

О.В. Жукова<sup>1</sup>, Н.Л. Шимановский<sup>1</sup>, В.В. Береговых<sup>2</sup><sup>1</sup>Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова,  
Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

# Межлекарственные взаимодействия при лечении хронической сердечной недостаточности: анализ клинических рекомендаций

**Обоснование.** По данным российских эпидемиологических исследований распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в общей популяции высока и составляет 7–10%. Терапия любого заболевания, а в особенности хронического сопряжена с назначением лекарственных препаратов. По мере развития доказательной медицины и внедрения ее достижений в реальную клиническую практику во всем мире отмечается рост количества назначаемых препаратов. Этим объясняется высокая актуальность проблемы межлекарственного взаимодействия. **Цель исследования** — анализ межлекарственных взаимодействий препаратов, рекомендованных к назначению пациентам, страдающим ХСН. **Методы.** На основании клинических рекомендаций (КР) был проведен анализ всех возможных межлекарственных взаимодействий рекомендуемых лекарственных препаратов (ЛП). Информация о потенциальных взаимодействиях ЛП получена на специализированном сайте Drugs.com. Know more. Be sure (<https://www.drugs.com/interaction/list/>). **Результаты.** Ингибиторы АПФ/АРАП/валсартан + сакубитрил, бета-адреноблокаторы и альдостерона антагонисты рекомендованы в составе комбинированной терапии для лечения, согласно КР, всем пациентам с симптоматической сердечной недостаточностью (функциональные классы II–IV) и сниженной фракцией выброса левого желудочка < 40%. Амiodарон, верапамил и дилтиазем относятся к ЛП, не рекомендованным к использованию у пациентов с диагнозом «тяжелая ХСН». Также к нерекондуемым ЛП при ХСН относятся, согласно КР, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (аторвастатин, ловастатин, питавастатин, розувастатин, симвастатин, флувастатин), прямые ингибиторы ренина (алискирен), ингибиторы ЦОГ-2 (парекоксиб, полмакоксиб, цецекоксиб, эторикококсиб). Для ингибиторов АПФ не выявлено отрицательного эффекта от взаимодействия с бета-блокаторами. Данная комбинация широко распространена и рекомендована КР. По типу Major для ингибиторов АПФ с ЛП, показанными к применению при ХСН, согласно КР, выявлено четыре потенциальных взаимодействия: с валсартаном/сакубитрилом; антагонистами рецепторов ангиотензина II; с антагонистом альдостерона (спиронолактоном); с петлевыми и тиазидными диуретиками. Поэтому назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II проводится при неэффективности стартовой терапии ингибиторами АПФ, при смене тактики лечения. Данные ЛП не используются в комбинации друг с другом из-за риска гиперкалиемии. Назначение и применение диуретиков при приеме ингибиторов АПФ должно контролироваться врачом также из-за риска гиперкалиемии. По типу Moderate для ингибиторов АПФ с ЛП из КР установлено потенциальное взаимодействие с дапаглифлозином, эплереноном, сердечными гликозидами и гепарином. Для бета-блокаторов не выявлено ни одного потенциального взаимодействия по типу Major с ЛП, согласно КР. Особого внимания требуют комбинации с дапаглифлозином, петлевыми и тиазидными диуретиками, сердечными гликозидами, спиронолактоном и ивабрадином. Рекомендуется избегать комбинации бета-блокаторов с валсартаном. Из рекомендованных антагонистов рецепторов ангиотензина II не выявлено риска потенциальных взаимодействий с бета-блокаторами для кандесартана и лозартана.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, клинические рекомендации, межлекарственное взаимодействие

**Для цитирования:** Жукова О.В., Шимановский Н.Л., Береговых В.В. Межлекарственные взаимодействия при лечении хронической сердечной недостаточности: анализ клинических рекомендаций. Вестник РАМН. 2023;78(6):560–567. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17889>

## Обоснование

В 1997 г. сердечная недостаточность была объявлена новой эпидемией [1, 2]. По данным российских эпидемиологических исследований распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в общей популяции высока и составляет 7–10% [3].

