

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

10(4)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2014

**Diagnostics and treatment in patients with atrial fibrillation (according to RECVASA registry data) /
Диагностика и лечение у больных с фибрилляцией предсердий (по данным регистра РЕКВАЗА)**

Оценка качества антигипертензивной терапии по данным регистра РЕКВАЗА

Современные принципы оценки качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Лечение артериальной гипертонии у беременных

Кардиоверсия при фибрилляции и трепетании предсердий

Оптимизация профилактики венозных тромбозов с использованием информационных технологий

Антикоагулянтная терапия при катетерном лечении фибрилляции предсердий

Статины и чрескожные коронарные вмешательства

Безопасность новых пероральных антикоагулянтов

**10 лет
с РФК!**

Представлен в EMBASE, DOAJ, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory
и Российском индексе научного цитирования

www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

РФК

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов • Выходит с 2005 г.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2014; т.10, №4 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2014; v.10, N 4

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 30.12.2004 (ПИ № ФС 77-19339)

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписной индекс «Роспечати»:

20168 - для индивидуальных подписчиков

20169 - для предприятий и учреждений

Подписной индекс «Пресса России»:

81306 - для индивидуальных подписчиков

81309 - для предприятий и учреждений

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» допускается только с письменного разрешения Издателя ООО «Столичная Издательская Компания»

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

Представлен в EMBASE, DOAJ, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory и Российском индексе научного цитирования

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте журнала www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com и на сайте Научной Электронной Библиотеки www.elibrary.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 301а
Тел. +7 (495) 624-55-09. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 301a. Moscow 101990
Ph. +7 (495) 624-55-09. E-mail: otsec@sticom.ru

Отпечатано:

ООО «Технология ЦД»
119606, г. Москва, Проспект Вернадского, д.84. корп.2
© РФК, 2005-2014
© ООО «Столичная Издательская Компания», 2014



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО «Столичная
Издательская Компания»
107076, Москва, Стромынка, 19-2
Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)
E-mail: rpc@sticom.ru
URL: www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам
Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка
Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Администратор сайта
Шипилов К.А. Shipilov K.A.

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Заместители главного редактора

Бойцов С. А.

Марцевич С. Ю.

Шальнова С. А.

Ответственный секретарь

Масленикова Г.Я.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Редакционная коллегия

Александров Ан. А. (Москва)

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Голиков А. П. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дошчидин В. Л. (Москва)

Драпкина О.М. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Закирова А. Н. (Уфа)

Калинина А. М. (Москва)

Колос И. П. (Москва)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Латфуллин И. А. (Казань)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Мартынов А. И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Никитин Ю. П. (Новосибирск)

Перова Н. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Сулимов В. А. (Москва)

Ткачёва О. Н. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Шостак Н. А. (Москва)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Международный редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Джусупов А. К. (Алматы, Казахстан)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Коваленко В.Н. (Киев, Украина)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Цинамдзгвришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

Editor-in-Chief

Oganov R.G.

Deputies Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Executive Editor

Maslennikova G.Ya.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Editorial Board

Alexandrov An. A. (Moscow)

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Golikov A. P. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Drapkina O.M. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zakirova A. N. (Ufa)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kolos I. P. (Moscow)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Latfullin I. A. (Kazan)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Martynov A. I. (Moscow)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)

Perova N. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Sulimov V. A. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shalaev S. V. (Tyumen)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

International Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhusupov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)

Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Mroczek A. G. (Minsk, Belarus)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Tsinamdzgvrishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

С Правилами публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» можно ознакомиться на сайте www.rpcardio.ru/www.rpcardio.com (раздел «Для авторов»). Все статьи, поступающие в редакцию для публикации, проверяются на плагиат

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным РЕгистра КардиоВАСкулярных ЗАболеваний РЕКВАЗА)

М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов, С.С. Якушин,
С.Ю. Марцевич, А.Н. Воробьев, А.В. Загребельный,
М.С. Харлап, К.Г. Переверзева, Е.А. Правкина,
С.Е. Сердюк, А.Д. Деев, Е.Н. Кудряшов366

Оценка качества назначения антигипертензивных препаратов больным артериальной гипертензией, не имеющих сочетанной сердечно-сосудистой патологии, в рамках амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА

А.В. Загребельный, С.Ю. Марцевич, М.М. Лукьянов,
Е.А. Правкина, А.Н. Воробьев, С.С. Якушин, С.А. Бойцов378

Фармакоэкономический анализ использования комбинаций антигипертензивных препаратов

Е.И. Тарловская, Ю.А. Баландина,
Н.С. Максимчук-Колобова384

Эффективность антигипертензивной терапии у пожилых пациентов и анализ приверженности лечению

В.Э. Олейников, И.В. Елисеєва, Ю.А. Томашевская,
Н.А. Борисова, С.С. Фадеева391

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Современные принципы оценки качества проводимого лечения сердечно-сосудистых заболеваний

А.Ю. Суворов, С.Ю. Марцевич397

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

Рациональная фармакотерапия, основанная на данных фармакоэкономического аудита: принципы и применение в Болгарии

Т.Й. Веков402

Особенности применения пирибедила в лечении умеренных когнитивных расстройств пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Н.С. Акимова, Т.В. Мартынович,
Д.Г. Персашвили, Ю.Г. Шварц406

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Лечение артериальной гипертензии у беременных: клинические рекомендации и примеры

О.В. Гайсёнок, О.А. Замятин,
Н.Ю. Денисова, А.С. Леонов411

Особенности проведения кардиоверсии при трепетании и фибрилляции предсердий в эру новых антикоагулянтов: взгляд практического кардиолога

С.А. Зенин, А.В. Федосеенко,
О.В. Кононенко, О.В. Пятаева416

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of REgistry of CardioVAScular diseAses, RECVASA)

M.M. Loukianov, S.A. Boytsov, S.S. Yakushin,
S.Yu. Martsevich, A.N. Vorobyev, A.V. Zagrebelnyy,
M.S. Kharlap, K.G. Pereverzeva, E.A. Pravkina,
S.E. Serdyuk, A.D. Deev, E.N. Kudryashov366

Quality assessment of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension without concomitant cardiovascular diseases as a part of outpatient RECVASA register

A.V. Zagrebelnyy, S.Yu. Martsevich, M.M. Loukianov,
E.A. Pravkina, A.N. Vorobyev, S.S. Yakushin, S.A. Boytsov378

Pharmacoeconomic analysis of antihypertensive drug combinations use

E.I. Tarlovskaya, Y.A. Balandina,
N.S. Maximchuk-Kolobova384

The efficacy of antihypertensive therapy in elderly patients and treatment compliance analysis

V.E. Olejnikov, I.V. Eliseeva, Yu.A. Tomashevskaya,
N.A. Borisova, S.S. Fadeeva391

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY
OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Modern principles of quality assessment of cardiovascular diseases treatment

A.Yu. Suvorov, S.Yu. Martsevich397

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Rational pharmacotherapy based on pharmacoeconomic data audit: principles and application in Bulgaria

T. Vekov402

Features of piriбedil use in the treatment of mild cognitive impairments in patients with chronic heart failure

N.S. Akimova, T.V. Martinovich,
D.G. Persashvili, Y.G. Shvarts406

NOTES FROM PRACTICE

Treatment of hypertension in pregnancy: guidelines and clinical experience

O.V. Gaisenok, O.A. Zamyatin,
N.Yu. Denisova, A.S. Leonov411

Features of the cardioversion in atrial flutter and fibrillation in era of new anticoagulants: practical cardiologist view

S.A. Zenin, A.V. Fedoseenko,
O.V. Kononenko, O.V. Pyataeva416

Опыт использования бисопролола в лечении на амбулаторном этапе пациентов с артериальной гипертонией, перенесших мозговой инсульт И.И. Есенова, Л.Н. Лисенкер	421
---	-----

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Оптимизация профилактики венозных тромбозов и эмболий в стационаре с использованием информационных технологий Г.И. Назаренко, С.А. Паюшик, В.А. Отделёнов, Е.Б. Клейменова, Л.П. Яшина, Д.А. Сычев	425
---	-----

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Современные подходы к антикоагулянтной терапии во время катетерного лечения неклапанной фибрилляции предсердий Е.А. Беликов, К.В. Давтян, О.Н. Ткачева	432
Статины и чрескожные коронарные вмешательства. Фокус на аторвастатин Н.Г. Гоголашвили	438

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Новые пероральные антикоагулянты: безопасность в фокусе внимания Д.А. Напалков, А.А. Соколова	444
Изучение доказательной базы использования препаратов, содержащих этилметилгидроксипиридинасукцинат, у пациентов с инсультом и его последствиями А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский	448

ЮБИЛЕИ

К юбилею академика Евгения Владимировича Шляхто	457
Поздравляем профессора Наталию Владимировну Перову	459

ИНФОРМАЦИЯ

Симпозиум, посвященный 10-летию журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии»: «Прогресс в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний за последнее десятилетие», 25 сентября 2014 г. Казань	460
Новая эра последипломного образования врачей	461
IV Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа, 28-29 октября 2014 г Информационное письмо	462
Подписка на журнал	465

Experience in the use of bisoprolol in the treatment of outpatient hypertensive patients after stroke I.I. Esenova, L.N. Lisenker	421
--	-----

INNOVATIVE CARDIOLOGY

Optimal prevention of hospital venous thromboembolism with the help of medical information system G.I. Nazarenko, S.A. Payushik, V.A. Otdelenov, E.B. Kleymenova, L.P. Yashina, D.A. Sychev	425
--	-----

POINT OF VIEW

Modern approaches to anticoagulant therapy during catheter ablation treatment of non-valvular atrial fibrillation E.A. Belikov, K.V. Davtyan, O.N. Tkacheva	432
Statins and percutaneous coronary intervention. Focus on the atorvastatin N.G. Gogolashvili	438

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

New oral anticoagulants: focus on the safety D.A. Napalkov, A.A. Sokolova	444
Evidence base of ethylmethylhydroxypyridine succinate use in patients with stroke and its consequences A.D. Ehrlikh, N.A. Gratsianskii	448

JUBILEE

To the anniversary of Academician E.V. Shlyakhto	457
Congratulations to Professor N.V. Perova	459

INFORMATION

Symposium devoted to the 10th anniversary of the journal "Rational Pharmacotherapy in Cardiology" "Advance in cardiovascular diseases prevention and management in the past decade". September 25, 2014, Kazan	460
New age of postgraduate medical education	461
IV Caucasus scientific and educational conference of cardiology and internal medicine, October 28-29, 2014 Information letter	462
Subscription to the journal	465

DIAGNOSTICS, TREATMENT, ASSOCIATED CARDIOVASCULAR AND CONCOMITANT NON-CARDIAC DISEASES IN PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF "ATRIAL FIBRILLATION" IN REAL OUTPATIENT PRACTICE (ACCORDING TO DATA OF REGISTRY OF CARDIOVASCULAR DISEASES, RECVASA)

M.M. Loukianov^{1*}, S.A. Boytsov¹, S.S. Yakushin², S.Yu. Martsevich¹, A.N. Vorobyev²,
A.V. Zagrebelnyy¹, M.S. Kharlap¹, K.G. Pereverzeva², E.A. Pravkina², S.E. Serdyuk¹,
A.D. Deev¹, E.N. Kudryashov¹

¹ State Research Center for Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov
Visokovoltchnaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

Aim. To study the structure of risk factors and associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with atrial fibrillation (AF) on the base of the data of registry, and to estimate diagnostics and treatment quality in real outpatient practice in the Ryazan region with high cardiovascular mortality rate.

Material and methods. A total of 3690 patients with AF, arterial hypertension (HT), ischemic heart disease (IHD) and chronic heart failure (CHF) consulted by general practitioners and cardiologists in three outpatient clinics of Ryazan, were enrolled into the outpatient REgistry of CardioVAscular diseAses (RECVASA). 530 of 3690 (14.4%) patients had the "atrial fibrillation" diagnosis in their outpatient charts: 175 (33.0%) men, 355 (67.0%) women, and mean age – 72.3 ± 10.1 years.

