yasuda H. и соавт., 2022	23 НИ + РКИ, $n = 34045$	Проф. + промеж. ОР = 0,64 (0,52–0,80) Терап. ОР = 0,57 (0,45–0,72) Проф. + промеж. vs терап. ОР = 0,89 (0,71–1,11)
Duo H. и соавт., 2022	28 НИ + РКИ, $n = 16167$	РКИ Терап. vs проф. ОР = 0,95 (0,78–1,15) НИ Терап. vs проф. ОР = 1,21 (0,98–1,49)
Jorda A. и соавт., 2022	10 РКИ, $n = 5763$	Терап. + промеж. vs проф. ОР = 0,96 (0,79–1,16)
Reis S. и соавт., 2022	13 РКИ, $n = 7364$	Промеж. vs проф. ОР = 1,02 (0,75–1,40) Терап. vs промеж. + проф. ОР = 0,69 (0,42–1,14)
Kovács E.H. и соавт., 2022	14 РКИ, $n = 6253$	Терап. vs проф. ОР = 0,83 (0,54–1,28)
Tunjungputri R.N. и соавт., 2022	6 НИ + РКИ, $n = 3210$	Терап. vs проф. ОР = 0,68 (0,40–0,96), $p < 0,001$
Flumignan R.L. и соавт., 2022	7 НИ + РКИ, $n = 16185$	Терап. vs проф. ОР = 1,03 (0,92–1,16)

**Примечание:** НИ — наблюдательное исследование; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; проф. — профилактическая схема; терап. — терапевтическая схема; промеж. — промежуточная (повышенная) схема.

ДИ 0,60–0,98) и комбинации смерти и тромботического события (ОР=0,58, ДИ 0,45–0,77), тогда как у тяжелобольных пациентов не было доказательств пользы терапевтической схемы гепаринов. Сделано заключение, что терапевтические схемы гепаринов полезны для пациентов с умеренным заболеванием и высоким риском ВТЭ, но не для тяжелобольных.

Кроме того, по данным, полученным в крупном когортном исследовании с участием 4297 госпитализированных пациентов с COVID-19, начало профилактической антикоагулянтной терапии гепаринами в первые 24 часа после госпитализации приводило к снижению риска смерти на 27 % в течение первых 30 дней (ОР = 0,73, ДИ 0,66–0,81).

и 0,87 соответственно, тогда как на фоне терапевтических доз он увеличен — 1,57 и 2,37. Поэтому пациентов с COVID-19, получающих антикоагулянты, следует тщательно контролировать на предмет кровотечений.

Таким образом, антикоагулянтная терапия у госпитализированных пациентов с COVID-19 является важной составляющей лечения, которая была поддержана в клинических руководствах многих зарубежных и международных ассоциаций специалистов, включая ВОЗ. Вместе с тем есть определенные расхождения по выбору наиболее эффективных и безопасных схем применения антикоагулянтов, что связано с существенными различиями в дизайнах исследований и характеристиках пациентов (тяжесть заболевания, факторы риска и пр.).

## Применение антикоагулянтной терапии у пациентов после перенесенного острого заболевания COVID-19 и завершения стационарного этапа лечения остается в сфере активного изучения

Профилактическая антикоагулянтная терапия с применением повышенных доз была связана с более низкой частотой ВТЭ, обусловленной снижением ТЭЛА, без какого-либо влияния на артериальные тромботические явления. При этом уровень дополнительного снижения риска ВТЭ достигает 45–49 % как в наблюдательных исследованиях, так и в РКИ. Так, в крупном метаанализе Yasuda H. и соавт. (2022) риск развития ВТЭ снижался на 14 % при использовании профилактических доз и на 55 % — при использовании терапевтических (ОР = 0,86, ДИ 0,83–0,89 и ОР = 0,45, ДИ 0,30–0,46 соответственно).