Сердечная недостаточность — основная причина госпитализации людей старше 65 лет [4]. Около половины повторных госпитализаций связана с сопутствующими заболеваниями, приемом нескольких лекарственных препаратов и инвалидностью, связанной с сердечной недостаточностью [5]. Прогноз сердечной недостаточности хуже, чем у многих форм рака [6]. Ведение таких больных — сложная задача, поскольку это состояние имеет

множество причин и проявлений — от снижения качества жизни до регулярных госпитализаций, сердечных приступов и преждевременной смерти.

Очевидно, что необходим индивидуальный подход к пациенту, при котором адаптируются рекомендации и лечение, включая медикаментозное, диета, физические упражнения, кардиостимуляторы и сердечная ресинхронизирующая терапия, основываясь на раннем прогнозировании риска неблагоприятных исходов. Прогнозы показывают, что число пациентов, живущих с сердечной недостаточностью, к 2030 г. увеличится на 46% из-за старения населения и нездорового образа жизни, поэтому важно, чтобы мы действовали сейчас [7].

Терапия любого заболевания, а в особенности хронического сопряжена с назначением лекарственных препаратов

(ЛП). По мере развития доказательной медицины и внедрения ее достижений в реальную клиническую практику во всем мире отмечается рост количества назначаемых препаратов. Этим объясняется высокая актуальность проблемы межлекарственного взаимодействия [8–10].

По данным исследования REPOSI (Италия, 2008 г.), наибольшее количество назначений ЛП было выявлено у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью в комплексе с другими заболеваниями, > 8 ЛП [11]. Увеличение количества применяемых ЛП приводит к межлекарственным взаимодействиям, которые зачастую не учитываются в реальной клинической практике и, как следствие, снижают эффективность и безопасность терапии.

Алгоритмы ведения больного, диагностики и выбора фармакотерапии устанавливаются клиническими рекомендациями. Рекомендации содержат логическую структуру действий врача с использованием эффективных методов диагностики и лечения, выбор которых определяется индивидуальными особенностями течения болезни. Нормативное определение понятия «клинические рекомендации» установлено Федеральным законом от 25 декабря 2018 г. № 489-ФЗ.

**Цель исследования** — анализ межлекарственных взаимодействий ЛП, рекомендованных к назначению пациентам, страдающим ХСН.

## Методы

На основании клинических рекомендаций (КР) был проведен анализ всех возможных межлекарственных вза-

имодействий рекомендуемых ЛП [12]. Информация о потенциальных взаимодействиях ЛП получена на специализированном сайте Drugs.com.Knowmore.Besure (<https://www.drugs.com/interaction/list/>). К нежелательным взаимодействиям (major interaction) относятся клинически высокозначимые взаимодействия ЛП (комбинации), которых стоит избегать (случаи, при которых риск взаимодействия превосходит пользу от назначения). К умеренным (moderate interaction) лекарственным взаимодействиям относятся комбинации, которых обычно стоит избегать (использование оправдано лишь при особых обстоятельствах), к минимально клинически значимым — комбинации, при назначении которых целесообразно оценить риск и рассмотреть альтернативный ЛП во избежание риска взаимодействия, назначение оправдано лишь при проведении мониторинга.

## Результаты

Согласно отечественным РК, лекарственные взаимодействия ингибиторов АПФ, требующие особого внимания, включают следующие ЛП: калийсберегающие диуретики; альдостерона антагонисты (спиронолактон, эплеренон); терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА); нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), сульфаметоксазол + триметоприм, заменители поваренной соли с высоким содержанием калия [12].

Всем пациентам с ХСН независимо от функционального класса показано назначение ингибиторов АПФ

O.V. Zhukova<sup>1</sup>, N.L. Shimanovsky<sup>1</sup>, V.V. Beregovykh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