Results. Permanent, paroxysmal or persistent forms of AF were indicated in outpatient charts of 43.2%, 26.4% and 24.7% of 530 AF patients, respectively, and 5.7% of outpatient charts did not specify AF form. All the AF patients had associated cardiovascular diseases (HT and/or IHD and/or CHF). The history of myocardial infarction, stroke and diabetes was revealed in 20.2%, 14.9% and 21.1% of patients, respectively. Revealed level of diagnostics did not satisfy adequate standard of examination with such cardiac pathology. Prescription of necessary drugs of some groups was insufficient, although indications existed.

At the time of being included into the registry only 15.2% of AF patients received cardio-vascular drugs at a privileged price compared to 39.2% in the preceding years ($p < 0.05$). AF diagnosis was confirmed in 84.2% of 76 randomly selected patients at its validation.

Conclusion. The RECVASA research revealed high incidence of cardiac comorbidity in patients with the AF, underestimation of cardiovascular risk factors, insufficient use of diagnostic tests and prescription of some drug groups recommended by national and international guidelines.

Key words: registries; atrial fibrillation; cardiovascular diseases; risk factors; diagnostics and treatment quality estimation; outpatient practice; combined cardiovascular pathology

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):366–377

Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным РЕгистра КардиоВАСкулярных ЗАболеваний РЕКВАЗА)

М.М. Лукьянов^{1*}, С.А. Бойцов¹, С.С. Якушин², С.Ю. Марцевич¹, А.Н. Воробьев², А.В. Загребельный¹, М.С. Харлап¹, К.Г. Переверзева², Е.А. Правкина², С.Е. Сердюк¹, А.Д. Деев¹, Е.Н. Кудряшов¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. 390026, Рязань, ул. Высоковольная, 9

Цель. Изучить структуру факторов риска, сочетанной сердечно-сосудистой и сопутствующей патологии у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), а также оценить качество диагностики и лечения в реальной амбулаторно-поликлинической практике с помощью регистра на территории Рязанской области – субъекта РФ с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности.

Материал и методы. В амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВАСкулярных ЗАболеваний (РЕКВАЗА) включены 3690 больных ФП, артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), обратившихся к терапевтам и кардиологам 3-х поликлиник г. Рязани. У 530 из 3690 больных (14,4%) в амбулаторной карте был зафиксирован диагноз «фибрилляция предсердий», из них – 175 (33,0%) мужчин и 355 (67,0%) женщин, средний возраст $72,3 \pm 10,1$ лет.

Результаты. Из 530 больных ФП постоянная, пароксизмальная и персистирующая формы ФП были указаны в амбулаторной карте в 43,2%, 26,4% и 24,7% случаев, соответственно, а у 5,7% форма ФП не была указана. Сочетанная кардиоваскулярная патология (АГ и/или ИБС и/или ХСН) имела место у всех пациентов с ФП. Инфаркт миокарда, инсульт и диабет в анамнезе были отмечены у 20,2%, 14,9% и 21,1% больных, соответственно. Выявленный уровень обследования пациентов с ФП не соответствовал должному объему обследования при имеющейся кардиальной патологии. Также отмечена недостаточная частота необходимого назначения препаратов ряда групп, несмотря на наличие показаний.

На момент включения в регистр льготными лекарствами по поводу сердечно-сосудистых заболеваний пользовались 15,2% больных ФП, тогда как в предыдущие годы – 39,2% ($p < 0,05$). Диагноз ФП при его валидации у 76 случайно выбранных пациентов с ФП был подтвержден у 84,2% пациентов.

Заключение. Данные исследования РЕКВАЗА позволили выявить у больных с диагнозом ФП высокую частоту кардиальной коморбидности, недостаточную частоту оценки факторов кардиоваскулярного риска, осуществления соответствующих национальным и международным рекомендациям должных методов обследования и назначения лекарственных препаратов ряда групп.

Ключевые слова: регистры, фибрилляция предсердий, кардиоваскулярные заболевания, факторы риска, оценка качества диагностики и лечения, амбулаторно-поликлиническая практика, сочетанная сердечно-сосудистая патология.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):366–377

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): loukmed@gmail.com

Author's Information:

Mikhail M. Loukianov – MD, PhD, Leading Researcher of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, State Research Center for Preventive Medicine (SRCPM)
Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Head of the same Department, Director of the SRCPM
Sergey S. Yakushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University (RyazSMU)
Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, SRCPM
Alexander N. Vorobyev – MD, PhD, Assistant of Chair of Hospital Therapy, RyazSMU
Alexander V. Zagrebelsky – MD, PhD, Senior Researcher of Department of Preventive Pharmacotherapy, SRCPM
Maria S. Kharlap – MD, PhD, Senior Researcher of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, SRCPM
Christina G. Pereverzeva – MD, PhD student of Chair of Hospital Therapy, RyazSMU
Ekaterina A. Pravkina – MD, PhD student of the same chair
Svetlana E. Serdyuk – MD, PhD, Senior Researcher of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, SRCPM
Alexander D. Deev – PhD, Head of Laboratory of Biostatistics, SRCPM
Egor N. Kudryashov – Programmer of the same laboratory

Сведения об авторах:

Лукиянов Михаил Михайлович – к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦПМ
Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела, директор ГНИЦПМ
Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии РязГМУ
Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ
Воробьев Александр Николаевич – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ
Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ
Харлап Мария Сергеевна – к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦПМ
Переверзева Кристина Геннадьевна – аспирант кафедры госпитальной терапии РязГМУ
Правкина Екатерина Алексеевна – аспирант той же кафедры
Сердюк Светлана Евгеньевна – к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦПМ
Деев Александр Дмитриевич – к.ф.м.н., руководитель лаборатории медицинской биostatистики ГНИЦПМ
Кудряшов Егор Николаевич – программист той же лаборатории

Cardiovascular diseases are the most frequent cause of death in adults in majority of developed countries of the world [1,2]. Atrial fibrillation (AF) is the most prevalent heart rhythm disturbance with incidence rate of 1-2% in population of many countries including Russia [3-8]. Negative influence of AF on life prognosis, due to increased risk of stroke and heart failure in first place, has been proved [3-5, 9-10].

Registries are the most effective method of risk factors structure, comorbidity, and cardiovascular diseases outcomes estimation, and also of diagnostics and outpatient and inpatient treatment evaluation [11-13].

In the Russian Federation (RF) a number of medical scientific centers participated in three international trials devoted to AF registries creation [14-16]. However data of domestic AF patients registries, initiated and conducted in the RF, are not available in literature [10,17-25]. The exception is the development of the cardiovascular diseases (CVD) registry PROFIL with characteristics of 99 AF patients, first data of which were published in 2014 [26].

Existing AF registries do not allow to entirely estimate risk factors structure, diagnostics and treatment quality as well as outcomes in AF patients with concomitant arterial hypertension (HT), ischemic heart disease (IHD) and chronic heart failure (CHF) as they do not simultaneously cover HT, IHD and CHF [27,28]. That is why developing of an outpatient registry of AF patients in the RF region with high cardiovascular mortality rate (the Ryazan Region) with-

Наиболее частой причиной смерти среди взрослого населения в большинстве развитых стран мира являются сердечно-сосудистые заболевания [1,2]. Фибрилляция предсердий (ФП) – самое распространенное нарушение ритма сердца, частота которого в популяции большинства стран, включая Россию, составляет 1-2% [3-8]. Доказано негативное влияние ФП на прогноз жизни пациента, прежде всего за счет увеличения риска развития мозгового инсульта и хронической сердечной недостаточности [3-5,9-10].

Организация регистров является наиболее эффективным способом изучения структуры факторов риска и сопутствующей патологии, исходов сердечно-сосудистых заболеваний, а также оценки качества их диагностики и лечения в реальной амбулаторно-поликлинической и госпитальной практике [11-13].

В Российской Федерации (РФ) ряд медицинских научных центров принимал участие в трех международных исследованиях по созданию регистров ФП [14-16]. Однако, данных отечественных регистров больных с ФП, инициированных и проведенных в РФ, в доступной медицинской литературе нами не было найдено [10,17-25]. Исключение составляют опубликованные в 2014 г. первые данные о создании регистра сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ПРОФИЛЬ с приведением характеристики 99 больных с ФП [26].

В работах, оценивавших сочетанную с ФП патологию [27,28], в существующих регистрах ФП, не было возможности комплексно оценить структуру факторов риска, качество диагностики, лечения и исходы у больных с ФП в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недоста-

in a framework of the REgistry of CardioVAscular diseases (RECVASA) was important and practically significant. Cardiovascular mortality in the Ryazan region in 2012 made up 937.3 per 100 000 of population, compared to 737.1 per 100 000 in the RF, i.e. 27.2% higher than national average. This publication describes the design of the research, presents the results of risk factors structure, examination and treatment quality estimation as well as validation of AF diagnosis in a random sample of patients included in the registry.

The aim of the study – to evaluate risk factors structure and comorbidity in patients with AF and to estimate AF diagnostics and treatment quality in outpatient clinic practice with help of the Registry of cardiovascular diseases in the Ryazan region – the region with high cardiovascular mortality rate.

Material and methods

A total of 3690 patients with AF, HT, IHD and CHF, who visited general practitioners (GPs) and cardiologists in 3 outpatient clinics of Ryazan city in March – May of 2012, September – November of 2012 and January – February of 2013, were enrolled into the outpatient REgistry of CardioVAscular diseases RECVASA. "Atrial fibrillation" diagnosis was indicated in outpatient charts of 530 of 3690 patients (14.4%), among them 175 (33.0%) men and 355 (67.0%) women. Mean age of AF patients was 72.3 ± 10.1 years, of which mean age of men and women – 67.8 ± 11.3 and 74.6 ± 9.8 , respectively ($p < 0.001$).

Medical chart data of patients included into the registry and outpatient clinic visit chart data (within a sampling study) were added to an electronic database for further analyzes.

Criteria of including into the registry

1. AF, HT, IHD and CHF diagnosis (either solely or in different combinations) in a patient of an outpatient clinic.
2. Age 18 years and over.
3. Permanent residence in Ryazan and the Ryazan region.

Figure 1 presents the RECVASA registry organizational principles. The registry of AF and sampling studies were developed within the RECVASA registry. The diagnosis was validated in 76 randomly selected AF patients (14.3% of the total amount): based on outpatient clinic visit data in 37 cases and based on medical documents in 39 cases. Data were processed by descriptive statistics methods. Significance of mean values distinctions was estimated using Student's test, significance of distinctions in in-

точностью (ХСН), т.к. они не являлись одновременно регистрами АГ, ИБС и ХСН. Вышеизложенное указывает на актуальность и практическую значимость создания в рамках амбулаторно-поликлинического регистра кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА), включая больных с ФП, АГ, ИБС и ХСН, в регионе РФ (Рязанская область) с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности. Смертность от болезней системы кровообращения составила в 2012 г. в Рязанской области и в РФ: 937,3 и 737,1 на 100000 населения, т.е. была на 27,2% выше, чем в среднем в РФ [29]. В данной публикации описывается дизайн исследования, приводятся результаты включения в регистр, оценки структуры факторов риска, качества обследования и лечения пациентов, а также валидации диагноза ФП в случайной выборке пациентов из числа включенных в регистр.

Цель исследования – изучить структуру факторов риска (ФР), сопутствующей патологии у больных ФП, а также оценить качество диагностики и лечения в реальной амбулаторно-поликлинической практике с помощью Регистра кардиоваскулярных заболеваний на территории Рязанской области – субъекта РФ с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности.

Материал и методы

В амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВаскулярных ЗАболеваний (РЕКВАЗА) включены 3690 больных с ФП, АГ, ИБС и ХСН, обратившихся к терапевтам и кардиологам 3-х поликлиник г. Рязань, соответственно, в марте – мае 2012 г., сентябре – ноябре 2012 г. и январе – феврале 2013 г. У 530 из 3690 больных (14,4%) в амбулаторной карте был зафиксирован диагноз «фибрилляция предсердий», из них – 175 (33,0%) мужчин и 355 (67,0%) женщин. Средний возраст больных с диагнозом ФП составил $72,3 \pm 10,1$ лет, в т.ч. средний возраст мужчин – $67,8 \pm 11,3$ лет, женщин – $74,6 \pm 9,8$ лет ($p < 0,001$).

