

## ПРОБЛЕМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЧТО ДОЛЖЕН УЧИТЫВАТЬ ВРАЧ?

Тарловская Е. И.<sup>1</sup>, Козиолова Н. А.<sup>2</sup>, Чесникова А. И.<sup>3</sup>

В статье представлен обзор данных, доступных отечественных и зарубежных источников, в отношении лекарственного взаимодействия и выбора лекарственных препаратов с учетом этих данных. Представлены данные, касающиеся статинов, антагонистов рецепторов ангиотензина II, ацетилсалициловой кислоты и антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Основным итогом представленного обзора литературы является заключение о том, что врачи в своей практической деятельности должны учитывать возможность лекарственного взаимодействия и обращать внимание на этот раздел в инструкции лекарственных препаратов и на соответствующих электронных ресурсах, адреса которых представлены в статье.

**Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 91–101**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-91-101>

**Ключевые слова:** лекарственное взаимодействие, статины, антагонисты рецепторов ангиотензина II, валсартан, аспирин, клопидогрель, ингибиторы АПФ.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера, Пермь; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Тарловская Е. И.\* — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, главный внештатный терапевт МЗ Пермского края, зав. кафедрой внутренних болезней, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с основами физиотерапии №1.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
etarlovskaya@mail.ru

АГ — артериальная гипертония, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДЛЖ — дилатация ЛЖ, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иСУР3А4 — ингибиторы цитохрома СУР3А4, ИМ — инфаркт миокарда, ЛС — лекарственное средство, ЛВ — лекарственное взаимодействие, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЦОГ-1 — циклооксигеназа-1.

Рукопись получена 26.11.2015

Рецензия получена 30.11.2015

Принята к публикации 04.12.2015

## AN ISSUE OF DRUG INTERACTION IN CARDIOLOGICAL PRACTICE: WHAT SHALL PHYSICIAN BE AWARE OF?

Tarlovskaya E. I.<sup>1</sup>, Koziolova N. A.<sup>2</sup>, Chesnikova A. I.<sup>3</sup>

The article focuses on the results of data review obtained from accessible local and international sources concerning drug interaction and selection of drugs taking these data into account. The data provided on statins, angiotensine II receptors antagonists, acetylsalicylic acid and renin-angiotensin-aldosterone system.

The key result of the review is conclusion that physicians in their practical work must be aware of possible drug interaction and pay attention to this part of drug sheet or on electronic sources, the links provided in the article.

**Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 91–101**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-91-101>

Проблема лекарственного взаимодействия (ЛВ) в кардиологической практике давно вышла за рамки теоретических знаний и перешла в практическую плоскость. Этому способствовало распространение коморбидной патологии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что привело к увеличению частоты назначения лекарственных препаратов.

Так, при изучении распространенности и риска ЛВ, связанных с системой цитохромов Р450, у госпитализированных пожилых больных (принимающих 5 и более препаратов) было показано, что при приеме 5 препаратов риск ЛВ составил около 50%. Прием дополнительного препарата увеличивает риск ЛВ на 12% [1].

По данным ряда авторов, нежелательные явления, связанные с ЛВ, являются причиной госпитализации

**Key words:** drug interaction, statins, angiotensine II receptor antagonists, valsartan, aspirin, clopidogrel, ACE inhibitor.

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health, Nizhny Novgorod; <sup>2</sup>E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health, Perm; <sup>3</sup>Rostov State Medical University of the Ministry of Health, Rostov-na-Donu, Russia.

в 16,6% всех поступлений в стационар [2]. У пациентов, принимающих более 6 лекарственных средств (ЛС), ЛВ являлись причиной нежелательных явлений в 59,1% от всех выявленных событий [3]. При анализе эпидемиологических исследований в базе данных PubMed and ScienseDirect был выявлен ряд факторов риска развития ЛВ в клинической практике [4]: пожилой возраст, дети до 5 лет, женский пол, хроническая болезнь почек, онкологические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), артериальная гипертония (АГ).

В кардиологической практике при анализе лечения 1574 пациентов с АГ старше 30 лет, получающих антигипертензивную терапию в комбинации с дру-

Таблица 1

Лекарственные препараты в зависимости от влияния на цитохром 3A4

Препараты субстраты	Препараты-ингибиторы	Препараты-индукторы
<b>Очень низкая биодоступность (&lt;10%)</b> Ловастатин, Симвастатин	Блокаторы кальциевых каналов <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дилтиазем</li> <li>• Верапамил</li> <li>• Мибефрадил</li> </ul> Антиаритмические препараты <ul style="list-style-type: none"> <li>• Амiodарон</li> </ul> Сердечные гликозиды <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дигоксин</li> </ul> Противогрибковые препараты <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кетоконазол</li> <li>• Итраконазол</li> <li>• Флуконазол</li> </ul> Макролиды <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кларитромицин</li> <li>• Эритромицин</li> </ul> Трициклические антидепрессанты <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нефазодон</li> <li>• Венлафаксин</li> <li>• Флувоксамин</li> <li>• Флуоксетин</li> <li>• Серталиин</li> </ul> Гормональные препараты <ul style="list-style-type: none"> <li>• Даназол</li> <li>• Кортикостероиды</li> </ul> Иммунодепрессанты <ul style="list-style-type: none"> <li>• Такролимус</li> </ul> Снотворные средства <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мидазолам</li> </ul> Грейпфрутовый сок Ранолазин	Противозлепептические средства <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фенитоин</li> <li>• Карбамазепин</li> </ul> Снотворно-седативные средства <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фенобарбитал</li> <li>• Барбитураты</li> </ul> Гормональные препараты <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дексаметазон</li> <li>• cyclophosphamide</li> </ul> Блокаторы протонной помпы <ul style="list-style-type: none"> <li>• Омепразол</li> <li>• Трава Зверобой</li> </ul>
<b>Низкая биодоступность (10-30%)</b> Аторвастатин, Фелодипин		
<b>Средняя биодоступность (30-70%)</b> Амiodарон, Лосартан, Дилтиазем, Нифедипин, Силденафил, Диазепам		
<b>Высокая биодоступность (&gt;70%)</b> Амлодипин, Дексаметазон, Хинидин		

гими препаратами, было найдено, что от 23% до 48% больных АГ были угрожаемы по развитию неблагоприятных ЛВ, а у 55-84% больных был высокий риск. Как возраст ( $p=0,0007$ ), так и число антигипертензивных и других препаратов ( $p<0,0001$ ) явились предикторами высокой частоты развития неблагоприятных ЛВ [5].