# Drug Interactions in the Treatment of Chronic Heart Failure: Analysis of Clinical Guidelines

**Background.** According to Russian epidemiological studies, the prevalence of chronic heart failure (CHF) in the general population is high and amounts to 7–10%. Therapy of any disease, and especially chronic disease, is associated with the prescription of drugs. With the development of evidence-based medicine and implementation of its achievements in real clinical practice all over the world there is an increase in the number of prescribed drugs. This explains the high relevance of the problem of drug-drug interactions. **Aims** — analysis of interactions of drugs recommended for prescription to patients suffering from CHF. **Methods.** Based on the Clinical Guidelines (CG), all possible interdrug interactions of recommended medicinal products were analysed. Information on potential drug-drug interactions was obtained from the specialised website Drugs.com. Know more. Be sure (<https://www.drugs.com/interactions/list/>). **Results.** ACE inhibitors / ARA II / valsartan+sacubitril, beta-adrenoblockers and aldosterone antagonists are recommended as part of combination therapy for treatment according to CG for all patients with symptomatic heart failure (class II–IV) and reduced LV ejection fraction < 40%. Amiodarone, verapamil and diltiazem are among the drugs not recommended for use in patients with the diagnosis of CHF. Also, according to clinical guidelines, HMG-CoA reductase inhibitors (atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, rosuvastatin, simvastatin, fluvastatin), direct renin inhibitors (heparin), COX-2 inhibitors (parecoxib, polmacoxib, celecoxib, etoricoxib) are among the unrecommended drugs in chronic heart failure. For ACE inhibitors, no adverse effects from interaction with beta-blockers have been identified. This combination is widely used and recommended by the CG. According to the “Major” type for ACE inhibitors with drugs indicated for use in CHF according to CG, 4 potential interactions were identified: with valsartan-sacubitril; angiotensin II receptor antagonists; with aldosterone antagonist (spironolactone); with loop and thiazide diuretics. Therefore, the appointment of angiotensin II receptor antagonists is carried out in case of ineffectiveness of initial therapy with ACE inhibitors, when changing the treatment tactics. These drugs are not used in combination with each other due to the risk of hyperkalemia. The prescription and use of diuretics while taking ACE inhibitors should be controlled by a physician also due to the risk of hyperglycaemia. In Moderate type, potential interactions with dapagliflozin, eplerenone, cardiac glycosides and heparin have been identified for ACE inhibitors. For beta-blockers, no potential Major-type interactions were identified with drugs from CG. Combinations with dapagliflozin, loop and thiazide diuretics, cardiac glycosides, spironolactone and ivabradine require special attention. It is recommended to avoid the combination of beta-blockers with valsartan. Of the recommended angiotensin II receptor antagonists, no risk of potential interactions with beta-blockers has been identified for candesartan and losartan.

**Keywords:** chronic heart failure, clinical guidelines, drug-drug interactions

**For citation:** Zhukova OV, Shimanovsky NL, Beregovykh VV. Drug Interactions in the Treatment of Chronic Heart Failure: Analysis of Clinical Guidelines. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(6):560–567. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17889>

и бета-адреноблокаторов. Пациентам с ХСН II–IV функциональных классов (ФК) и функцией выброса левого желудочка < 40% необходимо добавление антагониста альдостерона.

При непереносимости ингибитора АПФ с функцией выброса левого желудочка < 40% рекомендовано назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРАII).

Таким образом, ингибиторы АПФ/АРАII/валсартан + сакубитрил, бета-адреноблокаторы и альдостерона антагонисты рекомендуются в составе комбинированной терапии для лечения всем пациентам с симптоматической сердечной недостаточностью (II–IV ФК) и сниженной фракцией выброса левого желудочка < 40% для снижения госпитализации из-за сердечной недостаточности и смерти [13–15].

Комбинация валсартана/сакубитрила рекомендуется вместо ингибиторов АПФ либо антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью со сниженной функцией выброса левого желудочка и сохраняющимися симптомами сердечной недостаточности, несмотря на оптимальную терапию ингибиторами АПФ/АРАII, бета-адреноблокаторами и альдостерона антагонистами для снижения риска госпитализаций, обусловленных сердечной недостаточностью, и смерти.

Из ингибиторов АПФ в клинических рекомендациях приводится восемь международных непатентованных наименований (МНН): каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, хинаприл, спираприл, фозиноприл. Из группы бета-адреноблокаторов приводится четыре МНН: бисопролол, карведилол, метопролол, небиволол. Для данных МНН был проведен поиск потенциальных межлекарственных взаимодействий с использованием ресурса drugs.com. Поиск не дал результатов о наличии взаимодействий, что свидетельствует о безопасности комбинации ингибитор АПФ / бета-адреноблокатор. При этом следует обращать внимание и учитывать возможные взаимодействия, которые имеют место при терапии ХСН. Особого внимания требует совместный прием ингибиторов АПФ с калийсберегающими диуретиками, антагонистами альдостерона, АРАII, НПВП, сульфаметоксазолом/триметопримом.