Важное место занимает вопрос безопасности и риска развития клинически значимых кровотечений на фоне проведения антикоагулянтной терапии. В метаанализах Parisi R. и соавт. (2021) и Yasuda H. и соавт. (2022) установлено, что относительный риск развития кровотечений на фоне профилактических схем составляет 0,77

Полученные к настоящему времени данные не подтверждают широкое использование терапевтических доз антикоагулянтов у всех госпитализированных пациентов с COVID-19 и предполагают, что профилактическая доза должна представлять собой лечение первого выбора, особенно у пациентов с высоким риском кровотечения. Хотя некоторые зарубежные руководства предусматривают применение терапевтических схем антикоагулянтов для некритических пациентов средней тяжести. Использование стандартной профилактической дозы было одобрено всеми руководствами для пациентов в критическом остром состоянии из-за отсутствия дополнительной терапевтической пользы и большего риска кровотечения при применении более высоких доз антикоагулянтов. Тем не менее в отдельных группах стационарных пациентов с очень повышенным уровнем D-димера использование НМГ в терапевтических дозах может

иметь преимущество по снижению серьезных тромбозов и смертности по сравнению с профилактической схемой. В текущих рекомендациях Минздрава РФ (версия 16) предлагают профилактическую схему применения гепаринов всем госпитализированным пациентам с COVID-19.

### АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ИЗ СТАЦИОНАРА

Применение антикоагулянтной терапии у пациентов после перенесенного острого заболевания COVID-19 и завершения стационарного этапа лечения остается в сфере активного изучения. Возникают два ключевых вопроса:

1. Имеется ли повышенный риск тромботических осложнений после выписки?
2. Каким категориям пациентов показана профилактика тромботических осложнений?

Изучение частоты тромботических осложнений, включая ВТЭ и артериальные тромбозы, а также смертности проводилось в нескольких наблюдательных исследованиях. Так, по результатам метаанализа 20 исследований ( $n = 19461$ ) объединенная частота общих тромбозов составила 1,3 % и частота смертности 2,8 % у пациентов с COVID-19 после выписки из стационара. По данным крупного регистра выписанных после COVID-19 пациентов выявлены более высокие уровни: 1,55 % — ВТЭ, 1,71 % — артериальных тромбозов и 4,83 % смертности в течение 90 дней после выписки. Определены независимые факторы риска — предикторы тромботических осложнений после выписки из стационара и смерти у госпитализированных пациентов с COVID-19: наличие сердечно-сосудистых факторов риска, пожилой возраст, пребывание в ОИРТ и оценка ВТЭ по шкале IMPROVE-DD  $\geq 4$ .

Работы по оценке эффективности профилактической антикоагулянтной терапии

после выписки пациентов из стационаров весьма ограничены. В двух наблюдательных регистровых исследованиях у выписанных пациентов изучали роль антикоагулянтов для тромбопрофилактики. Применение антикоагулянтов в профилактических дозах (эноксапарин, ривароксабан) после выписки снижает риск серьезных тромботических осложнений и смерти на 46 % (ОР = 0,54, ДИ 0,47–0,81), но подгруппа пациентов, получавших тромбопрофилактику, была небольшой (не более 13 %).

В настоящее время проводится несколько РКИ по оценке профилактики ВТЭ после выписки, одно из них завершено. Это открытое исследование MICHELLE, в которое были отобраны пациенты после госпитализации с высоким прогнозируемым риском ВТЭ и низким риском кровотечения. Пациенты получали ривароксабан в дозе 10 мг ежедневно в течение 35 дней после выписки. Первичный результат эффективности по частоте ВТЭ наблюдался у 3 % пациентов, получавших ривароксабан, и у 9 %, не получавших антикоагулянты, и относительный риск снижался в пользу ривароксабана (ОР = 0,33, ДИ 0,12–0,90;  $p = 0,029$ ). Серьезных кровотечений не было ни в одной из исследуемых групп.

После выписки из стационара целесообразна длительная фармакологическая профилактика ВТЭ в амбулаторных условиях у пациентов с постоянной неподвижностью, высокой воспалительной активностью и/или дополнительными факторами риска. В амбулаторных условиях возможна терапия ПОАК. У пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями необходимо учитывать риск кровотечения и потенциальные фармакологические взаимодействия с другими препаратами.