Данные карты пациента, включенного в регистр, а также карты визита в поликлинику (в ходе выборочного исследования) вносились в электронную базу для последующего анализа.

Критерии включения в регистр

1. Наличие у обратившегося в поликлинику диагнозов ФП, АГ, ИБС и ХСН (как одного из них, так и различных сочетаний).
2. Возраст 18 лет и старше.
3. Постоянное проживание на территории г. Рязань и Рязанской области.

На рис. 1 представлены принципы организации регистра РЕКВАЗА, в рамках которого создан регистр фибрилляции предсердий, а также выборочных исследований. У 76 случайно выбранных пациентов с ФП (14,3% от общего числа) была проведена валидация диагноза (в 37 случаях по данным визита в поликлинику, в 39 – по данным медицинской документации).

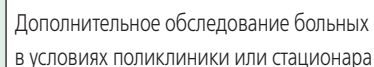


Рисунок 1. Принципы организации Регистра кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА) и выборочных исследований

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики. Значимость различий средних величин оценивали с использованием критерия Стьюдента, значимость различий частоты наличия признаков в группах сравнения – непараметрическим методом с использованием критерия хи-квадрат. Для оценки отношения рисков (ОР) и 95 % доверительного интервала (ДИ) применялась модель Кокса. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы GLM системы SAS.

General characteristics of the patients with a diagnosis of atrial fibrillation included in the registry

Результаты

Общая характеристика больных с диагнозом ФП, включенных в регистр

Из 530 больных с диагнозом ФП, включенных в регистр РЕКВАЗА, постоянная, пароксизмальная и персистирующая формы ФП были указаны в амбулаторной карте, соответственно, у 229 (43,2%), 140 (26,4%) и 131 (24,7%) па-

er, than those with paroxysmal arrhythmia ($p < 0.001$).

Majority of the patients were aged 75 years and older (48.1%) and 65-74 years (25.9%). Only 19.2% of AF patients were 55-64 years and 6.8% were younger than 55 years.

Concomitant cardiovascular pathology

All the 530 AF patients (100%) revealed cardiovascular comorbidity, at that combinations of AF with HT, IHD and CHF were registered in 521 (98.3%), 515 (97.2%) and 513 (96.8%) cases, respectively. Combination of AF with HT, IHD and CHF was revealed most frequently – in 494 (93.3%) cases. Much rarer the following combinations were observed: AF, HT and IHD – 15 (2.8%); AF, HT and CHF – 11 (2.1%); AF, IHD and CHF – 5 (0.9%); AF and CHF – 3 (0.6%); AF and HT – 1 (0.2%); AF and IHD – 1 (0.2%). Lone AF and AF of valvular genesis were not revealed.

According to outpatient charts data AF was diagnosed in 14.3% (521 of 3648) of hypertensive patients, in 20.2% (515 of 2548) of IHD patients and in 18.8% (513 of 2726) of CHF patients. Number of patients with AF, IHD, CHF and HT among all the patients included into the registry had a ratio of 1 : 4.8 : 5.1 : 6.9 (1 : 5 : 5 : 7 if rounded off to the whole number). Thus, on average 5 patients with IHD and CHF and 7 hypertensive patients were accounted for one AF patient among patients included into the registry.

107 (20.2%) of 530 AF patients had a history of myocardial infarction (MI), which is significantly more often than in non-AF patients – 314 (9.9%) cases ($p = 0.0001$). History of stroke was also observed in patients with AF significantly more often than in patients without AF ($p = 0.0001$) – 79 (14.9%) cases and 232 (7.3%) cases respectively. This trend was confirmed when analyzing MI or stroke history probability in patients with and without AF diagnosis by estimating odds ratio by the Cox model (by leveling influence of such factors as age, sex, heterogeneity of outpatient clinics data). The risk of MI history in AF patients was 1.8-times higher (confidence interval (CI) 1.4-2.32; $p = 0.0001$) and the stroke history risk – 1.7-times higher (CI 1.26–2.21; $p = 0.0004$).

Concomitant diseases

Diabetes was revealed in 112 (21.1%) of 530 patients, lung diseases – in 163 (30.8%) patients. Diseases of digestive system (325 cases, 61.3%) were most frequently observed, including gastric and duodenum ulcer in 52 cases (9.8% of all the AF patients), and erosive gastritis – in 16 (3.0%) cases. 249 (47%) patients revealed chronic kidney diseases

циентов, а в 30 (5,7%) случаях форма ФП не была указана. Средний возраст больных с постоянной, пароксизмальной и персистирующей формами ФП составил: $73,8 \pm 10,1$, $69,6 \pm 11,5$ и $72,0 \pm 10,6$ лет, соответственно, т.е. пациенты с постоянной формой ФП были достоверно старше, чем с пароксизмальной ($p < 0,001$).

Большинство обратившихся относились к возрастным группам 75 лет и старше – 48,1%, 65-74 лет – 25,9%, в то время как к группам 55-64 лет и моложе 55 лет относились лишь 19,2% и 6,8% больных с ФП, соответственно.

Сочетанная сердечно-сосудистая патология

Сочетанная кардиоваскулярная патология выявлена у всех 530 (100%) пациентов с диагнозом ФП, при этом сочетание с диагнозами АГ, ИБС и ХСН зафиксировано в 521 (98,3%), 515 (97,2%) и 513 (96,8%) случаев, соответственно. Наиболее частым было сочетание ФП, АГ, ИБС и ХСН – 494 (93,2%) случая. Значительно реже встречались следующие сочетания: ФП, АГ и ИБС – 15 (2,8%); ФП, АГ и ХСН – 11 (2,1%); ФП, ИБС и ХСН – 5 (0,9%); ФП и ХСН – 3 (0,6%); ФП и АГ – 1 (0,2%); ФП и ИБС – 1 (0,2%). Случаев идиопатической ФП, а также клапанного генеза ФП – не зарегистрировано.

По данным амбулаторных карт ФП была диагностирована у 14,3% (521 из 3648) больных АГ, у 20,2% (515 из 2548) больных ИБС, у 18,8% (513 из 2726) больных ХСН. Соотношение числа больных с диагнозами ФП, ИБС, ХСН, АГ среди всех включенных в регистр составило 1:4,8:5,1:6,9 (при округлении до целых единиц соотношение равно 1:5:5:7). Таким образом, среди включенных в регистр пациентов с ССЗ на одного больного с ФП приходилось в среднем по 5 больных с ИБС, ХСН и 7 больных с АГ.

Инфаркт миокарда (ИМ) перенесли в прошлом 107 (20,2%) из 530 больных с диагнозом ФП, что значительно чаще, чем у 3160 больных без ФП – 314 (9,9%) случаев ($p = 0,0001$). Мозговой инсульт (МИ) в анамнезе также значительно чаще ($p = 0,0001$) имел место у больных с диагнозом ФП – 79 (14,9%) случаев, чем у больных без диагноза ФП – 232 (7,3%). Эта закономерность подтверждается при анализе риска наличия ИМ и МИ в анамнезе у больных с наличием и отсутствием диагноза ФП при оценке отношения рисков с использованием модели Кокса (при нивелировке влияния факторов возраста, пола, неоднородности данных поликлиник). Риск наличия ИМ в анамнезе у больных с диагнозом ФП был в 1,8 раз выше (ДИ 1,40-2,32; $p = 0,0001$), а риск наличия МИ в анамнезе – в 1,7 раза выше (ДИ 1,26-2,21; $p = 0,0004$).

Сопутствующие заболевания

У 112 (21,1%) пациентов из 530 выявлено наличие диагноза сахарного диабета, у 163 пациентов – заболевания органов дыхания (30,8%). Наиболее часто регистрировались сопутствующие заболевания системы органов пищеварения (в 325 случаях, 61,3%), в том числе диагноз язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в 52 случаях

and 49 (9.2%) – anemia, 11 (2.1%) patients had a history of severe bleeding. Thyrotropic hormone (TTH) level was only assayed in 72 (13.6%) patients. At that 56 (77.8%) of these patients had normal TTH level, 12 (16.7%) – decreased TTH level (hypothyroidism) and 4 (5.5%) – increased one (hyperthyroidism).

Mean number of cardiovascular diagnoses in AF patients was 3.9 ± 0.3 which was significantly higher than in patients without AF – 2.3 ± 0.1 ($p < 0.001$). Mean number of non-cardiac comorbidities was also significantly higher in AF patients (1.7 ± 1.1) compared to patients without AF – 1.5 ± 1.1 ($p < 0.01$). Thus, mean overall number of cardiovascular diagnoses and concomitant diseases was 5.6 in AF patients and 3.8 – in patients without AF.

Evaluation of cardiovascular risk factors

Information about age and blood pressure (BP) level was available for all patients with AF, included into the register. 150 of 175 (85.7%) men were over 55 years old and 285 of 355 (80.3%) women – over 65 years old, all together 435 patients of 530 (82.1%). Total cholesterol level was estimated in 459 (86.6%) patients, including 445 (86.4%) patients with combination of AF and IHD. Low-density lipoprotein cholesterol was detected in 62 (11.7%) cases only, including 59 (11.5%) patients with combination of AF and IHD.

Smoking status and CVD family history were rarely indicated in outpatient charts – in 24 (4.5%) and 31 (5.9%) cases respectively. At that family history was burdened in 28 of 31 (90.3%) patients, i.e. CVD family history status was mainly indicated in case of its burdening. 53 of 418 (12.7%) patients without diabetes revealed glucose level of 5.6-6.9 mmol/l. Overweight (obesity) was indicated in 9.7% of the charts.

Diagnostics and treatment

Ultrasound diagnostic procedures were the most frequently used diagnostic methods in AF patients: echocardiography – in 278 (52.5%) cases and duplex scanning of brachiocephalic arteries (BCA) – in 52 (9.8%) cases; 24-hour ECG monitoring was conducted in 14.7% of cases. AF patients with IHD underwent exercise ECG testing in 9 (1.7%) cases and coronary angiography – in 13 (2.5%) cases. Such examination is not sufficient provided cardiac pathology in AF patients, included into the Registry.

Antiplatelet agents were the most frequently prescribed medications for patients with AF – 330 (62.3%) cases (including aspirin in 312 cases and clopidogrel in 18 cases). ACE inhibitors were prescribed to 270 (50.9%) patients, β -blockers – to 225

(9.8% от всех пациентов с ФП), эрозивный гастрит – в 16 (3.0%). У 249 пациентов были диагностированы хронические заболевания почек (47%) и у 49 (9,2%) – анемия, у 11 (2,1%) больных в анамнезе имели место массивные кровотечения. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) был исследован лишь у 72 (13,6%) пациентов. При этом нормальный уровень ТТГ был определен у 56 (77,8%) из них, пониженный (гипотиреоз) – у 12 (16,7%), а повышенный (гипертиреоз) – в 4 (5,6%) случаев.

Среднее число диагнозов сердечно-сосудистой патологии у больных с ФП составило $3,9 \pm 0,3$, что значимо больше, чем у больных без ФП – $2,3 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). Среднее число диагнозов сопутствующей не кардиальной патологии тоже было значимо большим у больных с ФП ($1,7 \pm 1,1$), чем у пациентов без ФП – $1,5 \pm 1,1$ ($p < 0,01$). Таким образом, среднее суммарное число диагнозов сердечно-сосудистой и сопутствующей патологии составило 5,6 у больных с ФП и 3,8 у больных без ФП.

Оценка факторов сердечно-сосудистого риска

Данные о возрасте и уровне артериального давления (АД) имелись у всех больных с ФП, включенных в регистр, при этом мужчин в возрасте старше 55 лет было 150 из 175 (85,7%), а женщин старше 65 лет – 285 из 355 (80,3%), т.е. в общей сложности 435 из 530 человек (82,1%). Уровень общего холестерина (ХС) в крови был определен у 459 (86,6%) пациентов, в том числе у 445 (86,4%) больных с сочетанием ФП и ИБС. Уровень в крови ХС липопротеинов низкой плотности определялся лишь в 62 (11,7%) случаях, в т.ч. у 59 (11,5%) пациентов с сочетанием ФП и ИБС.