При ЛВ выделяют следующие типы: фармацевтическое (физико-химические реакции), фармакокинетическое (изменение концентрации ЛС), фармакодинамическое (изменение механизма действия ЛС на уровне молекул-мишеней) [6].

Наибольшее значение для клинической практики имеет фармакокинетическое взаимодействие, связанное с системой цитохромов P450, с системой Р-гликопротеина и прямые конфликты механизмов действия лекарственных препаратов [6].

Цитохром P450 — это ферментативная система, обеспечивающая метаболизм ксенобиотиков в организме человека, имеющая свое представительство в тонком кишечнике, в печени, в легких и головном мозге. В метаболизме лекарственных препаратов принимают участие, в основном, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4. Все цито-

хромы индуцируются и ингибируются различными лекарственными препаратами. Если препарат является индуктором, он интенсифицирует работу цитохрома и метаболизм ЛС усиливается, концентрация препаратов снижается и, соответственно, снижается клиническая эффективность. Например, уменьшается антигипертензивный эффект и у пациента повышается риск развития гипертонического криза или уменьшается антикоагулянтный эффект и у больного сохраняется высокий риск тромбоэмболических осложнений.

Возможен и другой сценарий ЛВ: если пациент, постоянно принимающий определенный препарат, начинает принимать дополнительное ЛС, ингибирующее работу цитохромов, метаболизм других ЛС замедлится, повысится их концентрация в крови и могут возникнуть нежелательные побочные эффекты.

Р-гликопротеин — это транспортный белок, обеспечивающий выведение ксенобиотиков или продуктов их метаболизма из организма. Эта система представлена в энтероцитах, гепатоцитах, эпителиоцитах проксимальных почечных канальцев, эндотелиоцитах гисто-гематических барьеров [7].

Она также может быть индуцирована или ингибирована лекарственными препаратами, что ускоряет или замедляет выведение других лекарственных препаратов из организма с соответствующими последствиями.

Прогнозирование клинически значимого ЛВ во время разработки ЛС является большой проблемой для фармацевтической промышленности и регулирующих органов. Первые публикации Food and Drug Administration (FDA) по ЛВ *in vitro* и *in vivo* представлены в руководствах 1997 и 1999гг. В настоящее время FDA продолжает свои усилия по оценке методов для изучения ЛВ и обновляет рекомендации относительно проведения исследований по ЛВ препаратов. Для информации о потенциальном ЛВ FDA был создан веб-сайт (<http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/default.htm>). Кроме того, раздел по ЛВ с 2008г стал обязательным в инструкциях лекарственных препаратов.

До 60% лекарственных препаратов метаболизируются цитохромом 3А4 (табл. 1) [8-10]. Чем ниже биодоступность препарата субстрата, тем выше его концентрация в крови при ингибировании СУР3А4 и выше риск негативных реакций. Например, симвастатин имеет очень низкую биодоступность и при совместном приеме с верапамилом концентрация симвастатина может возрасти в 3,9 раза, с эритромицином — в 5 раз.

Описано 10-20 кратное повышение концентрации в крови ловастатина и симвастатина, аторвастатина в 2-4 раза вследствие ЛВ препаратов с ингибиторами СУР3А4 (иСУР3А4) [11]. По данным других авторов, при одновременном приеме верапамила, эритромицина и статинов их концентрация в крови возрастала примерно в 3 раза, тогда как при сочетании аторвастатина с противогрибковым препаратом итраконазолом возрастали и уровень концентрации в крови, и период полувыведения статина, более чем в 2 раза [11]. При взаимодействии с дигоксином, который является ингибитором белка Р-гликопротеина, концентрация статинов также возрастала. Особо следует отметить тот факт, что при взаимодействии статинов и варфарина наблюдается повышение содержания в крови одновременно обоих препаратов, при этом МНО также повышается, что требует более частого его контроля.

Повышение концентрации аторвастатина, симвастатина и ловастатина на фоне сопутствующего назначения иСУР3А4 может приводить к развитию диффузной миалгии, повышению уровня креатинфосфокиназы, тяжелой дегенерации скелетных мышц (рабдомиолиз), острой почечной недостаточности. Фармакокинетическая реакция в большинстве случаев запускается непосредственно после приема двух взаимодействующих препаратов. Возможно клиническое проявление ЛВ только после длительного



**ЗДОРОВЫЕ** сосуды  
**здоровое СЕРДЦЕ**



**Достижение в ОДИН ШАГ целевого уровня ХС ЛНП у 82% больных с гиперхолестеринемией – на стартовой дозе 10 мг<sup>1</sup>**



**Выраженный липидмодулирующий эффект – снижает ХС ЛНП и, при этом, повышает ХС ЛВП эффективнее других статинов<sup>1</sup>**



реклама

Таблица 2

## Лекарственные препараты в зависимости от влияния на цитохром 2C9

Препараты субстраты	Препараты-ингибиторы	Препараты-индукторы
Кандесартан	Амиодарон	Алкоголь
Ирбесартан	Статины (аторвастатин, симвастатин, флувастатин, ловастатин)	Фенобарбитал
Лосартан	Кларитромицин	Рифампицин
Варфарин	Эритромицин	Карбамазепин
НПВС (диклофенак, ибупрофен, напроксен)	Флуконазол	
Розувастатин	Флуоксетин	
Флувастатин	Циметидин	
Гексобарбитал	Метронидазол	

приема препаратов. Например, только длительный прием иСУР3А4 на фоне лечения статинами может привести к рабдомиолизу [12].