Список литературы находится в редакции

## МедВедомости

портал для врачей

[www.medvedomosti.media](http://www.medvedomosti.media)

### ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

урология | кардиология | педиатрия  
онкология | неврология | акушерство и гинекология

Доступность материалов — один из главных принципов нашего ресурса

### НА ПОРТАЛЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ:

- новости медицины;
- актуальные материалы научного и прикладного характера для практикующих врачей: аналитические материалы, обзоры, интервью с экспертами, рекомендации по лечению и диагностике, алгоритмы, описания клинических случаев;
- свежие выпуски газет;
- справочники для специалистов;
- анонсы медицинских мероприятий;
- архив газет за последние несколько лет;
- рассылка свежих выпусков газет с учетом профессиональных предпочтений.



ПРОБЛЕМА И РЕШЕНИЕ

# Тройная фиксированная комбинация — комплексный контроль над сердечно-сосудистым риском

Современный врач имеет в своем арсенале широкий спектр антигипертензивных и гиполипидемических препаратов, однако огромное количество пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и повышенным уровнем холестерина не достигают целевых уровней артериального давления (АД) и липидов. Это связано с низкой приверженностью к лечению и не всегда рациональными назначениями специалистов. Одно из решений этой проблемы — использование фиксированных комбинаций.



Юлия Александровна ЛУТОХИНА

К.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Артериальная гипертензия — самое распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы и один из наиболее мощных факторов риска инфаркта миокарда и инсульта. Вместе с тем АГ как классическая нозология появилась относительно недавно, во второй половине XX в. До этого повышение АД рассматривали как компенсаторный механизм адаптации сердечно-сосудистой системы, в которой не следует вмешиваться. Первые данные о влиянии АГ на прогноз появились только в 1967 г., однако сейчас прямая взаимосвязь АГ и сердечно-сосудистых событий ни у кого не вызывает сомнений.

Лечению гипертензии посвящено бесчисленное количество литературы, начиная от студенческих учебников и заканчивая самыми совершенными рекомендациями. В арсенале современного врача имеется как минимум четыре класса антигипертензивных препаратов, при грамотном применении которых можно добиться целевых цифр АД у большинства пациентов. Следует отметить, что представители различных классов антигипертензивных средств в адекватных дозах снижают давление практически одинаково (исследование TOMHS), однако по-разному влияют на прогноз. Тем не менее, несмотря на столь широкие терапевтические возможности, по данным исследования ЭССЕ-РФ, медикаментозную терапию получают лишь 39,5 % мужчин и 60,9 % женщин с АГ, а целевой уровень АД достигнут только у 16,4 % мужчин и 32,6 % женщин.

Аналогичным образом обстоят дела и с липидснижающей терапией: несмотря на общедоступную терапию статинами и эзетимибом, каждый второй пациент имеет гиперлипидемию. По данным того же исследования ЭССЕ-РФ, при анализе факторов риска в российской популяции пациентов показано, что нецелевые уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) опережают даже АГ. Как следствие, показано, что в России с 2010 по 2018 г. не только не достигнуто снижения, но и, напротив, отмечается рост количества случаев ишемической болезни сердца, в том числе стенокардии и

инфаркта миокарда. Между тем максимально важный вклад в профилактику сердечно-сосудистых событий вносит именно коррекция модифицируемых факторов риска: АГ и гиперлипидемии.

Почему же, несмотря на все современные возможности, мы не всегда достигаем у наших пациентов целевых цифр АД и ЛПНП? Отчасти это обусловлено тем, что врачи не всегда назначают адекватные дозы антигипертензивных и липидснижающих препаратов, а также применяют монотерапию в тех случаях, где нужен комплексный подход к контролю факторов риска. Еще более важная причина — низкий уровень приверженности к лечению самих пациентов. Очевидно, что даже самое лучшее лекарство не действует, если его не принимать. Решение данной проблемы представлено в клиническом случае, который мы разберем.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 56 лет, обратилась к врачу с жалобами на стойкое повышение АД до 160/90 мм рт. ст. и эпизоды подъемов АД до 180/105 мм рт. ст. (несмотря на проводимую антигипертензивную терапию), а также на одышку при умеренных физических нагрузках.