В амбулаторных картах очень редко отмечались статус курения – у 24 (4,5%) пациентов и наследственность по ССЗ – у 31 (5,9%), при этом наследственность была отягощена у 28 из 31 (90,3%) пациентов, т.е. статус наследственности по ССЗ указывался преимущественно при наличии ее отягощения. Уровень глюкозы в крови 5,6-6,9 ммоль/л был выявлен у 53 (12,7%) из 418 пациентов без сахарного диабета. Указание в амбулаторной карте на наличие избыточного веса тела (ожирения) зафиксировано у 9,7% пациентов.

Диагностика и лечение

Из диагностических методов у больных с ФП наиболее часто применялись ультразвуковые исследования: эхокардиография (ЭХОКГ) – в 278 случаях (52,5%) и дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) – в 52 случаях (9,8%), частота проведения суточного мониторирования ЭКГ составила 14,7%. При сочетании ФП и ИБС проба с физической нагрузкой (ПФН) выполнялась в 9 случаях (1,7%), коронароангиография – в 13 (2,5%). Эти данные не соответствуют должному объему обследования при имеющейся кардиальной патологии у включенных в регистр больных с ФП.

Из лекарственных средств наиболее часто больным с диагнозом ФП назначались антиагреганты – 330 случаев

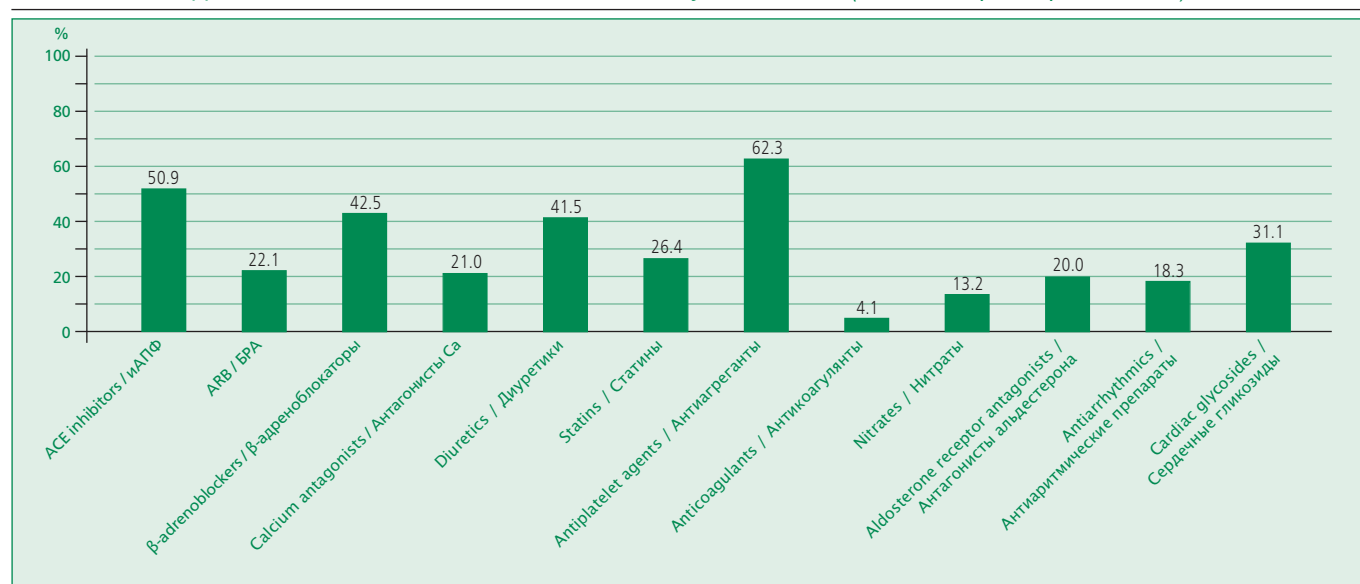


Figure 2. Frequency of different drug groups prescription to patients with AF included into the RECVASA Registry (n=530)
Рисунок 2. Частота назначения лекарственных препаратов различных групп больным с ФП, включенным в регистр РЕКВАЗА (n=530)

(42.5%), diuretics – to 220 (41.5%), cardiac glycosides – to 165 (31.1%) patients (Fig. 2). Antiarrhythmics (excluding β -blockers) were prescribed significantly more seldom – in 96 (18.3%) cases. Frequency of anticoagulants prescription was unreasonably low – 22 (4.2%) cases, which included warfarin to 19 AF patients (3.6%) and dabigatran – to 3 patients (0.6%). AF patients without IHD received anticoagulants significantly more often (3 of 15, 20%) than those with combination of AF and IHD (19 of 515; 3.7%), $p=0.002$. Aspirin and clopidogrel were prescribed to 59.6% (307 cases) and 3.5% (18 cases) of AF patients with IHD respectively. AF patients without IHD were prescribed aspirin more seldom – in 33.3% (5 of 15 cases), $p=0.04$; clopidogrel treatment in such patients was not recorded. In general patients with combination of AF and IHD received aspirin significantly more often (59.6%) than IHD patients without AF (1072 of 2033 patients, 52.7%), $p=0.005$. Incidence of clopidogrel prescription was not significantly different in these groups (3.5% and 3.6%, $p=0.87$). 179 (33.8%) patients did not receive any antithrombotic agents. Excessive antithrombotic therapy (incorrect combination of warfarin and aspirin) was prescribed to 2 AF patients (1 patient with IHD, 0.2% and another one – without IHD, 6.7%; $p=0.0001$). Prescription of statins was obviously insufficient – to 26.4% of all patients, including 27.0% cases of AF and IHD combination.

Evaluation of thrombotic complications risk by the CHA₂DS₂-VASc scale showed average score 4.62 ± 1.57 for all AF patients, including patients with

(62,3%) (в т.ч. аспирин – 312 и клопидогрел – 18), ингибиторы АПФ – 270 (50,9%), бета-адреноблокаторы – 225 (42,5%), диуретики – 220 (41,5%), сердечные гликозиды – 165 случаев (31,1%) (рис. 2). Антиаритмические препараты (без учета бета-адреноблокаторов) были назначены значительно реже – в 96 случаях (18,3%). Необходимо отметить совершенно недостаточную частоту назначения антикоагулянтов – 22 случая (4,2%), в т.ч. варфарина – 19 больным с ФП 19 (3,6%), дабигатрана – 3 пациентам (0,6%). Пациентам с ФП без ИБС антикоагулянты назначались достоверно чаще (3 из 15, 20%), чем при сочетании ФП и ИБС (19 из 515; 3,7%), $p=0,002$. Частота назначения аспирина и клопидогрела при сочетании ФП и ИБС составила, соответственно, 59,6% (307 случаев) и 3,5% (18 случаев). При ФП без сочетания с ИБС аспирин назначался реже – в 33,3% (5 случаев из 15), $p=0,04$; случаев назначения клопидогрела не зафиксировано. Важно отметить, что в целом при ФП в сочетании с ИБС аспирин назначался достоверно чаще (59,6%), чем при ИБС без сочетания с ФП (1072 из 2033 больных, 52,7%), $p=0,005$. Частота назначения клопидогрела в данных группах достоверно не отличалась (3,5% и 3,6%, $p=0,87$). Не получали никакой анти тромботической терапии 179 (33,8%) пациентов. Избыточная анти тромботическая терапия (некорректная комбинация варфарина и аспирина) была назначена 2 больным с ФП, причем в одном случае при наличии ИБС (0,2%) и в одном – при отсутствии ИБС (6,7%; $p=0,0001$).

При оценке риска тромботических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc средний балл составил для всех больных с ФП $4,62 \pm 1,57$, в т.ч. у пациентов с постоянной формой – $4,77 \pm 1,60$; пароксизмальной – $4,31 \pm 1,58$; персистирующей – $4,57 \pm 1,58$ (т.е. риск был значимо выше при постоянной форме ФП, чем при пароксизмальной; $p<0,01$). Число пациентов с числом баллов 0 и 1 по данной шкале

permanent AF – 4.77 ± 1.60 ; paroxysmal – 4.31 ± 1.58 ; persistent – 4.57 ± 1.58 (i.e., the risk was significantly higher in persistent AF than in paroxysmal AF; $p < 0.01$). Number of patients with the score 0 and 1 by the scale was 0 (0%) and 2 (0.4%), respectively. Therefore, almost all AF patients required anticoagulant therapy.

Estimation of hemorrhagic complications risk at antithrombotic therapy by the HAS-BLED scale showed mean score 2.99 ± 1.02 for all AF cases, including permanent AF – 3.09 ± 1.04 ; paroxysmal – 2.81 ± 1.03 ; persistent – 2.97 ± 1.03 (i.e., the risk was also significantly higher in persistent AF than in paroxysmal AF; $p < 0.01$). 35 (6.6%) patients revealed low hemorrhagic complications risk, 332 (62.6%) – middle risk and 163 (30.8%) – high risk. Out-patient charts of the patients did not contain any risk estimation by these scales.

AF patients on average received 3.6 ± 1.8 medications for CVD, which was significantly more than patients without AF were prescribed – 2.7 ± 1.6 ($p < 0.0001$). Mean number of drugs prescribed for CVD in different variants of AF was the following: in paroxysmal AF – 3.2 ± 1.6 ; in persistent AF – 3.7 ± 1.9 and in permanent AF – 3.8 ± 1.8 . Therefore, each patient with paroxysmal AF on average received significantly less medications for CVD compared to patients with permanent ($p < 0.01$) and persistent ($p < 0.05$) AF.

Evaluation of concomitant cardiovascular diseases treatment efficacy in patients with AF

157 of 521 patients (30.1%) with combination of AF and HT achieved target BP level ($< 140/90$ mm Hg). Heart rate (HR) control within 60-89 p.m. was achieved in 84% of cases and within 60-99 p.m. – in 91.1%. Only 372 of 513 (72.5%) AF patients with CHF received ACE inhibitor or ARB therapy, meaning 27.5% of patients did not receive this therapy in presence of indications. Only 139 of 515 (27%) patients with combination of AF and IHD received statins, i.e. a majority of patients (73%) were not prescribed this group of drugs despite indications. Prescription of β -blockers to AF patients with an MI history, as well as prescription of ACE inhibitors to AF patients with a stroke history was insufficient – drugs were prescribed to 11 of 26 patients (42.4%) – and to 7 of 15 (46.7%) patients respectively.

Only 15.2% of the AF patients received drugs for CVD treatment at a privileged price at the time of being included into the registry, which was significantly less than in previous years (39.2%), $p < 0.05$ (Fig.3). Reasons for not using privileged price drugs were unknown in majority of cases (417, 95.4%),

было 0 (0%) и 2 (0,4%), соответственно. Таким образом, практически всем больным с ФП было показано назначение антикоагулянтной терапии.

При оценке риска геморрагических осложнений на фоне антитромботической терапии по шкале HAS-BLED средний балл для всех случаев ФП был равен $2,99 \pm 1,02$, в т.ч. для постоянной формы – $3,09 \pm 1,04$; пароксизмальной – $2,81 \pm 1,03$; персистирующей – $2,97 \pm 1,03$ (т.е. риск был также значимо выше при постоянной форме ФП, чем при пароксизмальной; $p < 0,01$). Низкий риск геморрагических осложнений имели 35 (6,6%) пациентов, средний – 332 (62,6%), высокий – 163 (30,8%). Следует отметить, что в амбулаторных картах оценка риска по вышеуказанным шкалам не зафиксирована.

Больные с ФП получали по поводу ССЗ в среднем $3,6 \pm 1,8$ лекарственных препарата, что было значимо больше, чем у больных без ФП – $2,7 \pm 1,6$ ($p < 0,0001$). Среднее число лекарственных средств, назначенных по поводу ССЗ, составило при различных формах ФП: пароксизмальной – $3,2 \pm 1,6$; персистирующей – $3,7 \pm 1,9$; постоянной – $3,8 \pm 1,8$. Таким образом, каждый пациент с пароксизмальной формой ФП в среднем получал значимо меньшее число лекарственных препаратов по поводу ССЗ, чем пациент с постоянной ($p < 0,01$) и с персистирующей ($p < 0,05$).