Интересны данные ретроспективного анализа данных за период 2003-2010гг в отношении частоты токсических эффектов у 140000 пациентов старше 65 лет, длительно принимающих статины, после совместного использования с кларитромицином (n=72591) или эритромицином (n=3267), по сравнению с азитромицином (n=68478). Наиболее часто назначаемым статином у этих пациентов был аторвастатин (73%), реже использовались симвастатин и ловастатин. Основные конечные критерии оценки: случаи госпитализации по поводу рабдомиолиза и острого поражения почек в течение 30 дней после назначения антибиотиков [13]. По сравнению с азитромицином, совместное назначение статинов с кларитромицином или эритромицином приводило к повышению риска госпитализации по поводу рабдомиолиза. Увеличение абсолютного риска госпитализации по поводу рабдомиолиза составило 0,02% (95% ДИ 0,01-0,03%), а относительный риск составил 2,17 (95% ДИ 1,04-4,53); абсолютный риск развития острого поражения почек — 26% (95% ДИ 0,58-1,95%), относительный риск — 78% (95% ДИ 1,49-2,14); абсолютный риск летальности по всем причинам — 0,25% (95% ДИ 0,17-0,33%), относительный риск — 56% (95% ДИ 1,36-1,80). Основной причиной неблагоприятных реакций, по данным ретроспективного анализа и мнению авторов ЛВ, является то, что статины метаболизируются в организме с помощью СУР3А4. Кларитромицин и эритромицин являются иСУР3А4, при совместном приеме резко повышается концентрация статинов в крови, усиливается токсичность, вызывая эффект, сравнимый с острой передозировкой. Авторы считают, что в случае необходимости применения кларитромицина или эритромицина у пациентов, получающих статины, следует обеспечивать профилактику повышения токсичности статинов: 1) отменить статины на время антибактериальной терапии; 2) более тщательно мониторировать нежелательные явления; использовать альтернативные антибактериальные препараты, которые не взаимодействуют со статинами (азитромицин).

В связи с имеющимися данными фармацевтическая компания Пфайзер, еще в 2007г выпустила информационное письмо для специалистов “Важные новые советы при назначении аторвастатина (Lipitor)”, в котором содержались указания на проблему ЛВ аторвастатина и на возможность значимого повышения концентрации препарата при одновременном приеме лекарств — иСУР3А4. Было указано на опасность увеличения риска побочных эффектов. Дозы аторвастатина должны быть ограничены при совместном приеме с рядом препаратов. Например, с кларитромицином (не более 20 мг) [14].

При лечении ишемической болезни сердца у ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо учитывать Рекомендации Международного общества по борьбе со СПИДом, в которых указано, что при назначении гиполипидемических препаратов необходимо учитывать возможные ЛВ. На фоне применения ингибиторов протеаз концентрация симвастатина и ловастатина существенно увеличивается, что может привести к развитию рабдомиолиза, следовательно, эти препараты не рекомендуются к применению у ВИЧ-инфицированных больных. В меньшей степени увеличивается концентрация аторвастатина, поэтому препарат может использоваться, но в меньших дозах. Правастатин является препаратом первой линии в терапии гиперлипидемий у пациентов с ВИЧ-инфекцией, поскольку он не метаболизируется СУР3А4. Флувастатин расщепляется СУР2С9 и может использоваться как средство второй линии. Розувастатин минимально метаболизируется цитохромом Р450, но его концентрация, тем не менее, повышается на фоне терапии ингибиторами протеаз. Поэтому его доза должна ограничиваться до 10 мг [15].

С другой стороны, розувастатин лишь на 10% метаболизируется СУР2С9, поэтому безопасен для пациентов, получающих иСУР3А4 (табл. 2) [16, 17]. Большая часть (90 %) розувастатина существует в организме в неизменном виде и не метаболизируется цитохромами [17].

В связи с этим в инструкцию к препарату внесены данные о том, что розувастатин не ингибирует и не индуцирует изоферменты цитохрома Р450. Розу-

Таблица 3

**Взаимодействие аторвастатина с различными лекарственными препаратами**

Статины	Препарат взаимодействия	Тяжесть побочного эффекта/ Вероятность развития	Степень риска
Аторвастатин	Кларитромицин	Тяжелый/Определенный	Очень высокая (риск миопатии)
Аторвастатин	Флюконазол	Тяжелый/Возможный	Высокая (риск миопатии)
Аторвастатин	Циклоспорин	Умеренный/Возможный	Высокая (случаи рабдомиолиза)
Аторвастатин	Варфарин	Тяжелый/Возможный	Высокая (случаи рабдомиолиза)
Аторвастатин	Верапамил	Умеренный/Определенный	Высокая
Аторвастатин	Дилтиазем	Тяжелый/Возможный	Высокая (риск миопатии или рабдомиолиза)
Аторвастатин	Амиодарон	Тяжелый/Возможный	Очень высокая (случаи рабдомиолиза)
Аторвастатин	Дигоксин	Умеренный/Определенный	Высокая (снижение уровня дигоксина на 80%)
Аторвастатин	Колхицин	Тяжелый/Возможный	Очень высокая (случаи рабдомиолиза)

Примечание: Franco D, Hennaoy Y, Monsalve M, et al., Farm Hosp. 2013;37(6):539-57.

Таблица 4

**Статины: лекарственное взаимодействие**

Препарат	Аторвастатин	Симвастатин	Розувастатин
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>			
• Мибефрадил	+	+	-
• Дилтиазем	+	+	-
• Верапамил	+	+	-
• Амлодипин	+	+	-
<b>Противогрибковые препараты</b>			
• Кетоконазол	+	+	-
• Итраконазол	+	+	-
• Флуконазол	+	+	-
• Циклоспорин	+	+	+
<b>Макролиды</b>			
• Кларитромицин	+	+	-
• Эритромицин	+	+	-
<b>Сердечные гликозиды</b>			
• Дигоксин	+	+	-
<b>Антиаритмические препараты</b>			
• Амиодарон	+	+	-
• Дронедарон	+	+	-
• Фенофибрат	-	-	-
• Варфарин	+	+	+

вастатин является слабым субстратом изоферментов. Не наблюдалось клинически значимого взаимодействия между розувастатином и ингибиторами CYP2C9, CYP3A4, CYP2A6 (флуконазолом, кетоконазолом, итраконазолом). Взаимодействия между препаратами, связанного с метаболизмом, опосредованным цитохромом P450, не ожидается [18].