Семейный анамнез отягощен сердечно-сосудистыми заболеваниями: отец пациентки перенес два инфаркта миокарда (в 48 и 55 лет) и умер от инсульта в возрасте 62 лет. Известно, что после 50 лет ему был поставлен диагноз сахарный диабет 2-го типа. Матери 79 лет, она страдает гипертонической болезнью и фибрилляцией предсердий.

Из анамнеза жизни: три года назад при плановом обследовании у пациентки было выявлено нарушение толерантности к глюкозе. Она нерегулярно принимала метформин; в 49 лет ей провели холецистэктомию по поводу острого калькулезного холецистита. Работает продавщицей; курит по полпачки сигарет в день с 20 лет (индекс курящего человека — 18).

Анамнез заболевания (график): в первые повышение АД (140/85 мм рт. ст.) было зафиксировано в возрасте 24 лет во время беременности. После естественных родов давление стабилизировалось. Вторая беременность в 31 год протекала с гестозом, в связи с чем пациентке было выполнено кесарево сечение на сроке 38 нед. Также в период беременности отмечалось транзиторное повышение уровня гликемии, однако диагноз гестационного сахарного диабета не ставили. После родоразрешения АД сохранялось на уровне 140/90 мм рт. ст. По этому поводу пациентка не обследовалась, никаких препаратов не принимала. Кроме того, во время и после второй

беременности (в период грудного вскармливания) она значительно прибавила в весе (+25 кг).

После менопаузы, которая наступила в 51 год, отметила тенденцию к повышению АД. При нечастых измерениях оно составляло 150/90 мм рт. ст. В 54 года на фоне переутомления почувствовала тошноту, головокружение, мелькание мушек перед глазами, в связи с чем вызвала бригаду скорой медицинской помощи. АД составило 200/110 мм рт. ст. После купирования гипертонического криза пациентке рекомендовали обратиться к терапевту по месту жительства, который назначил ей лозартан 25 мг утром и вечером. Препарат принимает нерегулярно, часто забывает

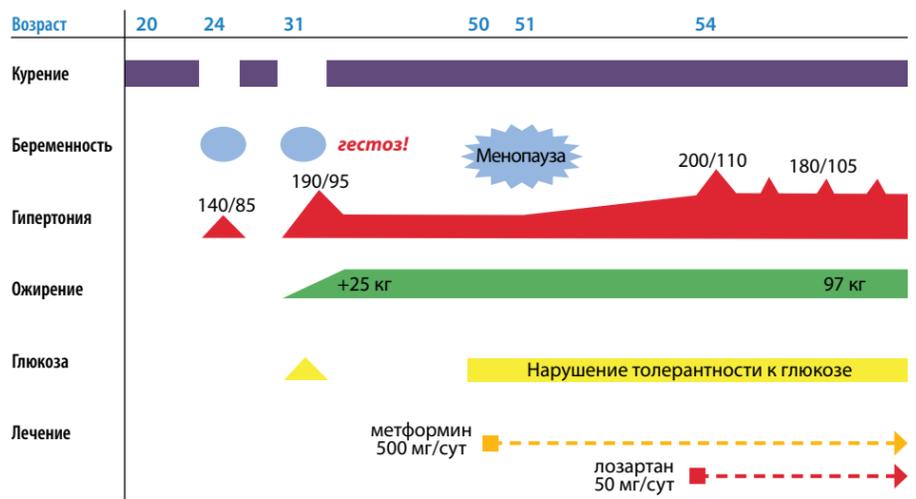
про вечерний прием, когда работает во вторую смену. На фоне лечения сохраняются вышеуказанные жалобы.

При осмотре выявлено абдоминальное ожирение 2-й степени (рост 165 см, вес 97 кг, ИМТ 35,6 кг/м<sup>2</sup>). Кожные покровы чистые, отеков нет. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичны, 73 уд/мин. АД — 165/85 мм рт. ст. Печень перкуторно по краю реберной дуги. Щитовидная железа при пальпации не изменена. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Общий анализ крови, коагулограмма, тиреоидные гормоны — в пределах нормальных значений.