Оценка эффективности лечения сочетанной сердечно-сосудистой патологии у больных с ФП

Целевой уровень АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) был достигнут у 157 из 521 больного с сочетанием ФП и АГ (30,1%). Контроль ЧСС в пределах 60-89/мин был достигнут в 84% случаев, в пределах 60-99/мин – в 91,1% случаев. Из 513 больных с сочетанием ФП и ХСН недостаточно часто назначалась терапия ИАПФ либо БРА – в 372 (72,5%) случаях, диуретиками – 219 (40,7%), бета-адреноблокаторами – 205 (40,0%). Из 515 больных с сочетанием ФП и ИБС терапия статинами была назначена только в 139 (27%) случаях, т.е. большинству пациентов (73%), несмотря на наличие показаний, препараты данной группы не назначались. Недостаточно часто были назначены бета-адреноблокаторы больным с ФП, перенесшим ранее ИМ (11 из 26; 42,4%), а также ИАПФ пациентам с ФП, перенесшим ранее мозговой инсульт (7 из 15; 46,7%).

Важно отметить, что лишь 15,2% больных с ФП пользовались льготными лекарствами по поводу ССЗ на момент включения в регистр, что значимо меньше, чем в предыдущие годы (39,2%), $p < 0,05$ (рис. 3). Причины не использования льготных лекарств ($n=437$) в большинстве случаев были неизвестны – 417 (95,4%), а в 20 (4,6%) случаях в амбулаторной карте был зафиксирован отказ пациента от льготных лекарственных препаратов.

Валидация диагноза

В результате валидации диагноза ФП у 76 случайно выбранных пациентов диагноз был подтвержден у 64 (84,2%),

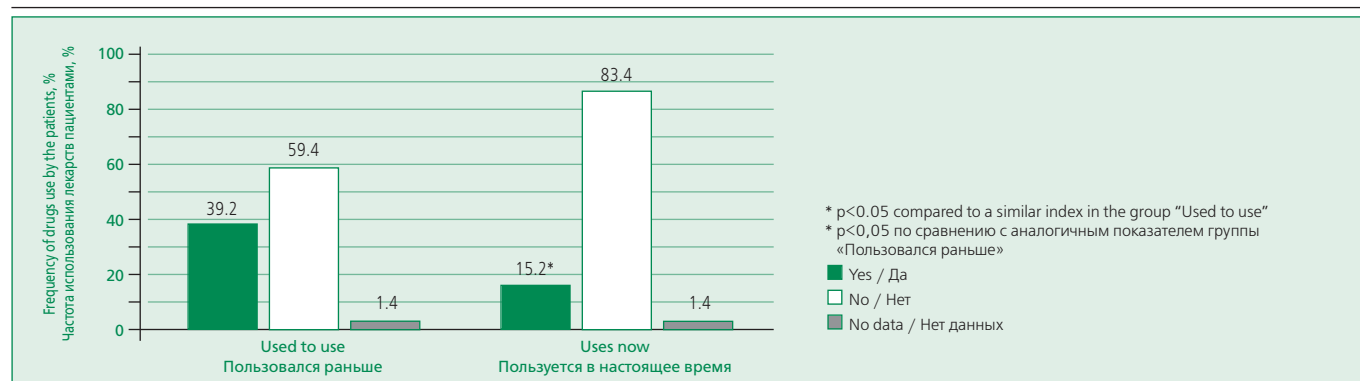


Figure 3. Privileged-price drugs use by the AF patients included into the RECVASA Registry (n=530)

Рисунок 3. Использование льготных лекарств больными с ФП, включенными в регистр РЕКВАЗА (n=530)

and in 20 (4.6%) cases outpatient charts contained indication that a patient had refused to use privileged price drugs.

Validation of the diagnosis

Diagnosis of atrial fibrillation was confirmed in 64 of 76 randomly selected patients (84.2%), in 12 (15.8%) cases it was not confirmed due to absence of ECG data in an outpatient chart (in paroxysmal AF). So, AF diagnosis validation in a random sample of patients confirmed the diagnosis in 84.2% of the cases. Therefore, with high level of significance, we may interpret study results as those observed not only in patients with the AF diagnosis in an outpatient chart but also in patients with AF presence.

Discussion

The RECVASA study is one of the first outpatient prospective registries of cardiovascular diseases in Russia which was conducted in outpatient clinical practice environment. This article presents analysis of the registry of patients with AF, which is the part of the RECVASA study. It was created in accordance with the main rules of registry organization, in particular, a continuous sampling of patients and including them into the registry within certain period was made. The RECVASA registry unlike other registries, included patients with 4 different cardiovascular diagnoses. That allowed to diversely estimate concomitant cardiovascular pathology. Thus, results of 4 registers in accordance with the diagnosis at inclusion may be analyzed within the general polynosological RECVASA Registry: RECVASA - AF, RECVASA - HT, RECVASA - IHD, RECVASA - CHF.

Current national and international guidelines for diagnostics and treatment of patients with AF and other CVD pay insufficient attention to combined cardiovascular pathology, especially in groups of patients with 3 or more CVD diagnoses and often with some other comorbidities. The RECVASA research pro-

а в 12 (15,8%) случаях – не подтвержден из-за отсутствия ЭКГ данных в амбулаторной карте (при пароксизмальной форме ФП). Таким образом, на основании результатов валидации диагноза ФП в репрезентативной случайной выборке пациентов диагноз был подтвержден в 84,2% случаев. Это позволяет сделать вывод о том, что результаты исследования с высокой степенью значимости можно трактовать как полученные у пациентов не только с диагнозом ФП в амбулаторной карте, но и с наличием ФП.

Обсуждение

Исследование РЕКВАЗА, проводимое в условиях амбулаторно-поликлинической практики в Рязанской области, – один из первых амбулаторных проспективных регистров сердечно-сосудистых заболеваний в России, составляющей частью которого является регистр больных с ФП, анализ данных которого приведен в настоящей статье. При его создании были соблюдены основные правила проведения регистра, в частности, формирование сплошной выборки пациентов при непрерывном их включении в регистр за определенный период.

Принципиальная особенность регистра РЕКВАЗА состоит в том, что в него включались пациенты с 4 различными сердечно-сосудистыми диагнозами, что дает возможность разностороннего подхода к оценке сочетанной сердечно-сосудистой патологии. Таким образом, внутри общего полинозологического регистра РЕКВАЗА есть возможность дополнительного анализа результатов 4 регистров, в соответствии с наличием диагнозов включения: РЕКВАЗА - ФП, РЕКВАЗА - АГ, РЕКВАЗА - ИБС и РЕКВАЗА - ХСН.

Следует отметить, что в современных национальных и международных рекомендациях по диагностике и лечению больных с ФП и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями недостаточно внимания уделяется сочетанной сердечно-сосудистой патологии, особенно группам больных с тремя и более диагнозами ССЗ, при этом, зачастую, дополнительно еще и с несколькими диагнозами сопутствующих заболеваний. Результаты исследования РЕКВАЗА дают новую информацию по этому, еще недостаточно изученному вопросу. Выявлено, что в среднем у одного боль-

vides new information on this insufficiently studied question. It was found out that one AF patient had on average 3.9 CVD diagnoses, and 5.6 diagnoses together with concomitant illnesses. It is important that there were no patients with diagnosis of lone AF and AF of valvular genesis among those who visited outpatient clinics. This probably may be explained by a small share of such patients in those, attending GPs and cardiologists of outpatient primary medical service, and also by insufficient level of diagnostics of such cases in outpatient clinics.

Comparison of other AF registries data [14-25] with the RECVASA research results provides both similar data (mean age of 62-76 years, MI history in 4-17% of cases, diabetes mellitus – in 9-35%) and significant distinctions: prevalence of men (56-60%); less frequent combination with HT (39-84%), IHD (18-45%), CHF (18-58%); higher incidence of anticoagulants prescription (32-83%) and less frequent prescription of antiplatelet agents (20-42%).

Information about cardiovascular risk factors, in particular about smoking status and family history, recorded in outpatient charts of AF patients included into the registry was insufficient - in 4.5% and 5.9% cases respectively. Instrumental and laboratory diagnostic methods (echocardiography, ultrasound BCA Doppler sonography, ECG 24-hour monitoring, exercise ECG testing, evaluation of serum lipid profile, TTH level) were not used frequently enough. Such high-technology treatment methods as artificial pacemaker implantation, radio frequency ablation, and coronary stenting were also used rather rarely.

Complex drug treatment analysis particularly underlines low incidence of anticoagulants prescription to patients with AF (4.2%), statins to patients with AF and IHD combination (27.0%), ACE inhibitors and ARB to patients with AF and CHF combination (50.9% and 21.6%), β -blockers to AF patients with an MI history (11 of 26; 42.4%), ACE inhibitors to AF patients with a history of stroke (7 of 15; 46.7%). One of possible reasons for low anticoagulant therapy prescription rate in AF patients was combination of AF with IHD in majority of cases, when prescription of aspirin by doctors of outpatient clinics replaced prescription of anticoagulant without a reasonable basis, at that aspirin was prescribed to IHD patients with AF significantly more often compared to IHD patients without AF.

Data regarding decrease in frequency of privileged-price drugs use, obtained within this research, demand further analyzing. Practical importance of frequency and efficacy of privileged-price drugs use by patients with CVD in real outpatient practice in the

ного с ФП было 3,9 диагнозов ССЗ, а в совокупности с сопутствующими заболеваниями среднее число диагнозов у пациента составило 5,6. Важно отметить, что среди обратившихся в поликлиники не выявлены пациенты с диагнозом идиопатической ФП и с клапанным генезом ФП, что, по видимому, обусловлено небольшой их долей в потоке обращающихся к терапевтам и кардиологам амбулаторно-поликлинического этапа, а также недостаточным уровнем диагностики данных случаев в условиях поликлиники.

При анализе данных других регистров ФП [14-25] в сопоставлении с результатами исследования РЕКВАЗА следует отметить как сходные данные (средний возраст 62-76 лет, МИ в анамнезе в 4-17% случаев, сахарный диабет в 9-35% случаев), так и существенные различия: преобладание мужчин (56-60%); меньшую частоту сочетания с АГ (39-84%), ИБС (18-45%), ХСН (18-58%); большая частота назначения антикоагулянтов (32-83%), меньшая – антиагрегантов (20-42%).

У включенных в регистр больных с ФП информация в амбулаторной карте о факторах сердечно-сосудистого риска была совершенно недостаточной, в частности, по статусу курения (4,5%) и наследственности (5,9%). Необходимо отметить недостаточную частоту использования инструментальных и лабораторных методов исследования (эхокардиография, ультразвуковая доплерография БЦА, суточное мониторирование ЭКГ, ПФН, определение показателей липидного профиля крови, уровня ТТГ, а также высокотехнологических методов лечения (имплантация ЭКС, радиочастотная абляция, коронарное стентирование и др.).

При анализе комплексной медикаментозной терапии больных с АГ, ИБС, ХСН, ФП, прежде всего, следует подчеркнуть низкую частоту назначения: антикоагулянтов при ФП (4,2%), статинов при сочетании ФП и ИБС (27,0%); диуретиков и бета-адреноблокаторов, ИАПФ и БРА при сочетании ФП и ХСН (40,7% и 40,0%; 50,9% и 21,6%); бета-адреноблокаторов больным с ФП, перенесшим ранее инфаркт миокарда (11 из 26; 42,4%); ИАПФ пациентам с ФП, перенесшим ранее мозговой инсульт (7 из 15; 46,7%). Одной из возможных причин низкой частоты назначения антикоагулянтной терапии больным с ФП является наличие в большинстве случаев сочетания с ИБС, в связи с чем назначение врачами поликлиники аспирина (причем достоверно чаще, чем лицам с ИБС без ФП) необоснованно заменяет назначение антикоагулянта.

Результаты данного исследования о снижении частоты использования льготных лекарственных средств требуют дополнительного анализа. Важно подчеркнуть, что практическое значение частоты и эффективности использования льготных лекарственных средств больными ССЗ в реальной амбулаторно-поликлинической практике в РФ является недостаточно изученной проблемой, в том числе и в рамках регистров.