Низкая липофильность розувастатина обуславливает крайне ограниченное проникновение во внепеченочные ткани, меньший риск миотоксичности. Розувастатин в исследованиях продемонстрировал крайне благоприятный профиль безопасности даже в высоких дозах и даже у пожилых коморбидных пациентов [19].

Если мы обратимся к инструкции к аторвастатину, то в разделе о ЛВ мы читаем: “поскольку аторваста-

Таблица 5

**Лекарственные препараты в зависимости от влияния на Р-гликопротеин**

Препараты-субстраты	Препараты-индукторы	Препараты-ингибиторы
Термисартан	Дексаметазон	Дилтиазем
Верапамил	Рифампин	Макролиды
Дилтиазем	Трава Зверобой	Амиодарон
Амиодарон		Антифунгинальные
Аторвастатин		Противовирусные
Ловастатин		Циклоспорин
Симвастатин		Ранолозин
Дигоксин		

тин метаболизируется изоферментом CYP3A4, совместное применение препарата с ингибиторами данного изофермента может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. При одновременном применении аторвастатина и эритромицина (500 мг 4 раза/сут.) или кларитромицина (500 мг 2 раза/сут.), которые ингибируют CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови. При одновременном применении с эритромицином  $C_{max}$  аторвастатина увеличивается на 40%. Совместное применение аторвастатина в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. При применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг/сут. концентрация дигоксина увеличивалась примерно на 20%. Пациентам, получающим дигоксин в сочетании с аторвастатином, требуется клинический контроль” [20].

Интересные данные представлены в официальной публикации Испанского научного общества клинических фармакологов [21]. Целью данного исследования было проведение структурированного обзора медикаментозного взаимодействия статинов и установление рамки клинического применения, учитывая риски развития побочных эффектов. Был проведен анализ данных из открытых источников о ЛВ

Таблица 6

**Клинически значимые взаимодействия со статинами (Clinically Significant Statin)**

Взаимодействующий препарат	Результаты и механизм взаимодействия	Рекомендации, комментарии
Амиодарон	Повышенный риск для миопатии/острого некроза скелетных мышц из-за уменьшенного метаболизма аторвастатина, ловастатина и симвастатина.	Не превышайте 40 мг ловастатина или 20 мг симвастатина. Рассмотрите ограничивающую дозу аторвастатина. Амиодарон может потенциально уменьшить их метаболизм. Рассмотрите использование правастатина или розувастатина.
Блокаторы кальциевых каналов	<b>Амлодипин.</b> Повышенный риск для миопатии/острого некроза скелетных мышц из-за уменьшенного метаболизма симвастатина. <b>Дилтиазем/Верапамил.</b> Повышенный риск для миопатии/острого некроза скелетных мышц из-за подавления метаболизма аторвастатина, ловастатина и симвастатина. <b>Амлодипин, дилтиазем и верапамил</b> — иCYP3A4, дилтиазем также ингибирует систему P-гликопротеида.	Не превышайте ловастатин 20 мг или симвастатин 10 мг с верапамилом или дилтиаземом. Не превышайте симвастатин 20 мг с амлодипином. Рассмотрите ограничение дозы аторвастатина при приеме с дилтиаземом или верапамилом. Рассмотрите использование правастатина, розувастатина или флувастатина.
Дигоксин	Повышается концентрация дигоксина на 20% при приеме с аторвастатином 80 мг. Небольшое повышение (~0,3 нг/мл) плазменной концентрации дигоксина при приеме с симвастатином. Аторвастатин и симвастатин ингибируют P-гликопротеин.	Мониторите уровень дигоксина при иницировании, и после изменения дозы при приеме вместе с аторвастатином и симвастатином. Правастатин и розувастатин, вероятно, не влияют на концентрацию дигоксина.
Макролиды (klarитромицин, эритромицин)	Повышенный риск для миопатии/острого некроза скелетных мышц из-за подавления метаболизма аторвастатина, ловастатина и симвастатина. Эти макролиды — иCYP3A4.	Ловастатин и симвастатин должны быть отменены во время лечения этими макролидами. Не превышайте дозу аторвастатина 20 мг при приеме с klarитромицином. Осторожное дозирование с эритромицином. Используйте азитромицин, если лечение макролидным антибиотиком неизбежно. Не превышайте дозу правастатина 40 мг с klarитромицином. Используйте розувастатин или флувастатин у пациентов, которые требуют частого или длительного лечения с klarитромицином или эритромицином.
Ранолозин	Повышенный риск для миопатии/острого некроза скелетных мышц из-за подавления метаболизма аторвастатина, ловастатина и симвастатина. Ранолозин ингибирует CYP3A4. Ранолозин — умеренный ингибитор P-гликопротеина.	Не превышайте дозу симвастатина 20 мг. Рассмотрите сокращение дозы аторвастатина и ловастатина.
Тикагрелор	Повышенный риск для миопатии/острого некроза скелетных мышц из-за ингибирования метаболизма симвастатина (вероятно ловастатин).	Не превышайте дозу 40 мг симвастатина и ловастатина.
Варфарин	Потенциальное увеличение МНО из-за ингибирования метаболизма варфарина и нарушения транспорта.	Мониторите МНО при начале приема и повышении дозы статинов. Аторвастатин — менее вероятное взаимодействие.

различных статинов. Было отмечено, что наиболее существенным является лекарственное взаимодействие статинов с макролидами, следствием которого являлось повышение концентрации статинов в плазме и, соответственно, повышение риска развития миотоксичности. Эритромицин повышал максимальную концентрацию аторвастатина на 37,7%, симвастатина — в 3-4 раза. Имеются данные о случаях рабдомиоза, вызванного взаимодействием симвастатина и klarитромицина, ловастатина и эритромицина, klarитромицина и азитромицина. Представлены также данные о случаях миопатии и рабдомиоза при совместном применении симваста-

тина или аторвастатина вместе с итроконазолом, флюконазолом, кетоконазолом. Взаимодействие аторвастатина с различными ЛС представлено в таблице 3 [21].

ЛВ трех основных статинов представлено в таблице 4 [22].