При исследовании мочи уровень микроальбуминов составил 72,3 мг/л (N< 15 мг/л), креатинин в моче — 7,24 ммоль/л, альбумин/креатининовое соотношение — 9,98 мг/ммоль (Nжен< 2,5 мг/ммоль).

В биохимическом анализе крови (табл. 1) отмечались гиперлипидемия, гиперурикемия, снижение расчетной СКФ до 53 ммоль/л, а также небольшое повышение АЛТ (последнее, вероятно, в рамках жирового гепатоза).



Графический анамнез пациентки К.

Таблица 1. Исходные биохимические показатели

	При поступлении	Норма
Общий белок, г/л	74,3	57–82
Альбумин, г/л	43,4	32–48
Креатинин, мг/дл	1,2 (СКФ 53 мл/мин)	0,5–1,2
Глюкоза, ммоль/л	5,6	4,1–5,9
Гликированный гемоглобин, %	5,9	<6,0
Натрий, мэкв/л	134	132–149
Калий, мэкв/л	4,4	3,5–5,5
Щелочная фосфатаза, ед/л	110	68–115
АСТ, ед/л	38	0–40
АЛТ, ед/л	45	0–40
Мочевая кислота, мкмоль/л	400	360
Общий билирубин, мкмоль/л	11,1	5–21
КФК, ед/л	117	<150
Общий холестерин, ммоль/л	6,7	3,88–5,3
Триглицериды, ммоль/л	2,21	0,41–1,7
ЛПВП-хс, ммоль/л	0,99	>1,2
ЛПНП-хс, ммоль/л	3,7	2,6–4,2

На ЭКГ ритм синусовый, 72 уд/мин, горизонтальная электрическая ось сердца, признаков гипертрофии миокарда не выявлено, ST на изолинии. При холтеровском мониторинге ЭКГ клинически значимых нарушений ритма и проводимости также не зарегистрировано.

Пациентке была выполнена эхокардиография: камеры сердца не расширены, фракция выброса левого желудочка составила 62 %, межжелудочковая перегородка — 12 мм, задняя стенка левого желудочка — 12 мм, признаки диастолической дисфункции ЛЖ (E/A= 0,75), клапанный аппарат без грубой патологии.

При УЗИ почек конкрементов и иной патологии не выявлено, область надпочечников не изменена.

Для уточнения сердечно-сосудистого риска проведено триплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий: в устье общей сонной артерии слева визуализируется атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет на 25 %.

Таким образом, у относительно благополучной на первый взгляд пациентки имеются следующие факторы риска сердечно-сосудистых осложнений: гипертония, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, гиперурикемия, которые являются основными компонентами метаболического синдрома, а также дислипидемия, курение и отягощенный семейный анамнез.

Дополнительный вклад в прогрессирование АГ вносит несомненная эндотелиальная дисфункция, которая проявила себя еще в 31 год в виде гестоза при второй беременности. Более того, у пациентки уже имеются поражения органов-мишеней: гипертрофия левого желудочка с нарушением его диастолической функции, гипертоническая нефропатия (снижение

СКФ до 53 мл/мин в сочетании с микроальбуминурией), а также гемодинамически незначимая атеросклеротическая бляшка в устье общей сонной артерии. Больная относится к категории высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и требует активного лечения.

Пациентке подобрана терапия, включающая в себя:

- лизиноприл 10 мг — 1 таб. утром;
- амлодипин 5 мг — 1 таб. утром;
- розувастатин 20 мг — 1 таб. утром;
- метформин 500 мг — 1 таб. утром.