Пациентам с ХСН рекомендовано назначение амиодарона для лечения частых симптомных желудочковых экстрасистолий или неустойчивых желудочковых тахикардий [16].

Требуют особой осторожности комбинации бета-блокаторов с такими ЛП, как верапамил, дилтиазем, дигоксин, амиодарон (табл. 1).

В КР по лечению тяжелой ХСН (IV ФК) указано, что на фоне лечения бета-блокаторами (а ЛП данной группы должны быть обязательно назначены всем пациентом с диагнозом ХСН) прием верапамила и дилтиазама должен быть прекращен.

Амиодарон, верапамил и дилтиазем относятся к ЛП, не рекомендованным к использованию у пациентов с диагнозом «тяжелая ХСН».

Амиодарон влияет на фармакокинетику многих лекарственных средств, которые обычно назначают людям

с заболеваниями сердца. В частности, дозы дигоксина следует уменьшить вдвое у лиц, принимающих амиодарон. Амиодарон ингибирует CYP3A4, что может снижать метаболизм некоторых статинов и увеличивать риск мышечной токсичности, связанной со статинами. Предрасполагающими факторами риска развития мышечной токсичности являются возраст старше 65 лет, ожирение и нарушение функции почек/печени. Флувастатин и правастатин метаболизируются альтернативными путями, которые не влияют на метаболизм амиодарона, и их рекомендуется применять вместо симвастатина и аторвастатина. Если альтернативные статины не подходят, следует снизить дозы симвастатина до 20 мг/день или ловастатина до 40 мг/день при одновременном применении с амиодароном [17].

Взаимодействие между варфарином и амиодароном опосредовано ингибированием изоферментов CYP2C9, 1a2 и 3A4, что приводит к повышению концентрации варфарина и повышенному риску кровотечений. Эффекты этого взаимодействия обычно проявляются в течение первых нескольких дней, однако амиодарон имеет длительный период полувыведения, поэтому может потребоваться несколько корректировок дозы варфарина. Это необходимо до того, как взаимодействие полностью стабилизируются [17]. Амиодарон усиливает действие варфарина, ингибируя клиренс как (S), так и (R) варфарина. Лицам, принимающим оба этих препарата, следует корректировать дозы варфарина в зависимости от дозы амиодарона. У них антикоагулянтный статус (измеряемый по протромбиновому времени и международному нормализованному отношению) следует измерять чаще. Влияние амиодарона на концентрацию варфарина может проявиться уже через несколько дней после начала лечения, однако взаимодействие может не достичь пика в течение 7 нед.

Можно также рекомендовать эмпирическое снижение дозы варфарина на 30–50% после начала терапии амиодароном с последующим еженедельным мониторингом международного нормализованного отношения в течение нескольких недель для обеспечения оптимальной дозировки варфарина.

Прямое взаимодействие пероральных антикоагулянтов, которые ингибируют фактор Ха (ривароксабан, аписксабан, эдоксабан) или непосредственно тромбин (дабигатран) и являются альтернативой варфарину, так как не требуют мониторинга международного нормализованного отношения, с витамином К и пищевыми продуктами отсутствует. Однако могут быть их клинически значимые взаимодействия с ЛП при наличии общих метаболических путей с прямыми пероральными антикоагулянтами. ЛП, которые ингибируют как CYP3A4, так и транспортный белок P-гликопротеин (P-gp), могут вызывать наибольшее взаимодействие и увеличивать риск кровотечения при взаимодействии с пероральными антикоагулянтами. Препараты, которые могут увеличить риск кровотечения, включают в том числе амиодарон. При лечении тромбозов следует избегать применения любых ингибиторов P-гр (например, амиодаро-

562

Таблица 1. Риски межлекарственных взаимодействий бета-блокаторов

	Верапамил	Дилтиазем	Дигоксин	Амиодарон
Бета-блокаторы	Аддитивное снижение частоты сердечных сокращений, сердечной проводимости и сократительной способности сердца (Major)		Брадикардия (Moderate)	Тяжелая брадикардия, остановка сердца и фибрилляция желудочков (Major)

на), если клиренс креатинина  $< 50$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ . При лечении фибрилляции предсердий следует избегать применения любых ингибиторов Р-гр, если клиренс креатинина  $< 15$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ .

Помимо амиодарона, блокаторов медленных кальциевых каналов (верапила, дилтиазема) к нерекондуемым ЛП при тяжелой ХСН относятся, согласно КР, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (аторвастатин, ловастатин, питавастатин, розувастатин, симвастатин, флувастатин), прямые ингибиторы ренина (алискирен), ингибиторы ЦОГ-2 (парекоксиб, полмакоксиб, целекоксиб, эторикоксиб).

Данные ЛП проанализированы на предмет межлекарственных взаимодействий с ЛП, применение которых оправдано КР (табл. 2).

При этом комбинация с антагонистами альдостерона рекомендована при ХСН II–IV ФК и функцией выброса левого желудочка  $< 40\%$ . Из антагонистов альдостерона рекомендованы два МНН: спиронолактон и эплеренон (табл. 3).

Антагонисты рецептора ангиотензина рекомендованы пациентам с симптомами ХСН при непереносимости ингибиторов АПФ для снижения риска госпитализаций из-за ХСН и смерти по сердечно-сосудистой причине. Антагонисты рецептора ангиотензина также должны приниматься в комбинации с бета-блокаторами и антагонистами альдостерона (табл. 4).

Согласно данным, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями чаще всего встречаются артериальная гипертензия, ХСН, ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе стенокардия напряжения (36,9%) и инфаркт миокарда в анамнезе (27,3%), а также бессимптомные атеросклеротические бляшки (41,1%) [18]. При этом ИБС и ХСН чаще встречались у пациентов старшего возраста, у которых была выше доля ХСН III и IV ФК ( $p = 0,018$ ). Полипрагматизация (применение  $\geq 5$  препаратов) была зарегистрирована у 150 (53,2%) пациентов и чаще встречалась в возрастной группе  $\geq 75$  лет ( $p = 0,001$ ). Среди всех обследованных пациентов старше 65 лет (171 (60,6%) человек) зарегистрировано 48 случаев неадекватного назначения ЛП по критериям Бирса у 46 (28,0%) пожилых пациентов; по 80 критериям STOPP — 75 случаев назначения потенциально нерекондуемых препаратов у 55 пациентов (32,1%); по 34 критериям START — 116 случаев отсутствия назначения необходимых препаратов у 52 (30,4%) пожилых пациентов. При оценке частоты назначения препаратов, влияющих на прогноз, установлено, что пациенты с ХСН в 107 (63,0%) случаях получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, а в 42 (24,5%) — АРАII. 87,5% пациентов с ХСН получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Статины получали 225 (79,8%) пациентов, антиагреганты — 157 (67,9%), пероральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий — 23 (9,9%) человека.

Поскольку полипрагматизация почти неизбежна у пожилых полиморбидных пациентов, введение любого нового препарата должно проводиться после тщательной оценки баланса риска и пользы. Для этого неоспоримую пользу должен оказать искусственный интеллект, который позволяет оценивать взаимодействие не только двух ЛП, а всех необходимых конкретному больному. Искусственный интеллект — это область компьютерных наук, которая изучает проблему выбора наилучшего пути лечения из возможных вариантов действий в конкретной ситуации [19]. Кардиология находится на переднем крае революции в области искусственного интеллекта в медицине. Искусственный интеллект позволяет про-

гнозировать сердечно-сосудистые исходы на основании результатов неинвазивной диагностики и правильного выбора фармакотерапии с учетом множественных лекарственных взаимодействий у пациентов с сердечной недостаточностью. Несомненно, достижения, связанные с использованием искусственного интеллекта, приведут к будущим инновациям в области сердечно-сосудистых исследований и разработок.

## Заключение

Ингибиторы АПФ/АРАII/валсартан + сакубитрил, бета-адреноблокаторы и антагонисты альдостерона рекомендованы в составе комбинированной терапии для лечения, согласно КР, всем пациентам с симптоматической сердечной недостаточностью (II–IV ФК) и сниженной фракцией выброса левого желудочка  $< 40\%$ .