Кроме того, аторвастатин, симвастатин и ловастатин являются субстратами для системы P-гликопротеина и препараты-ингибиторы (дилтиазем, амиодарон) могут способствовать повышению концентраций указанных статинов в плазме крови (табл. 5) [23].

Таким образом, для того, чтобы свести к минимуму ЛВ при назначении статинов наиболее рацио-

Таблица 7

Сравнительная фармакокинетика АРА

Препараты	БД, %	Связь с белками, %	T <sub>max</sub> , ч	T <sub>1/2</sub> , ч	Метаболизм, %
Лосартан	33	99	1-2	2 (6-7)	+ с участием цитохрома P450 (E3174*)
Валсартан	23	94-97	2-4	6-7	Нет клинически значимых ЛВ
Ирбесартан	60-80	96	1,5-2	11-15	+20% с участием цитохрома P450
Эпросартан	13	98	1-2	5-9	Нет клинически значимых ЛВ
Кандесартан	42	>99	4	9	+100% с участием цитохрома P450 (CV11974*)
Телмисартан	42-58	>98	0,5-1	24	+12%

нальным выбором является розувастатин, особенно в тех ситуациях, когда пациент нуждается в интенсивной терапии статинами и/или получает много других ЛС (табл. 6).

Как уже отмечалось, очень высок риск ЛВ у пожилых пациентов с АГ и ХСН. При приеме в среднем 4-х антигипертензивных препаратов риск клинически значимых взаимодействий может повышаться до 90% [24]. Большую проблему составляет ЛВ антигипертензивных препаратов и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). При совместном приеме риск может составлять до 76% [25]. Кроме того, при одновременном применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диуретиков и НПВС высок риск развития острой почечной недостаточности (до 31%) [26].

Таким образом, важно при оценке антигипертензивных препаратов учитывать риск ЛВ. При назначении нескольких препаратов преимущества имеют лекарства с минимальным ЛВ. Среди антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) только два препарата не вступают в ЛВ: валсартан и эпросартан (табл. 7) [27].

Другие препараты, например лозартан — имеет среднюю биодоступность и метаболизируется СYP3A4. Препараты-ингибиторы СYP3A4 (табл. 1), например, блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, верапамил, нитрендипин, исрадипин, нифедипин) могут способствовать значимому повышению концентрации лозартана в плазме крови. Кандесартан, ирбесартан и лозартан метаболизируются СYP2C9 (табл. 2), препараты-ингибиторы (аторвастатин, флувастатин, ловастатин, симвастатин) также могут способствовать повышению концентраций АРА в плазме крови и избыточной гипотонии. Таким образом, в ситуации с повышенным риском ЛВ наиболее целесообразно назначение валсартана или эпросартана.

Другим примером неблагоприятного ЛВ является взаимодействие аспирина и иАПФ, обусловленное противоположным действием препаратов на синтез простагландинов. Ацетилируя активные центры циклооксигеназы — 1 (ЦОГ-1), аспирин блокирует

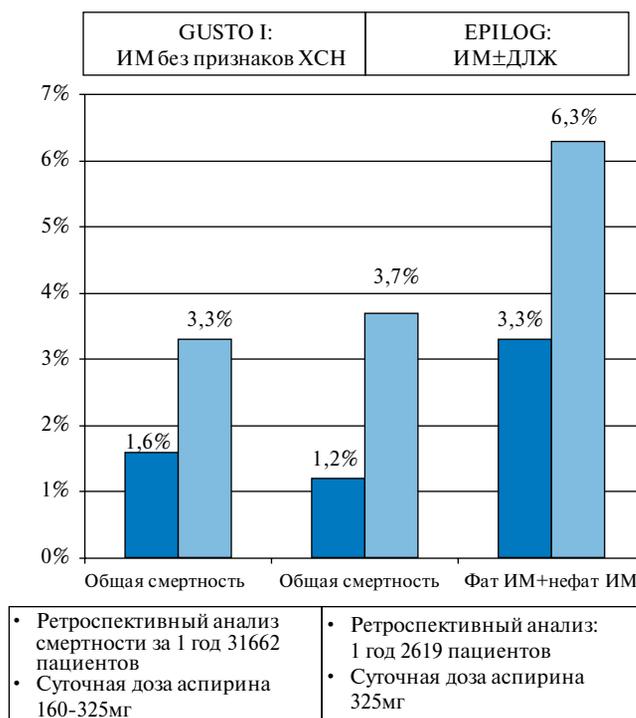


Рис. 1. Негативное взаимодействие аспирина и иАПФ в исследованиях пациентов с ИМ.

транспорт арахидоновой кислоты — субстрата для синтеза простагландинов и тромбоксанов. Блокируя ЦОГ-1, аспирин одновременно блокирует образование тромбоксана и простагландинов I2 и E2.

Известно, что эффекты иАПФ частично реализуются через систему простагландинов I2 и E2, высвобождающихся под действием брадикинина, содержание которого увеличивается в результате подавления его инактивации в условиях блокады АПФ. Таким образом, аспирин может нивелировать вазодилатирующие эффекты иАПФ. Хорошим примером является острый тест с каптоприлом, перед которым в течение 7 дней пациенты получали либо аспирин (75 мг),



# Валз

валсартан

# Валз Н

валсартан/гидрохлоротиазид



- В** Высокая антигипертензивная эффективность<sup>1,2</sup>
- В** Доказанная органопротекция<sup>1</sup>
- В** Улучшение прогноза жизни больных АГ<sup>1</sup>



1. Карпов Ю.А., Гендлин Г.Е. // Атмосфера. Новости кардиологии. 2012. 2:27-31.  
2. Марцевич С.Ю. и соавт. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. 8(1): 17-22.

либо плацебо. Метод контроля сосудистого тонуса — плетизмография. Было обнаружено, что у пациентов, получавших плацебо, артериальная дилатация на фоне каптоприла составила +18%, а венозная +7,6%. У пациентов, предварительно получавших аспирин, артериальная дилатация отсутствовала, а венозная составила всего +2%. Авторы делают вывод, что у пациентов с ХСН даже низкие дозы аспирина ингибируют как острую артериальную, так и венозную дилатацию в ответ на каптоприл. Этот эффект аспирина может снизить долгосрочные клинические преимущества иАПФ [28]. Последствия сочетанного применения аспирина и иАПФ были проанализированы в 11 крупных рандомизированных исследованиях. Но ни одно из этих исследований не было посвящено изучению взаимодействия аспирина и иАПФ, а результаты ретроспективных анализов носили неоднозначный и противоречивый характер [29].