На фоне этой терапии АД установилось на целевом уровне. Кроме того, с пациенткой проведена беседа о необходимости модификации образа жизни (отказ от курения, постепенное снижение массы тела, диета с ограничением продуктов, богатых холестерином и пуринами). Для повышения приверженности к лечению лизиноприл, амлодипин и розувастатин заменены на фиксированную комбинацию Эквамер®, содержащую эти вещества в аналогичных дозах. Таким образом, вместо четырех препаратов пациентка принимает только два. Что особенно важно, в этой схеме отсутствует вечерний прием лекарств, про который женщина нередко забывала.

Через три месяца пациентка пришла на контрольный прием. За этот период времени она похудела на 8 кг, а также отказалась от курения. Лекарства принимала регулярно, при самоконтроле АД не превышало 130/80 мм рт. ст. Положительная динамика отмечена и в биохимических показателях: достигнут целевой уровень ЛПНП, снизился уровень мочевой кислоты, нормализовались трансаминазы, отмечено улучшение показателей углеводного обмена (табл. 2). Кроме того, у пациентки практически в два раза снизился уровень альбуминурии — с 72,3 мг/л

Таблица 2. Биохимические показатели на фоне лечения

	При поступлении	В динамике	Норма
Общий белок, г/л	74,3	75,1	57–82
Альбумин, г/л	43,4	42,1	32–48
Креатинин, мг/дл	1,2 (СКФ 53 мл/мин)	0,86 (СКФ 79 мл/мин)	0,5–1,2
Глюкоза, ммоль/л	5,6	5,3 ↓	4,1–5,9
Гликированный гемоглобин, %	5,9	5,6 ↓	<6,0
Натрий, мэкв/л	134	138	132–149
Калий, мэкв/л	4,4	4,1	3,5–5,5
Щелочная фосфатаза, ед/л	110	103	68–115
АСТ, ед/л	38	35 ↓	0–40
АЛТ, ед/л	45	37 ↓	0–40
Мочевая кислота, мкмоль/л	400	352 ↓	360
Общий билирубин, мкмоль/л	11,1	12,1	5–21
КФК, ед/л	117	138	<150
Общий холестерин, ммоль/л	6,7	4,2 ↓	3,88–5,3
Триглицериды, ммоль/л	2,21	1,66 ↓	0,41–1,7
ЛПВП-хс, ммоль/л	0,99	1,1 ↑	>1,2
ЛПНП-хс, ммоль/л	3,7	1,8 ↓	2,6–4,2

до 38,1 мг/л (N< 15 мг/л), что подчеркивает нефропротекторный эффект терапии.

На первый взгляд, пациентка совершенно «нетяжелая», женщина средних лет с АГ, однако при стандартном обследовании, предусмотренном национальными рекомендациями по АГ у взрослых, выяснилось, что она уже имеет поражение органов-мишеней и относится к категории высокого риска. Таких больных очень много, и именно за счет адекватной первичной профилактики у этих пациентов возможно вывести нашу страну из группы лидеров по потерянному годам жизни от сердечно-сосудистой патологии.

В представленном клиническом случае пациентка получает всего две таблетки. В этом случае приверженность к лечению по

данным исследования, в котором определялись концентрации метаболитов лекарственных препаратов в моче (Tomaszewski M. et al., 2014), составляет 84,6 %. В случае приема четырех таблеток приверженность снижается до 60,9 %.

Большое значение имеет не только сам факт приема фиксированной комбинации, но и набор лекарственных веществ, входящих в ее состав. В представленном наблюдении использовано сочетание лизиноприла, амлодипина и розувастатина (Эквамер®). Эффективность каждого из этих компонентов подтверждена многочисленными клиническими исследованиями, причем не только касательно достижения целевых цифр АД и липидов, но и, в первую очередь, в отношении влияния на прогноз.

**ЭКВАМЕР®**

АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

**1 капсула 1 раз в день  
УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,  
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

**Эквамер®** – фиксированная комбинация с розувастатином для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией<sup>1,2</sup>



5 + 10 + 10 мг №30

5 + 10 + 20 мг №30

10 + 20 + 10 мг №30

10 + 20 + 20 мг №30



## ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- ◆ Суточный контроль артериального давления и холестерина<sup>2-4</sup>
- ◆ Благоприятный профиль безопасности<sup>4</sup>
- ◆ Увеличение приверженности к терапии благодаря однократному приему<sup>5</sup>

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>, дата доступа 23.05.2020
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Эквамер®, Рег. номер: ЛП-003094 от 21.01.2021
3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10-15.
4. Карпов Ю.А. РМЖ. 2015; 27: 1581-83.
5. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.