Все рекомендуемые ЛП могут вступать в межлекарственные взаимодействия как между собой, так и с другими ЛП. Важно, что для ингибиторов АПФ не выявлено отрицательного эффекта от взаимодействия с бета-блокаторами. Данная комбинация широко распространена и рекомендована КР. По типу Major для ингибиторов АПФ с ЛП, показанными к применению при ХСН, согласно КР, выявлены три потенциальных взаимодействия: с валсартаном/сакубитрилом; с АРАII; с антагонистом альдостерона (спиронолактоном). Поэтому назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II проводится при неэффективности стартовой терапии ингибиторами АПФ, при смене тактики лечения. Данные ЛП не используются в комбинации друг с другом из-за риска гиперкалиемии. Назначение и применение диуретиков при приеме ингибиторов АПФ должно контролироваться врачом также из-за риска гиперкалиемии. По типу Moderate для ингибиторов АПФ с ЛП из КР установлено потенциальное взаимодействие с дапаглифлозином, эплереноном, сердечными гликозидами, петлевыми и тиазидными диуретиками и гепарином, что, в свою очередь, требует внимательного отношения врача и мониторинга состояния пациента. Для бета-блокаторов не выявлено ни одного потенциального взаимодействия по типу Major с ЛП, согласно КР. Особого внимания требуют комбинации с дапаглифлозином, петлевыми и тиазидными диуретиками, сердечными гликозидами, спиронолактоном и ивабрадином. Рекомендуется избегать комбинации бета-блокаторов с валсартаном. Из рекомендованных антагонистов рецепторов ангиотензина II не выявлено риска потенциальных взаимодействий с бета-блокаторами для кандесартана и лозартана.

Неуклонный рост полипрагматизации повышает возможность взаимодействия каждого ЛП с двумя или более другими ЛП, увеличивая вероятность того, что у пациента возникнут побочные реакции. Лекарственные взаимодействия повышают вероятность их развития вследствие того, что оба препарата имеют одинаковую мишень или эффект либо один ЛП подавляет метаболизм другого. Из этого следует, что вероятность того, что у пациентов возникнет побочная реакция, еще больше возрастет, если количество взаимодействующих ЛП будет повышаться, т.е. три препарата или более будут взаимодействовать друг с другом. Усиление может быть вызвано несколькими причинами, в том числе когда: три ЛП или более вызывают тот же самый побочный эффект (фармакодинамическое взаимодействие); два препарата или более снижают метаболизм третьего препарата (фармакокине-

Таблица 2. Риски межлекарственных взаимодействий нерекондованных комбинаций лекарственных препаратов согласно клиническим рекомендациям

Нерекондованные комбинации лекарственных препаратов	Амиодарон	Ингибиторы ГМГ-КоА редуказы	Нерекондованные блокаторы «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем)	Прямые ингибиторы ренина	Ингибиторы ЦОГ-2, НПВП
Нерекондованные комбинации ЛП при ХСН ЛП согласно КР					
Ингибиторы АПФ	—	—	—	У пациентов с диабетом 2 типа и почечной недостаточностью совместное назначение алискирена с ингибиторами АПФ было связано с повышенным риском развития побочных явлений, включая почечные осложнения, гиперкалиемию и гипотонию (Major)	Снижение антигипертензивного эффекта (Moderate)
Бета-блокаторы	Тяжелая брадикардия, остановка сердца и фибрилляция желудочков (Major)	—	Аддитивное снижение частоты сердечных сокращений, сердечной проводимости и сократимости. Застойная сердечная недостаточность, тяжелая гипотензия и/или обострение стенокардии. Также сообщалось об асистолии желудочков (Major)	—	Снижение антигипертензивного эффекта (Moderate)
Валсартан/сакубитрил	—	Сочетание этих препаратов может значительно повысить уровень статины в крови. Это может увеличить риск побочных эффектов, таких как повреждение печени, почек (Moderate)	—	Почечные осложнения, гиперкалиемия и гипотензия (Major)	=
Антагонисты рецептора ангиотензина II	—	—	—	Почечные осложнения, гиперкалиемия и гипотензия (Major)	Снижение антигипертензивного эффекта (Moderate)
Антагонисты альдостерона	—	—	—	Риск развития гиперкалиемии (Moderate)	Влияние на функцию почек, риск развития застойной сердечной недостаточности (Moderate)