Данные о негативном взаимодействии аспирина и иАПФ были опубликованы после исследования CONSENSUS II, в котором принимали участие 6090 больных острым инфарктом миокарда (ИМ). Исследование было прекращено досрочно, так как в/в введение эналаприлата с последующим приемом препарата внутрь не имело, по сравнению с плацебо, преимуществ в отношении снижения общей смертности, но при вторичном анализе в зависимости от вида терапии (монотерапия эналаприлом или эналаприл+аспирин) было показано, что риск смерти был выше у пациентов, получавших комбинацию препаратов на 30-е сутки (+30% против -10%) и через 6 месяцев (+23% против -14%). Достоверные различия в показателе общей смертности между группами пациентов, принимавших комбинацию препаратов или один эналаприл, были обнаружены только к концу исследования (p=0,047) [30]. Похожие результаты продемонстрировали исследования HOPE и HOPE-TOO, включающие пациентов высокого риска: у пациентов, получавших аспирин и рамиприл, снижение риска было значимо меньшим, чем у пациентов, получавших только рамиприл (15% против 41%) [31].

В исследовании SOLVD-Treatment комбинация аспирина и эналаприла повышала риск смерти (+13,5%), тогда как монотерапия эналаприлом снижала риск смерти (-20,5%) [32].

В исследованиях GUSTO-I (ИМ без признаков ХСН) и EPILOG ((ИМ±дилатация ЛЖ (ДЛЖ)) у пациентов, получающих аспирин и иАПФ, смертность по любой причине была выше, чем у пациентов, получающих только аспирин (рис. 1) [33-35].

Более того, в исследовании МОСНА было показано, что ацетилсалициловая кислота (АСК) существенно уменьшает положительное влияние карведилола на динамику фракции выброса левого желудочка

(ФВ ЛЖ) пациентов с систолической ХСН. Конкретный механизм, лежащий в основе этого взаимодействия, неизвестен [36].

Однако в ряде мета-анализов не было подтверждено негативное взаимодействие аспирина и иАПФ [37-39].

Несколько позднее появились результаты исследований, оценивающих влияние различных вариантов антитромботической терапии на прогноз пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Так, в исследовании WATSN изучали влияние варфарина, аспирина и клопидогреля. В группе варфарина было зафиксировано статистически значимое снижение числа госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН на 27% по сравнению с группой аспирина [40].

В ретроспективном наблюдении в течение  $39 \pm 14$  мес за пациентами ( $n=580$ ), выписанными после госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, со сниженной ФВ ЛЖ ( $26 \pm 9\%$ ) изучали влияние аспирина, клопидогреля и варфарина на сердечно-сосудистую смертность и госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. Было показано снижение риска СС смерти у пациентов, получающих клопидогрель, в сравнении с пациентами, принимавшими аспирин или варфарин, на 43,4% (ОР= 0,566, 95% ДИ 0,332-0,964,  $p=0,036$ ) [41]. Кроме того, было показано, что взаимодействие аспирина и иАПФ является дозозависимым [42].

Было проведено единственное исследование, специально спланированное для выявления потенциальных различий зофеноприла и рамиприла в отношении ЛВ с аспирином у пациентов с острым ИМ после успешной реперфузии, у которых появились клинические симптомы тяжелой СН или ЭхоКГ-признаки систолической ДЛЖ (ФВ ЛЖ < 40%). В этом исследовании эффективность зофеноприла при сочетании с аспирином была выше, чем рамиприла с аспирином, что указывает на важные клинические последствия для будущего использования иАПФ у пациентов с ДЛЖ или явной СН [43].

Взаимодействие аспирина и АРА было оценено во вторичном анализе исследования CHARM, включавшем 7 599 пациентов, 55,9% из которых получали аспирин и кандесартан. Было показано, что нет существенной модификации эффективности и безопасности кандесартана со стороны аспирина у больных с ХСН [44].

Если обратиться к инструкции препарата аспирин-кардио, то обращает на себя внимание, что в разделе ЛВ указано, что “одновременное назначение АСК в высоких дозах может ослаблять действие ЛС (при необходимости одновременного назначения АСК с перечисленными препаратами следует рассмотреть вопрос о необходимости коррекции дозы перечисленных ниже средств): любые диуретики, при совместном применении с АСК в высоких дозах

**ВСЬ МИР ДЛЯ ВАШЕГО СЕРДЦА!**



- **КЛОПИДОГРЕЛ** в монотерапии на **14,9%** эффективнее Аспирина снижает риск развития повторных атеротромботических событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и сердечно-сосудистой смерти у больных ИБС<sup>1</sup>
- **КЛОПИДОГРЕЛ** в составе двойной антиагрегантной терапии на **28%** эффективнее монотерапии Аспирином снижает риск развития инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, которые не могут принимать антикоагулянты<sup>2,3</sup>
- **КЛОПИДОГРЕЛ** в отличие от Аспирина имеет лучший профиль безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта<sup>4</sup>



1. Peter A. Ringleb et al/American Association 2004; 35:528-532. 2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ/Российский кардиологический журнал №4; 2012 3. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in patient with Arterial Fibrillation// N Engl J Med 2009; 360:2066-78 4. CAPRIE Steering Committee/Lancet 1996; 348: 1329-39

вызывают снижение СКФ в результате снижения синтеза простагландинов в почках; при назначении иАПФ отмечается дозо-зависимое снижение скорости клубочковой фильтрации в результате ингибирования простагландинов, обладающих сосудорасширяющим действием, соответственно ослабление гипотензивного действия”. Кроме того, противопоказанием к применению препарата аспирина-кардио является ХСН III-IV ФК, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) [45].

В инструкции к препарату клопидогрель указано, что в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимого нежелательного взаимодействия клопидогреля с иАПФ, диуретиками,  $\beta$ -адреноблокаторами, блокаторами медленных кальциевых каналов, гиполипидемическими средствами, коронарными вазодилататорами [46].