АГ – артериальная гипертония, ДЛП – дислипидемия, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, МС – метаболический синдром, ХС-ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ОХС – общий холестерин.

Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь перед применением с инструкцией по медицинскому применению препарата

**ГЕДЕОН РИХТЕР**

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»

Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д.8  
Тел.: +7(495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

# Клиническая задача



## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

Пациентка Б., 83 года, предъявляет жалобы на эпизоды потери сознания, общую слабость, АД — до 86/60 мм рт. ст. и ЧСС — до 54 уд/мин.

### Анамнез

Пациентка длительное время отмечает повышение АД до 180/100 мм рт. ст., адаптирована к АД 130/80 мм рт. ст. Месяц назад был диагностирован COVID-19, (КТ-0), который проявлялся кашлем с мокротой, повышением температуры тела до 38,3 °С, общей слабостью, которая продолжает сохраняться до настоящего времени. Терапию пациентка получала консервативную, находилась дома. Ухудшение состояния почувствовала около недели назад, когда на фоне сохраняющейся уже около месяца общей слабости развилось три кратковременных эпизода полной потери сознания. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи, снята ЭКГ (рис. 1). Больная передана под наблюдение врача по месту жительства.

Получает постоянно: эналаприл — 5 мг/сут, бисопролол — 2,5 мг/сут, аторвастатин — 40 мг/сут, аспирин — 75 мг/сут. Из особенностей: при расспросе выяснилось, что около 10 дней назад ошиблась и начала прием бисопролола в дозе 10 мг/сут (приобрела новую упаковку лекарственного препарата, не обратив внимания на дозировку в 1 таблетке).

**Примечание:** АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; КТ-0 — отсутствие признаков вирусной пневмонии по результатам КТ; ИМТ — индекс массы тела; ЧДД — частота дыхательных движений.

### При осмотре

Рост пациентки — 155 см, масса тела — 57 кг, ИМТ — 23 кг/м<sup>2</sup>. Температура тела — 36,1 °С. Сознание ясное. Кожные покровы и слизистые оболочки физиологической окраски, без высыпаний. Отеки отсутствуют. ЧДД — 18 в мин. Дыхание ослабленное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены. Ритм правильный. ЧСС — 58 уд/мин. АД — 108/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный.

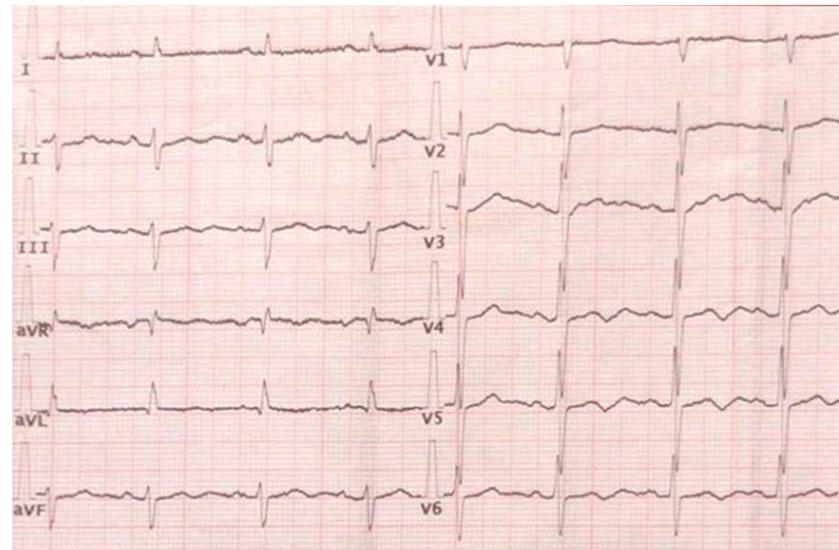


Рисунок. Электрокардиограмма, зарегистрированная бригадой скорой медицинской помощи после эпизода потери сознания

## ВОПРОСЫ К ЗАДАЧЕ

1. Какой диагностический поиск необходимо провести, учитывая жалобы и данные анамнеза заболевания?
2. Какие лабораторные и инструментальные исследования показаны пациентке с учетом клинической картины заболевания?
3. Требуется ли коррекция терапии в настоящее время? Если да, то какая?