Важными ожидаемыми результатами продолжающегося исследования РЕКВАЗА являются определение путей оптимизации обследования и лечения у больных с карди-

RF is not thoroughly studied, including studies with-
in registries.

RECVASA is expected to provide important results regarding determination of ways of optimizing examination and treatment of patients with cardiac comorbidity, as well as regarding development of an algorithm of cardiovascular registries organizing with evaluation of diagnostics and treatment quality in ambulatory clinic practice environment.

Conclusion

The RECVASA study results revealed cardiac comorbidity, cardiovascular risk factors underestimation, insufficient frequency of ECG 24-hour monitoring, of heart and BCA ultrasound diagnostics, of coronary angiography and ECG exercise test, of serum lipid profile assaying, of anticoagulants prescription in case of AF, of statins – in case of AF and IHD combination, of ACE inhibitors and ARB – in case of AF and CHF combination, of β -blockers prescription to AF patients with previous MI, low incidence of target BP level achievement in case of AF and HT combination in all 530 AF patients (100%).

Drugs with pleiotropic effects, indicated in different CVD, in particular, ACE inhibitors and ARB play significant role in a combined therapy of AF patients with HT, IHD or CHF. Optimization of privileged-price quality drugs supply is an important potential for medical treatment improvement.

More frequent use of the above listed instrumental and laboratory methods of examination, optimization of medical treatment in accordance with national and international guidelines and timely implementation of high-technology interventional treatment methods is the main reserve for diagnostics and treatment quality improvement in patients with AF and concomitant HT, IHD, CHF and other comorbidities.

Further stages of the ongoing RECVASA study include: estimation of all patients' status 24 and 36 months after enrolling into the registry, evaluation of treatment adherence, sampling studies data analyses with questionnaire survey and additional examination of some patients.

Disclosures. All authors declare no potential conflicts of interest regarding the content of this article.

альной коморбидностью, а также разработка алгоритма создания регистров сердечно-сосудистых заболеваний с оценкой качества диагностики и лечения в условиях амбулаторно-поликлинической практики.

Заключение

Данные исследования РЕКВАЗА позволили выявить у всех 530 больных с ФП (100%) наличие кардиальной коморбидности, недостаточную частоту оценки факторов сердечно-сосудистого риска, проведения суточного мониторинга ЭКГ, ультразвукового исследования сердца и БЦА, коронароангиографии и ПФН, исследования липидного профиля крови, назначения антикоагулянтов при ФП, статинов при сочетании ФП и ИБС, диуретиков, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и БРА при сочетании ФП и ХСН, бета-адреноблокаторов у лиц с ФП и перенесенным ИМ, низкую частоту достижения целевого уровня АД при сочетании ФП и АГ.

Лекарственные препараты с плейотропным действием, показанные при различных ССЗ, в частности ИАПФ и БРА, имеют большое значение в комплексной терапии больных с ФП в сочетании с АГ, ИБС и ХСН. Важным резервом повышения качества медикаментозной терапии является оптимизация работы по обеспечению пациентов качественными льготными лекарственными препаратами.

Повышение соответствия национальным и международным рекомендациям за счет достижения большей частоты использования вышеперечисленных инструментальных и лабораторных методов исследования, оптимизации медикаментозной терапии, а также уточнения показаний и своевременного применения высокотехнологичных интервенционных методов лечения – основной резерв улучшения качества обследования и лечения больных с ФП, включая качество диагностики и лечения сочетающихся с этим диагнозом АГ, ИБС и ХСН, а также сопутствующих заболеваний.

Последующие этапы продолжающегося исследования РЕКВАЗА включают в себя оценку статуса всех больных через 24 и 36 месяцев после включения в регистр, оценку приверженности лечению, анализ данных выборочных исследований с анкетированием и дополнительным обследованием части пациентов.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

References / Литература

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6-e245.
2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, eds. *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington: Oxford University Press and World Bank; 2006.
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 129: published online March 28, 2014.
4. Camm AJ, Kirchhof P, Gregory YH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The task force of the management of patient with atrial fibrillation (2010 Version) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31, 2369-429.
5. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. 2012 RSC/RSSA/RACVS guideline. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Accessed by 06.08.2014. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, АССХ (2012)). Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 06.08.2014).
6. Shalnova SA, Deev AD, Konstantinov VV. Prevalence of atrial fibrillation and its associations with traditional risk factors and coronary heart disease in Russian population. *European Journal for Preventive Cardiology* 2013; 20 suppl 1; P374.
7. Solnechnaya EV, Yurieva SV, Tatarskii BA, et al. Epidemiology of atrial fibrillation. *Human Ecology* 2006; 11: 48-52. Russian (Солнечная Е.В., Юрьева С.В., Татарский Б.А. и др. Эпидемиология фибрилляции предсердий. *Экология человека* 2006; 11: 48-52).
8. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
9. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-53.
10. Gliklich RE. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2010.
11. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology. Basic rules of conduct and a real opportunity. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12 (1); 4-9. Russian (Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2013; 12 (1); 4-9).
12. Boytsov SA, Jakushin SS, Martsevich SYu, et al. Outpatient polyclinic case of cardiovascular diseases in the Ryazan region (RECVAZA): key challenges, the experience of creating and first results. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (1): 4-14. Russian (Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2013; 9(1): 4-14).
13. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J* 2012; 163(1): 13-19.e1.
14. Camm AJ, Breithardt G, Crijns H., et al. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(5):493-501.
15. Alam M1, Bendeali SJ, Shahzad SA, Lakkis N. Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REALISE-AF): results of an international observational registry. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10(3):283-91.
16. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H. et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the Prevention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014 Jan; 16(1):6-14.
17. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al. Variations in etiology and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: The RE-LY AF Registry. *Circulation* 2014; doi:10.1161/circulationaha.113.005451.
18. Christiansen CB, Olesen JB, Gislason G, et al. Cardiovascular and non-cardiovascular hospital admissions associated with atrial fibrillation: a Danish nationwide, retrospective cohort study *BMJ Open* 2013; 3:e001800. doi:10.1136/bmjopen-2012-001800.
19. Meinertz T, Kirch W., Rosin L., et al. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 897-905.
20. Reynolds M.R., Essebag V., Zimetbaum P., Cohen D.J. Healthcare Resource Utilization and Costs Associated with Recurrent Episodes of Atrial fibrillation: The FRACTAL Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18(6): 628-33.
21. Nabauer M., Gerth A., Limbourg T. et al. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423-34.
22. Potpara T, Polovina M.M., Mujovic N.M. Patient preferences at ten years following initial diagnosis of atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Patient Preference and Adherence* 2013; 7 835-42.
23. Lee S.H., Park S-J, Byeon K, et al. Risk Factors between Patients with Lone and Non-Lone Atrial Fibrillation. *J Korean Med Sci* 2013; 28(8): 1174-80.
24. Fostbol E.L., D.N.Holmes, J.P.Piccini et al. Provider speciality and atrial fibrillation treatment strategies in United States community practice: findings from the ORBIT-AF registry. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2:e000110.
25. Martsevich SYu, Navasardyan AR, Kutishenko NP, et al. Learning experience atrial fibrillation on the basis of the PROFILE register. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; (2): 35-9. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П. и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2014; (2): 35-9.
26. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 389-96.
27. Lok NS, Lau CP. Presentation and management of patients admitted with atrial fibrillation: A review of 291 cases in a regional hospital. *Int J Cardiol* 1995; 48: 271-8.
28. Health and demographic indicators of the Russian Federation (2012). Statistical materials. Moscow: Russian Ministry of Health; 2013. Russian (Медико-демографические показатели Российской Федерации (2012). Статистические материалы. М.: Минздрав России; 2013).

Received / Поступила: 06.08.2014

Accepted / Принята в печать: 20.08.2014

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА НАЗНАЧЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ БОЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, НЕ ИМЕЮЩИХ СОЧЕТАННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ, В РАМКАХ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО РЕГИСТРА РЕКВАЗА

А.В. Загребельный¹, С.Ю. Марцевич^{1*}, М.М. Лукьянов¹, Е.А. Правкина²,
А.Н. Воробьев², С.С. Якушин², С.А. Бойцов¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Цель. Оценить качество медикаментозной терапии артериальной гипертензии (АГ) в рамках амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА, обратив особое внимание на соответствие выбора антигипертензивных препаратов (АГП) современным клиническим рекомендациям.

Материал и методы. Из 3690 больных, включенных в регистр, были отобраны 741 с АГ без наличия ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий. Из сопутствующих заболеваний 42 (5,7%) больных имели бронхиальную астму и/или хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), 93 пациента – ожирение, 9 – нарушение толерантности к глюкозе, 84 больных – сахарный диабет. Регистрировали назначение АГП при очередном визите к врачу, количество назначенных АГП, относили АГП к определенному классу. На примере бета-адреноблокаторов (ББ) оценивали адекватность выбора АГП, соответствие этого выбора современным рекомендациям, учет врачами ограничений к назначению АГП.

Результаты. АГП были назначены 641 больному, а у 13,5% больных АГП не назначались. Ингибиторы АПФ получали 49,7% больных, диуретики – 38,5%, ББ – 32,5%. ББ были назначены трети больных с сахарным диабетом и ожирением. ББ получала четверть больных ХОБЛ и чуть меньше трети больных бронхиальной астмой. Из 29 больных с сахарным диабетом и 32 с ожирением получали ББ в сочетании с тиазидными или тиазидоподобными диуретиками – 12 (41,4%) и 13 (40,6%), соответственно.

Заключение. Врачи не всегда делают выбор АГП в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Соответствие выбора АГП современным рекомендациям должно быть одним из элементов оценки качества лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, регистр, оценка качества лечения, выбор антигипертензивного препарата.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):378–383

Quality assessment of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension without concomitant cardiovascular diseases as a part of outpatient RECVASA register

A.V. Zagrebelskiy¹, S.Yu. Martsevich^{1*}, M.M. Loukianov¹, E.A. Pravkina², A.N. Vorobyev², S.S. Yakushin², S.A. Boytsov¹

¹ State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov. Visokovoltynaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

Aim. To assess the quality of arterial hypertension (HT) pharmacotherapy within the outpatient register RECVASA, emphasizing whether the choice of antihypertensive drugs (AHD) is in line with current clinical guidelines.

Material and methods. Patients with HT without ischemic heart disease, chronic heart failure and atrial fibrillation (n=741) were selected from all patients (n=3690) included into the register. Among concomitant diseases were revealed the following: bronchial asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – in 42 (5.7%) patients; obesity – in 93 patients, impaired glucose tolerance – in 9 patients, and diabetes mellitus – 84 patients. Prescription of AHD, their number and class were recorded at every next visit to doctor. Accuracy of AHD choice, compliance with current clinical guidelines, and other considerations were assessed through the example of beta-blockers (BBs).

Results. AHD were prescribed to 641 patients, and in 13.5% of patients did not receive any AHD. 49.7% of patients received ACE inhibitors, 38.5% – diuretics, 32.5% – BBs. BBs were prescribed to the third part of patients with diabetes and obesity. Furthermore a quarter patients with COPD and the third part of patients with bronchial asthma received BBs. BBs in combination with thiazide diuretics were prescribed to 12 (41.4%) patients with diabetes mellitus and to 13 (40.6%) patients with obesity.

Conclusion. Doctors do not always make AHD choice according to current clinical guidelines. Compliance of AHD choice with current clinical guidelines should be an element of treatment quality assessment.

Key words: arterial hypertension, register, treatment quality assessment, choice of antihypertensive drugs.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):378–383

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smartsevich@gnicpm.ru

Сведения об авторах:

Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела

Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦ ПМ

Правкина Екатерина Алексеевна – аспирант кафедры госпитальной терапии РязГМУ

Воробьев Александр Николаевич – к.м.н., ассистент той же кафедры

Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦ ПМ, директор ГНИЦПМ

Хорошо известно, что адекватное лечение артериальной гипертензии (АГ) с помощью антигипертензивных препаратов (АГП) способствует не только снижению артериального давления (АД), но и существенному улучшению прогноза жизни больных [1]. В настоящее время для лечения АГ существует пять основных классов АГП, каждый из которых представлен несколькими препаратами. Современные клинические рекомендации (КР), как правило, считают главным условием успешного лечения АГ стойкое поддержание так называемых целевых цифр АД, при этом выбор конкретного препарата для лечения АГ достаточно строго регламентируется наличием дополнительных показаний и проти-

вопоказаний к назначению того или иного класса АГП [1, 2].