Таким образом, негативное взаимодействие аспирина и иАПФ, по-видимому, существует. По крайней мере, есть пациенты, для которых это клинически значимо — пациенты с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. В связи с этим для пациента с ХСН ишемической этиологии со сниженной ФВ ЛЖ и синусовым ритмом врач должен, прежде всего, оценить пользу/риск антитромботической терапии. В рекомендациях ОССН (2012г) отмечено, что убедительных данных о целесообразности применения антиагрегантов для лечения систолической ХСН нет. Назначение аспирина достоверно увеличивает число госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН [47]. Поэтому, если пациенту с ХСН ишемической этиологии с точки зрения врача необходимы иАПФ и антитромбоцитарные препараты, то более целесообразно назначить клопидогрель. В клинических рекомендациях отмечается, что антиагреганты с другим механизмом действия (тиклопидин, клопидогрель) не ослабляют эффектов иАПФ в той же степени, что и аспирин [47]. Если врач не считает возможным отказаться от аспирина, то необходимо назначать АСК в рекомендованных дозах (не более 1 мг/кг), а также в этом случае целесообразно заменить иАПФ на АРА. По мне-

нию экспертов ОССН, при необходимости использования аспирина теоретически более оправданным выглядит его сочетание с АРА (а не с иАПФ), хотя контролируемых клинических исследований, подтверждающих это положение, нет [47].

Что же делать практическому врачу, чтобы снизить риск ЛВ? Прежде всего, внимательно читать инструкции к лекарственным препаратам и выбирать внутри класса лекарств препараты с минимальными наклонностями к взаимодействию. Проверить наличие ЛВ для любого препарата можно, используя следующий ресурс в интернете [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.php](http://www.drugs.com/drug_interactions.php).

В реальной клинической практике имеет большое значение возможность замены оригинального препарата генерическим, что повышает доступность современной терапии для пациентов. Однако в этом случае практический врач должен быть уверен, что лечение будет достаточно эффективным и безопасным. Что надо знать о генерике для того, чтобы оценить его качество? Желательно получить ответ на 4 вопроса [48]:

1. Производство ЛС стандартизовано согласно правилам Good Manufacturing Practice (GMP)?
2. Каковы данные биоэквивалентности (здоровые добровольцы, однократный прием)?
3. Регистрация в странах с эффективной контрольно-разрешительной системой?
4. Доказана ли терапевтическая эквивалентность (пациенты, длительный прием)?

Препараты Лопирел (клопидогрель), Розарт (розувастатин), Валз (валсартан) производятся на предприятиях фармацевтической компании Actavis, расположенных в Европейском Союзе, обладающими сертификатами GMP. Для всех препаратов выполнены исследования биоэквивалентности [49-51] и исследования терапевтической эквивалентности [52-54]. Препараты зарегистрированы в странах с эффективной контрольно-разрешительной системой. Таким образом, генерические препараты Лопирел, Розарт, Валз можно считать качественными генерическими препаратами и рекомендовать для широкой кардиологической практики.

## Литература

1. Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, et al. Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Ann Pharmacother*. 2013 Mar; 47(3):324-32.
2. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 May;71(5):684-700.
3. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329(7456):15-9.
4. Wu D, Mansoor G, Kempf Ch. Clinical attributes, treatment, and control in hypertension (CATCH)—a French and Italian longitudinal patient database study. *Clinical Hypertension* 2015;21:18.
5. Carter BL, Lund BC, Hayase N, et al. The extent of potential antihypertensive drug interactions in a Medicaid population. *Am J Hypertens* 2002;15(11):953-7.
6. Clinical pharmacology: textbook for universities. Ed. Kukes VG. GEOTAR-Media; 2009. Russian (Клиническая фармакология. Учебник для вузов. Под ред. В. Г. Кукеса. 4-е издание. ГЭОТАР-Медиа; 2009).
7. Tashenova AI. Transport system of P glycoprotein and pharmacokinetics of drugs. *Biomedicine* 2010; 4: 24-32. Russian (Ташенова А. И. Транспортная система гликопротеина P и фармакокинетика лекарственных средств. Биомедицина 2010, 4:24-32).
8. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004; 94:1140-6.
9. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 4:343-70.
10. FDA Centers for Drug Evaluation and Research and Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry. Drug interaction studies — study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Draft guidance. February 2012. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/Comp\\_Liance\\_Regulatory\\_Information/Guidances/UCM292362.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/Comp_Liance_Regulatory_Information/Guidances/UCM292362.pdf). (Accessed March 15, 2012).
11. Kobalava JD. Clinical aspects of drug interactions in cardiology. *Practical angiology*. Online resource. 01.10.2015. Russian (Кобалава Ж. Д. Клинические аспекты проблемы