Таблица 2. Окончание

Нерекомендуемые к назначению ЛПП при ХСН	Амиодарон	Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы	Нерекомендуемые блокаторы «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем)	Прямые ингибиторы ренина	Ингибиторы ЦОГ-2, НПВП
ЛПП согласно КР					
Далаглифлозин	—	—	Гипотензия, постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия, обморок (Moderate)	Гипотензия, постуральное головокружение, обморок и обезвоживание (Moderate)	
Петлевые диуретики	Гипокалиемия и/или гипомagneмия, может привести к повышению риска желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию (Major)	—	—	Снижение концентрации петлевых диуретиков в крови (Moderate)	Влияние на функцию почек, риск развития застойной сердечной недостаточности (Moderate)
Гидрохлортиазид		—	—	—	Повышенный риск развития застойной сердечной недостаточности (Moderate)
Ивабрадин	Брадикардия, желудочковая аритмия (Major)	—	Может значительно повысить концентрацию ивабрадина в плазме крови и увеличить риск чрезмерной брадикардии или других нарушений проводимости (Major)	—	—
Дигоксин	Повышение уровня дигоксина, нарушения зрения, замедленный пульс или нерегулярное сердцебиение (Major)	Повышает концентрацию дигоксина в плазме крови (Moderate)	Может вызывать повышение уровня дигоксина в плазме крови (Moderate)	—	Повышение концентрации и периода полувыведения дигоксина в плазме крови (Moderate)

**Таблица 3.** Межлекарственные взаимодействия ингибиторов АПФ и бета-адреноблокаторов с антагонистами альдостерона согласно клиническим рекомендациям

	Спиронолактон	Эплеренон
Ингибитор АПФ	Опасная комбинация — гиперкалиемия (Major)	Нежелательная комбинация — гиперкалиемия (Moderate)
Бета-адреноблокатор	Гипергликемия, гипертриглицеридемия, удлинение интервала QT, замедление сердечного ритма	—

**Таблица 4.** Межлекарственные взаимодействия антагонистов рецептора ангиотензина с лекарственными препаратами, рекомендованными к применению при хронической сердечной недостаточности согласно клиническим рекомендациям

		Антагонисты рецептора ангиотензина		
		Кандесартан	Валсартан	Лозартан
Бета-блокаторы		—	Неблагоприятное влияние на заболеваемость и смертность у больных сердечной недостаточностью. Механизм этого явления неизвестен	—
Антагонисты альдостерона	Спиронолактон	Риск развития гиперкалиемии (Major)		
	Эплеренон	Гиперкалиемия (Moderate)		
Ингибиторы АПФ		Опасное взаимодействие (Major) — риск развития гиперкалиемии, гипотензии, обморока и нарушения функции почек		

566

тическое взаимодействие); один препарат увеличивает чувствительность к побочным реакциям, ассоциированным с двумя или тремя другими препаратами, изменяя физиологическое состояние пациента (косвенное взаимодействие). В решении данной проблемы врачам могут помочь системы поддержки принятия клинических решений (СППКР). Имеющиеся системы в электронных медицинских картах, которые предупреждают о возможности развития побочных реакций вследствие лекарственных взаимодействий, основанные на взаимодействии только между двумя препаратами, не всегда могут правильно оценивать истинный риск для пациентов при полифармакотерапии. Актуальной задачей в настоящее время является оценка роли возможных межлекарственных взаимодействий при совместном приеме двух и более ЛП. Применение статистики технологии машинного обучения на основе верифицированных медицинских текстов и экспертных знаний в форме факторных моделей по-