К сожалению, реально получаемое лечение АГ нередко достаточно сильно отличается от того, которое излагается в КР [3, 4, 5], соответственно при этом трудно ожидать, что оно даст желаемый эффект в отношении улучшения исхода болезни. Поэтому оценка качества терапии АГ, ее соответствия современным КР представляет большой практический интерес, а разработка подходов к такой оценке имеет высокую научную значимость. Наиболее доступным объективным способом изучения терапии, получаемой больными, являются медицинские регистры, которые могут предоставить достаточно подробный набор информации о реально получаемой больными терапии. До сих пор, однако, оценку качества получаемой терапии в рамках регистров проводят главным образом по средним данным, фиксируя, как правило, долю больных, получающих тот или иной препарат (или группу препаратов), представляющий интерес для исследователя.

С нашей точки зрения, регистры в принципе позволяют проводить более детальную оценку качества терапии, выявлять степень ее соответствия современным КР [6, 7]. Однако до настоящего времени в нашей стране не разработано строгих принципов такой оценки. Целью настоящей работы было оценить качество медикаментозной терапии больных АГ без сочетания с другими ССЗ на примере назначения бета-адреноблокаторов (ББ) в рамках амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА по индивидуальным данным, обратив особое внимание на адекватность выбора АГП с позиции современных КР.

Материал и методы

Регистр РЕКВАЗА является амбулаторно-поликлиническим регистром кардиологических больных, который проводится в г. Рязани. В настоящий момент в регистр включено 3690 пациентов в возрасте 18 лет и старше, при условии постоянного проживания на территории г. Рязань или Рязанской области. Обязательным условием включения в регистр является указание в амбулаторной карте наличие основных сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), фибрилляции предсердий (ФП), хронической сердечной недостаточности (ХСН) (как одного из них, так и различных сочетаний). Подробно протокол регистра РЕКВАЗА описан ранее [8].

Для решения поставленной цели исследования из 3690 больных, включенных в регистр РЕКВАЗА, были отобраны амбулаторные карты 741 пациента с АГ без сочетания с другими ССЗ (ИБС, ХСН и ФП), что позволило исключить влияние препаратов, применяемых для лечения других видов сердечно-сосудистой патологии на процесс контроля АД.

У 741 больного было проанализировано наличие сопутствующих заболеваний, которые, согласно современным КР, могли ограничивать применение тех или иных групп АГП.

Все данные о назначениях лекарственных препаратов брались из амбулаторных карт. Первоначально мы оценили, назначались ли вообще АГП во время очередного визита к участковому терапевту или кардиологу по любому поводу. Затем оценивали количество АГП, назначенных каждому больному, и распределили их по классам. Поскольку ББ являются группой АГП, имеющих достаточно большой спектр ограничений к применению, диктуемый в основном наличием сопутствующих заболеваний, особое внимание было уделено именно этой группе препаратов. На примере ББ оценивали адекватность выбора АГП, соответствие этого выбора современным КР. Кроме того, оценивали учет врачами ограничений к назначению конкретных АГП, изложенных в нормативных документах, регламентирующих применение АГП. Такими документами были официально утвержденные Минздравом РФ инструкции по применению каждого конкретного препарата (<http://www.grls.rosminzdrav.ru/>), а также Федеральное руководство по использованию лекарственных средств [9].

Полученные результаты были обработаны с помощью стандартных методов описательной статистики.

Результаты

В табл. 1 приведена общая характеристика вошедшей в исследование группы больных с АГ без сочетания с другими ССЗ. Из таблицы следует, что у большинства (84,5%) регистрировалась АГ 2-й или 3-й степени, т.е. были показания к достаточно интенсивной терапии АГП. У 14,4% больных не указывалась степень АГ. В табл. 2 приведены сопутствующие заболевания у этих же больных. Из нее следует, что немалая часть (примерно 30%) больных изначально имели те или иные ограничения (или даже противопоказания) к назначению ББ, в первую очередь ожирение, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет. Более 5% больных имели признаки бронхолегочных заболеваний [хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) или бронхиальную астму (БА), либо их сочетание (выявлено у 2 больных)].

На рис. 1 представлены данные о количестве назначенных АГП 641 больному с АГ без сочетания с другими ССЗ. 13,5% больным АГП вообще не были назначены, хотя только 4 (4%) больных из этой группы имели АГ 1 степени; 39% имели 2 степень АГ и 32% – 3 степень АГ (у 25% больных степень не указывалась). Одновременно были назначены два и более АГП 56,1% больным. На рис. 2 представлена частота назначения основных классов АГП. Видно, что почти по-

Таблица 1. Общая характеристика включенных в исследование 741 больного АГ без сочетания с ИБС, ХСН, ФП

Параметр		Женщины	Мужчины	Всего
Всего, n (%)		523 (70,6)	218 (29,4)	741 (100,0)
Средний возраст, лет		57,4±11,8	54,2±14,5	56,5±12,7
Степень АГ, n (% от 741)	Нет данных	73 (9,8)	34 (4,6)	107 (14,4)
	1	4 (0,54)	4 (0,54)	8 (1,08)
	2	225 (30,4)	99 (13,4)	324 (43,8)
	3	221 (29,8)	81 (10,9)	302 (40,7)

Таблица 2. Частота наличия различных ограничений (противопоказаний) к назначению ББ больным АГ без сочетания с другими ССЗ

Ограничение/противопоказание к назначению ББ	Число больных, n (%)
Ожирение	93 (12,6)
Нарушение толерантности к глюкозе	9 (1,2)
Сахарный диабет	84 (11,3)
ХОБЛ	16 (2,2)
Бронхиальная астма	26 (3,5)
ББ – бета-адреноблокатор; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких	

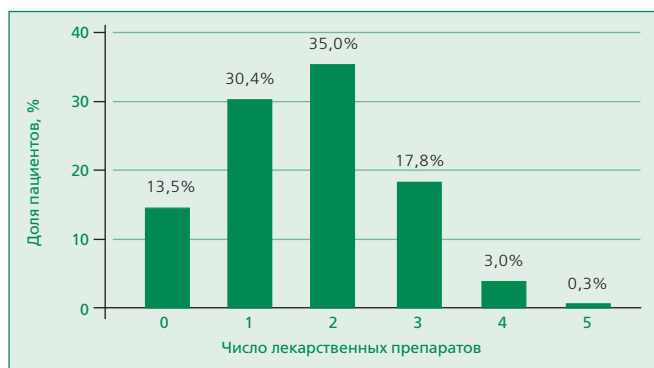


Рисунок 1. Доля больных (в %) АГ без ИБС, ХСН и ФП, принимающих различное число АГП



Рисунок 2. Частота назначения различных групп АГП больным АГ без сочетания с другими ССЗ
1 – бета-адреноблокаторы; 2 – ингибиторы АПФ; 3 – антагонисты кальция; 4 – блокаторы рецепторов ангиотензина II; 5 – препараты центрального действия; 6 – диуретики; 7 – антагонисты рецепторов к альдостерону

ловине больных назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Второе место по частоте назначения заняли диуретики, третье место – ББ. Причем отмечено, что 8 пациентов принимали по 2 препарата из группы ИАПФ, и 2 пациента принимали по 2 препарата из группы диуретиков.

Как следует из табл. 3, ББ были назначены примерно трети больных с сахарным диабетом, нарушением толерантности к глюкозе и с ожирением. ББ получала четверть больных, страдавших ХОБЛ и немногим менее трети больных, страдавших БА (30,8%). Дополнительный анализ, касающийся комбинации ББ с другими АГП, в первую очередь с диуретиками, показал, что из 29 больных с сахарным диабетом, получавшими ББ, 12 одновременно получали тиазидные или тиазидоподобные диуретики (41,4%). Из 32 больных с ожирением, получавших ББ, тиазидные или тиазидоподобные диуретики одновременно были назначены 13 (40,6%).

Анализ частоты назначения конкретных препаратов из группы ББ всем больным с АГ без сочетания с другими ССЗ показал следующее: более чем 3/4 больных были назначены различные препараты бисопролола (76,7%), а 16,5% больных были назначены препараты метопролола тартрата. Частота использования остальных ББ была невысокой и не превышала 1,7% (рис. 3).

Больным с БА в большинстве случаев назначали бисопролол (87,5%), реже – небиволол (12,5%) (табл. 3). У больных с ХОБЛ выбор ББ был более разнообразным. Что касается больных с сахарным диабетом, нарушением толерантности к глюкозе и ожирением, то частота использования различных ББ у них примерно соответствовала таковой у всей группы больных с АГ без сочетания с другими ССЗ. Обращает внимание крайне редкое использование карведилола (всего у 4 из 186 больных с сахарным диабетом, нарушением толерантности к глюкозе или ожирением, т.е. в 2,2% случаев).

Обсуждение

Настоящее исследование, выполненное в рамках амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА, показало, что участковые терапевты и кардиологи в целом активно лечат больных с АГ без сочетания с дру-

Таблица 3. Назначение бета-адреноблокаторов при наличии различных ограничений/противопоказаний у больных АГ без сочетания с другими ССЗ

Ограничение/противопоказание	Всего	Карведилол	Небиволол	Бисопролол	Другие ББ
	n (% от количества больных)	n (% от назначенных ББ)			
Сахарный диабет (n=84)	29 (34,5)	2 (6,9)	0 (0,0)	24 (82,8)	3 (10,3)
НТГ в диагнозе (n=9)	3 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Ожирение (n=93)	32 (34,4)	2 (6,25)	2 (6,25)	21 (65,6)	7 (21,9)
ХОБЛ (n=16)	4 (25)	0 (0)	1 (25)	2 (50)	1 (25)
Бронхиальная астма (n=26)	8 (30,8)	0 (0)	1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0)

ББ – бета-адреноблокатор; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

гими ССЗ, причем в большинстве случаев использовалась комбинированная терапия. Тем не менее, 13,5% больных АГП вообще не были назначены, причем это касалось не только больных с АГ 1-й степени, но и больных с достаточно тяжелым течением АГ.

Современная доказательная медицина располагает обширной информацией, позволяющей объективизировать процесс выбора препарата, предлагая алгоритмы назначения максимально эффективного и максимально безопасного препарата в каждой конкретной ситуации. Эти алгоритмы отражены в КР. Применительно к АГ уже много лет, согласно КР Европейского общества кардиологов [1], Национальным российским рекомендациям [2] процесс выбора строится на учете дополнительных показаний и противопоказаний к назначению каждого конкретного класса АГП. Следовательно, оценка правильности выбора лекарства и соответствия этого выбора современным КР, наряду с другими показателями (например, степенью контроля АД), может служить одним из критериев оценки качества назначенной терапии.

В настоящей работе адекватность выбора антигипертензивных средств мы изучили на примере ББ, препаратов, имеющих достаточно узкий спектр показаний при АГ без сочетания с другими ССЗ, и достаточно

широкий спектр ограничений и противопоказаний. Для проведения такого анализа мы исключили всех больных с наличием других сердечно-сосудистых заболеваний – ИБС, ХСН и ФП, для которых ББ могут быть препаратами выбора. В изученной же нами подгруппе у больных фактически не было дополнительных показаний к назначению ББ, и они в принципе не должны были играть доминирующей роли в процессе выбора АГП. Хотя ББ и не были лидерами по частоте назначений, они использовались у 32,5% больных, уверенно заняв в общей структуре назначений 3-е место, пропустив вперед ИАПФ и диуретики. Это, безусловно, свидетельствует об избыточной частоте назначения этой группы препаратов. Скорее всего, это можно объяснить инертностью врачей в отношении получения новых знаний: известно, что ББ занимали ведущее место в лечении АГ 15-20 лет назад.