- лекарственных взаимодействий в кардиологии. Практическая ангиология. Интернет ресурс. 01.10.2015) <http://www.healthua.org/issues/angio/1.html> .
12. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther*. 2006 Oct;112(1):71-105
  13. Concurrent Macrolide Antibiotic May Increase Statin Toxicity. *Ann Intern Med*. <https://medicoblog.wordpress.com/2013/06/23/concurrent-macrolide-antibiotic-may-increase-statin-toxicity/> Дата обращения: 10.10.2015.
  14. IMPORTANT NEW PRESCRIBING ADVICE FOR ATORVASTATIN (Lipitor), 3 December 2007, Medical Information Pfizer Limited Walton Oaks Dorking Road Tadworth Surrey KT207NS United Kingdom
  15. Chauvin B, Drouot S, Barraill-Tran A, et al. Drug-drug interactions between HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and antiviral protease inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2013 Oct;52(10):815-31.
  16. Neuvonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010 Mar;11(3):323-32.
  17. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:565-81.
  18. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%D0%9A%D1%80%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%80&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
  19. Calza L, Manfredi R, Colanelli V. Efficacy and safety of atazanavir-ritonavir plus abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine in patients with hyperlipidaemia switched from a stable protease inhibitor-based regimen including one thymidine analogue. *AIDS Patient Care STDS*. 2009 Sep;23(9):691-7.
  20. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%D0%9B%D0%B8%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BC%D0%B0%D1%80&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
  21. Franco D, Henao Y, Monsalve M, et al. Interactions of lipid lowering agents: an approach to establish and assess its clinical relevance. *Farm Hosp*. 2013; 37 (6): 539-57.
  22. Gotto AM, Toth PP. Comprehensive management of high risk cardiovascular patients. PI detail-document #280405. Pharmacist's letter -Prescriber's letter. <http://medical.dentalebooks.com/31682/comprehensive-management-of-high-risk-cardiovascular-patients.html>. Дата обращения 10.10.2015.
  23. Holtzman CW, Wiggins BS, Spinler SA. Role of pglycoprotein in statin drug interactions. *Pharmacotherapy* 2006; 26:1601-7.
  24. Bacic-Vrca V, Marusic S, Erdeljic V, et al. The incidence of potential drug–drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharm World Sci* 32(6): 815-21.
  25. Villa J, Cano A, Franco D, et al. Clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives. *Aten Primaria* 2014; 46(9):464-74.
  26. Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013 Jan 8; 346:e8525.
  27. Drug Interactions Checker. [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.php](http://www.drugs.com/drug_interactions.php). Дата обращения 10.10.2015.
  28. MacIntyre IM, Jhund PS, McMurray JJ. Aspirin inhibits the acute arterial and venous vasodilator response to captopril in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19(4):261-5.
  29. Syvolap VV, Kolesnik YM. Antiplatelet therapy and chronic heart failure. *Internal medicine* 2007;6(6). Russian (B. В. Сыволоп, М. Ю. Колесник. Антитромбоцитарная терапия и хроническая сердечная недостаточность. *Внутренняя медицина* 2007; 6(6)).
  30. Nguyen KhN, Aursnes I, Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the cooperative new Scandinavian enalapril Survival study II (CONSENSUS II). *Am J Cardiol* 1997;79:115-9.
  31. Bosch J, Lonn E, et al. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension.HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. *Circulation* 2005; 112(9):1339-46.
  32. Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, et al. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;5.
  33. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
  34. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularisation. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
  35. Peterson JG, Topol EJ, Sapp SK, et al. Evaluation of the effects of aspirin combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2000;109: 371-7.
  36. Lindenfeld J, Robertson AD, Lowes BD, et al. Aspirin impairs reverse myocardial remodeling in patients with heart failure treated with beta-blockers. MOCHA (Multicenter Oral Carvedilol Heart failure Assessment) Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2001;12(7):1950-6.
  37. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1801-7.
  38. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.
  39. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360:1037-42.
  40. Massie BM, Krol WF, Ammon SE, et al. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure Trial (WATCH): rationale, design, and baseline patient characteristics trial. *Journal of Cardiac Failure* 2004;10: 101-2.
  41. Kozdağ G, Yamacı M, Ertaş G, et al. Aspirin, clopidogrel, and warfarin use and outcomes in a cohort of 580 patients discharged after hospitalization for decompensated heart failure. *Heart Vessels* 2012;27(6):568-75.
  42. Guazzi M, Brambilla R, Reina G, et al. Aspirin-angiotensin-converting enzyme inhibitor coadministration and mortality in patients with heart failure: a dose-related adverse effect of aspirin. *Arch Intern Med* 2003; 163(13):1574-9.
  43. Borghi C, Ambrosioni E, Novo S, et al. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). *Clin Cardiol* 2012; 35 (7):416-23.
  44. Chang SM, Granger CB, Johansson PA, et al. CHARM Investigators. Efficacy and safety of angiotensin receptor blockade are not modified by aspirin in patients with chronic heart failure: a cohort study from the Candesartan in Heart failure--Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail*. 2010 Jul;12(7):738-45
  45. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%D0%90%D1%81%D0%BF%D0%B8%D1%80%D0%B8%D0%BD+%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B4%D0%B8%D0%BE&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=1&regtype=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
  46. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%D0%9F%D0%BB%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D0%BA%D1%81&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=1&regtype=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
  47. National guidelines PRAS, CSC and REMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Heart failure* 2013; 7:81-94. Russian (Национальные рекомендации ОССН, ПКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2013; 7:81-94).
  48. Tarlovskaya EI. Generic medicines in real clinical practice. *Hypertension* 2009;4(15): 512-515. Russian. (Тарловская Е.И. Генерики в реальной клинической практике. *Артериальная гипертония* 2009;4(15): 512-5).
  49. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%D0%92%D0%B0%D0%BB%D0%B7&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
  50. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%D0%A0%D0%BE%D0%B7%D0%B0%D1%80%D1%82&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=1&regtype=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
  51. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%D0%9B%D0%BE%D0%BF%D0%B8%D1%80%D0%B5%D0%BB&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=1&regtype=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
  52. Tarlovskaya EI, Nechaeva GI, Malchikova SV, et al. Forecasting of the influence of original and generic rosuvastatin on direct medical costs in secondary prevention in patients with chronic forms of coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015;4: 29-38. Russian (Тарловская Е. И. Нецаева Г. И., Мальчикова С. В., Семенкин А. А. Прогнозирование влияния оригинального и генерического розувастатина на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ИБС. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015;4: 29-38).
  53. Lozovskaya A. Antiplatelet therapy: present and future. *Effective pharmacotherapy, cardiology and angiology* 2011; 3. Russian (Лозовская А. Антиагрегантная терапия: настоящее и будущее. *Эффективная фармакотерапия, кардиология и ангиология* 2011; 3).
  54. Martsevich SYu, Lukin YU, Dmitrieva NA, et al. Comparative study of the efficacy and tolerability of generic and original drugs valsartan in monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide and bisoprolol in patients with arterial hypertension of 1-2 degrees and metabolic syndrome. *Rational pharmacotherapy in cardiology*, 2012; 8(1): 17-22. Russian (Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Дмитриева Н. А. и соавт. Сравнительное изучение эффективности и переносимости дженерического и оригинального препаратов валсартана в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом и бисопрололом у больных артериальной гипертензией 1-2 степени и метаболическим синдромом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2012; 8(1): 17-22).