зволит обеспечить снижение рисков при полифармакотерапии.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ, проект № 23-75-30012.  
**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** О.В. Жукова — поисково-аналитическая работа, написание текста; Н.Л. Шимановский — концепция и дизайн исследования; В.В. Береговых — одобрение направления рукописи на публикацию. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res.* 2021;128(10):1421–1434. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318172>
2. Braunwald E. Shattuck lecture — cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med.* 1997;337(19):1360–1369. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199711063371906>
3. Резник Е.В., Никитин И.Г. Алгоритм лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка // *Архивъ внутренней медицины.* — 2018. — Т. 8. — № 2. — С. 85–99. [Rezник EV, Nikitin IG. Algorithm for the treatment of patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018;8(2):85–99. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-2-85-99>
4. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2022;118(17):3272–3287. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
5. Azad N, Lemay G. Management of chronic heart failure in the older population. *J Geriatr Cardiol.* 2014;11(4):329–337. doi: <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2014.04.008>
6. Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1119–1127. doi: <https://doi.org/10.1002/ejhf.709>
7. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146–e603. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>

8. Romagnoli KM, Nelson SD, Hines L. Information needs for making clinical recommendations about potential drug-drug interactions: a synthesis of literature review and interviews. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2017;17(1):21. doi: <https://doi.org/10.1186/s12911-017-0419-3>
9. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., и др. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // *Терапевтический архив.* — 2016. — Т. 88. — № 12. — С. 94–102. [Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, et al. Polypragmasy: A clinical pharmacist's view. 2016;88(12):94–102. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881294-102>
10. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Драпкина О.М. Основные принципы комбинированной медикаментозной терапии — фокус на межлекарственное взаимодействие // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2021. — Т. 20. — № 7. — С. 3031. [Martsevich SYu, Lukina YuV, Drapkina OM. Basic principles of combination therapy: focus on drug-drug interaction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(7):3031. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3031>
11. Nobili A, Marengoni A, Tettamanti M, et al. Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. *Eur J Intern Med.* 2011;22(6):597–602. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.08.029>
12. Хроническая сердечная недостаточность: клинические рекомендации, 2020. [Chronic heart failure: clinical recommendations. (In Russ.)] Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1)
13. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019;380(6):539–548. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>
14. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al. Effects of Valsartan on Morbidity and Mortality in Patients with Heart Failure Not Receiving Angiotensin — Converting Enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(8):1414–1421. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02304-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02304-5)
15. Dimopoulos K, Saukhe TV, Coats A, et al. Meta-analyses of mortality and morbidity effects of an angiotensin receptor blocker in patients with chronic heart failure already receiving an ACE inhibitor (alone or with a beta-blocker). *Int J Cardiol.* 2004;93(2–3):105–111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.10.001>
16. Torp-Pedersen C, Metra M, Spark P, et al. The safety of amiodarone inpatients with heart failure. *J Card Fail.* 2007;13(5):340–345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.02.009>
17. Carpenter M, Berry H, Pelletier AL. Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Primary Care. *Am Fam Physician.* 2019;99(9):558–564.
18. Изможерова Н.В., Попов А.А., Курьндина А.А., др. Полиморбидность и полипрагмазия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2022. — Т. 18. — № 1. — С. 20–26. [Izmozherova NV, Popov AA, Kuryndina AA, et al. Polymorbidity and Polypragmasia in High and Very High Cardiovascular Risk Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(1):20–26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-02-09>
19. Karatzia L, Aung N, Aksentijevic D. Artificial intelligence in cardiology: Hope for the future and power for the present. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:945726. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.945726>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Жукова Ольга Вячеславовна**, д.фарм.н., доцент [*Olga V. Zhukova*, PhD in Pharmacology, Assistant Professor]; адрес: 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: 10/1 Minin and Pozharsky Square, 603950, Nizhny Novgorod, Russia]; e-mail: [ov-zhukova@mail.ru](mailto:ov-zhukova@mail.ru), SPIN-код: 4167-1496, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-1346>

**Шимановский Николай Львович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (*Nikolay L. Shimanovsky*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS); e-mail: [shimann@yandex.ru](mailto:shimann@yandex.ru), SPIN-код: 5232-8230, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8887-4420>

**Береговых Валерий Васильевич**, д.т.н., профессор, академик РАН [*Valery V. Beregovykh*, PhD in Technical Sciences, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: [beregovykh@ramn.ru](mailto:beregovykh@ramn.ru), SPIN-код: 5940-7554, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0210-4570>