Ответы на задачу вы найдете в следующем номере «Современной Кардиологии»

## Ответы на клиническую задачу, опубликованную в СК №3 (23) 2022

1. Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения 2 функционального класса. Гипертоническая болезнь III стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. Атеросклероз аорты. Атеросклероз коронарных артерий. Нарушения ритма и проводимости сердца: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант, пароксизмы наджелудочковых тахикардий, наджелудочковая экстрасистолия, полная блокада левой ножки пучка Гиса. Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса III функционального класса. Ожирение 3 степени.
2. ЭКГ 1: синусовая тахикардия с ЧСС 107 уд/мин. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. ЭКГ 2: пароксизмы наджелудочковой тахикардии с ЧСС 126 уд/мин. Парная наджелудочковая экстрасистолия. Полная блокада левой ножки пучка Гиса.
3. Пациентке К. необходимо провести комплексное обследование с целью исключения ишемической болезни сердца, определения характера нарушений ритма и проводимости сердца. Терапия будет базироваться на комплексном подборе лекарственных средств после установления клинического диагноза, при наличии показаний — рассмотрение вопроса об интегративном

лечении ишемической болезни сердца и/или хирургических методах лечения, включая имплантацию устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии и модуляции сердечной сократимости.

### ОБОСНОВАНИЕ

Учитывая жалобы пациентки, данные анамнеза, результаты осмотра и проведенных исследований, нельзя исключить наличие ишемической болезни сердца, атеросклероза коронарных артерий. Пациентке показано проведение обследования, направленного на исключение скрытой коронарной недостаточности. Также имеют место нарушения ритма и проводимости сердца различного характера, хроническая сердечная недостаточность. Пациентке показано комплексное обследование, включающее лабораторные и инструментальные методы, по результатам которого будут определены показания или противопоказания к лекарственным и немедикаментозным методам лечения. Принимая во внимание ожирение 3-й степени, пациентке также показана консультация диетолога с целью снижения ИМТ менее 24 кг/м<sup>2</sup>.

**АБВ**  
ПРЕСС

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО —  
СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

abvpress.ru  
medvedomosti.media  
netoncology.ru

Урология сегодня

Онкология Сегодня

ОНКОУРОЛОГИЯ

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

Российский Биотерапевтический Журнал

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

Акушерство и гинекология

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

САРКОМЫ Костей, мягких тканей и опухоли кожи.

Тазовая хирургия и онкология

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

КЛИНИЦИСТ

MD-ONCO

Московская Эндокринология СЕГОДНЯ

Гастроэнтерология СЕГОДНЯ

СА

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

КЛИНИЦИСТ

СА A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

Реклама

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

№ 4 (24) 2022

УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

Генеральный директор:

Наумов Леонид Маркович

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор:

Палеев Филипп Николаевич

Шеф-редактор: Гаспарян Арменуи Жораевна

Директор по рекламе: Петренко К.Ю.

Руководитель проекта: Строковская О.А.

Заместитель руководителя

проекта: Кононова О.Н.

Ответственный секретарь:

Ширабокова Ю.Ю.

Корректор: Кобринская Е.Р.

Дизайн и верстка: Степанова Е.В.

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ

115478, Москва,

Каширское шоссе, 24, стр. 15

тел.: +7 (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

ПЕЧАТЬ

Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт»

г. Нижний Новгород, Окский съезд д. 2, корп. 1

Заказ № 223280. Тираж 9000 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации

ПИ № ФС77-66671 от 27.07.2016.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка

материалов без официального согласия редакции. Мнение

редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.