Более важным, однако, представляется другой факт: ББ активно назначались там, где они не должны были назначаться, поскольку не только отсутствовали дополнительные показания к их назначению, но и имелись факторы, ограничивающие применение этой группы препаратов. Так, почти треть больных, страдавших БА, которая, как известно, рассматривается как абсолютное противопоказание к назначению любых ББ [1, 2, 9], не

смотря на это, получала их. Примерно такая же ситуация наблюдалась с больными с ожирением или сахарным диабетом. Хотя последние заболевания рассматриваются, как правило, как относительные противопоказания к применению ББ, трудно понять, в чем врачам виделась необходимость назначения именно этой группы препаратов, так как в рассматриваемой группе больных не было лиц с дополнительными показаниями именно к назначению ББ.

Наконец, весьма интересно, как делали врачи выбор препарата внутри группы ББ. Как уже отмечалось, наиболее часто назначаемым ББ был бисопролол, именно его получали большинство больных с брон-

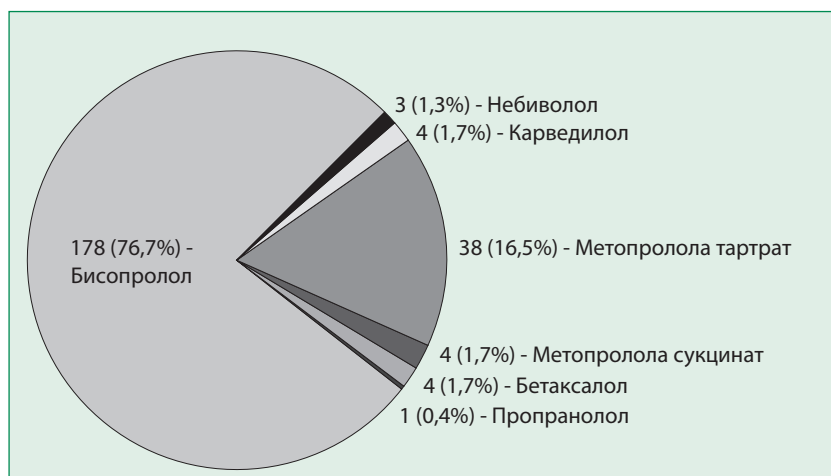


Рисунок 3. Препараты из группы бета-адреноблокаторов, назначенные больным АГ без сочетания с другими ССЗ

химальной астмой. Бисопролол является одним из наиболее селективных ББ, поэтому в данном случае тактику врача можно понять (но ни в коем случае не одобрить). Что касается ожирения, нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета, то бисопролол доминировал и здесь, хотя строгих доказательств его метаболической нейтральности не существует, КР при необходимости назначения ББ больным АГ отдадут однозначное предпочтение только двум препаратам – карведилолу и небивололу [1]. В отечественном исследовании КАБРИОЛЕТ было четко продемонстрировано, что бисопролол не является полностью метаболически нейтральным и существенно уступает в этом отношении карведилолу [10]. Однако этот ББ, отмеченный в КР как метаболически нейтральный [1, 2], практически не использовались врачами. Этот факт, по-видимому, четко отражает плохое знание врачами КР, так как в них четко прописана опасность назначения ББ таким больным.

Широкое применение ББ у больных с метаболическим синдромом и отдельными его компонентами (в первую очередь, с ожирением) никак не может приветствоваться, так как четко доказано, что эта группа препаратов существенно повышает в этом случае риск развития сахарного диабета [11, 12]. То же самое касается и уже развившегося сахарного диабета, когда ББ могут существенно ухудшить имеющиеся метаболические нарушения [13]. Применение ББ в таких случаях совместно с тиазидными диуретиками еще более усугубляет метаболические нарушения и рассматривается как нерациональная комбинация у таких больных [1, 2, 14, 15]. По нашим же данным, около трети больных ожирением и сахарным диабетом, получавших ББ, одновременно назначались и тиазидные или тиазидоподобные диуретики.

Справедливости ради надо отметить, что эти ограничения на применение ББ официально пока еще не зафиксированы в нормативных документах: ни официально утвержденные Минздравом РФ инструк-

ции по применению ББ, ни Федеральное руководство РФ по применению лекарственных препаратов [9] пока еще не содержат каких-либо ограничений на использование ББ при метаболическом синдроме, правда, существенно лимитируя их применение при сахарном диабете.

Нельзя не отметить, что аналогичные противоречия существуют и в других странах: так, последние американские КР по лечению АГ (JNC 8 [16]), учитывая многократные призывы американских ученых [17], вообще не рекомендуют использовать ББ в качестве первоначальной терапии АГ, тем более у больных с СД. Однако в утвержденных FDA инструкциях АГ фигурирует как показание практически для всех разрешенных в США ББ, при этом ни о каких существенных ограничениях для больных с метаболическим синдромом не упоминается (<http://google2.fda.gov>).

Заключение

Таким образом, по данным регистра РЕКВАЗА, практические врачи активно назначают АГП при АГ без сочетания с другими ССЗ, отдавая предпочтение в большинстве случаев комбинированной терапии. Однако выбор препарата часто делается нерационально и далеко не всегда соответствует современным КР. Частое назначение ББ больным, у которых отсутствуют дополнительные показания к назначению этой группы препаратов, а также назначение ББ больным, имеющим ограничения (а иногда и противопоказания) на их применение, диктуют необходимость активного обучения практических врачей современным КР. Соответствие же выбора АГП современным КР должно быть одним из элементов оценки качества лечения.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов применительно к теме данной статьи.

Литература

1. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Blood Press 2014;23(1):3-16.
2. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (4th revision) . Sistemye Gypertensii 2010 (3): 5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 5-26).
3. Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Sklizova LA, et al. Notions of hypertension in the elderly, and clinical practice in Russia (Result 1 etapa Russian scientific-practical program ARGUS). Cardiology 2001; (11): 14-20. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Склизова Л.А., и соавт. Представления об артериальной гипертензии у пожилых и реальная клиническая практика в России (Результат 1 этапа российской научно-практической программы АРГУС). Кардиология 2001; (11): 14-20).
4. Belenkov YN, Mareev VY. How do we treat patients with cardiovascular disease in clinical practice. Therapeutic Archive 2003; 75 (8): 5-11. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы лечим больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике. Терапевтический Архив 2003; 75(8):5-11).
5. Oganisjan NS, Dmitrieva NA, Kochetkov AM, Martsevich SYu. Peculiarities of diagnostics and secondary prevention of arterial hypertension in a survey of physicians. Ration Pharmacother Cardiol 2006, (2): 37-42. Russian (Оганисян Н.С., Дмитриева Н.А., Кочетков А.М., Марцевич С.Ю. Особенности диагностики и вторичной профилактики артериальной гипертензии по результатам опроса врачей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2006;(2):37-42).
6. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP et al. Registers in cardiology. Basic rules of conduct and a real opportunity. Cardiovascular Therapy and Prevention 2013; 12: 4-9. Russian (Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2013; 12: 4-9).
7. Martsevich SYu, Drozdova LY, Kutishenko NP, Ginsburg ML. Registers as a way to study the effectiveness and safety of drugs. Clinician 2012; 3-4: 4-9. Russian (Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Клиницист 2012; 3-4: 4-9).
8. Boytsov SA, Jakushin SS, Martsevich SYu et al. Outpatient polyclinic case of cardiovascular diseases in the Ryazan region (RECVASA): key challenges, the experience of creating and first results. Ration Pharmacother Cardiol 2013; (9): 4-14. Russian (Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013; (9): 4-14).
9. Federal guidance on the use of medicines. Issue XV. Moscow: EHO; 2014: 126-32. Russian (Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Выпуск XV. М.: ЭХО; 2014: 126-32).
10. Martsevich SY, Tolpygina SN, Working Group of the KABRIOLET study. Comparison of the effect of long-term therapy based on carvedilol and bisoprolol on metabolic parameters in patients with arterial hypertension and overweight or obese. Results of a randomized open parallel study GIG step (part 1). Ration Pharmacother Cardiol 2012; 8 (3): 488-99. Russian (Марцевич С.Ю., С.Н. Толпыгина, Рабочая группа исследования КАБРИОЛЕТ. Сравнение влияния длительной терапии, основанной на карведилоле или бисопрололе, на метаболические параметры у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением. Результаты рандомизированного открытого параллельного ступенчатого исследования КАБРИОЛЕТ (часть 1). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012;8(3): 488-99).
11. Carella A.M., Antonucci G., Conte M., et al. Antihypertensive Treatment with Beta-Blockers in the Metabolic Syndrome: A Review. Current Diabetes Reviews 2010; 6: 215-21.
12. Padwal R., Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2004; 27: 247-55.
13. De Caterina A. R., Leone A.M. Why β -Blockers Should Not Be Used as First Choice in Uncomplicated Hypertension. Am J Cardiol 2010;105:1433-8.
14. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007;369:201-7.
15. Van Zwieten P.A. An overview of the pharmacodynamic properties and therapeutic potential of combined alpha- and beta-adrenoceptor antagonists. Dugs 1993; 45: 509-17.
16. Messerli F, Bell D., Fonseca V. et al. Body weight changes with β -blocker use: results from GEMINI. Am J Med 2007; 120: 610-5.
17. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311(5):507-520.

Поступила: 08.08.2014

Принята в печать: 28.08.2014

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНАЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Е.И. Тарловская, Ю.А. Баландина*, Н.С. Максимчук-Колобова

Кировская государственная медицинская академия. 610027, Киров, ул. К. Маркса, 112

Цель. Фармакоэкономический анализ двух комбинаций препаратов, в состав которых входят ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – эналаприл и диуретик.

Материал и методы. В исследование включены 56 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 2 степени тяжести в сочетании с сахарным диабетом 2 типа без клинически явной ишемической болезни сердца. Изучали динамику артериального давления (АД), проводили расчет соотношения затраты/эффективность.

Результаты. В группе А (фиксированная оригинальная комбинация эналаприла/гидрохлоротиазида) 61% пациентов достигли целевого АД на начальной дозе препаратов, а еще 39% – на удвоенной дозе. В группе В (нефиксированная комбинация дженерических эналаприла/индапамида) 60% пациентов достигли целевого АД на начальной дозе препаратов, а еще 33% – на удвоенной дозе ИАПФ, и 7% – с дополнительным назначением амлодипина. В группе А снижение систолического АД (САД) к 12-й нед составило $45,82 \pm 1,23$ мм рт.ст. против $40,0 \pm 0,81$ в группе В; снижение диастолического АД (ДАД) к 12-й нед составило $22,47 \pm 1,05$ мм рт.ст. и $18,76 \pm 0,70$, соответственно.

Затраты на достижение целевого АД у одного пациента за первый месяц терапии составили 298,62 руб в группе А, 299,50 руб - в группе В; к 12-й нед - 629,45 и 631,22 руб, соответственно. У одного больного стоимость снижения САД и ДАД на 1 мм рт.ст. за 12 нед терапии составила, соответственно, 13 и 27 руб. в группе А, 16 и 34 руб. – в группе В.

Заключение. Оригинальная фиксированная комбинация (эналаприл+гидрохлоротиазид) оказалась более эффективной и экономически более выгодной при лечении пациентов с АГ в сравнении с нефиксированной комбинацией дженерических препаратов (эналаприл+индапамид).

Ключевые слова: комбинированная антигипертензивная терапия, фармакоэкономический анализ, дженерики.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):384–390

Pharmacoeconomic analysis of antihypertensive drug combinations use

E.I. Tarlovskaya, Y.A. Balandina*, N.S. Maximchuk-Kolobova

Kirov State Medical Academy. Karla Marksa ul. 112, Kirov, 610027 Russia

Aim. To pursue pharmacoeconomic analysis of two drug combinations of ACE inhibitor (enalapril) and diuretic.

Material and methods. Patients with arterial hypertension degree 2 and diabetes mellitus type 2 without ischemic heart disease ($n=56$) were included into the study. Blood pressure (BP) dynamics and cost/effectiveness ratio were evaluated.

Results. In group A (fixed combination of original enalapril/hydrochlorothiazide) 61% of patients achieved target BP level with initial dose, and the rest 39% of patients – with double dose. In group B (non-fixed combination of generic enalapril/indapamide) 60% of patients achieved the target BP with initial dose of drugs, 33% - with double dose of ACE inhibitor, and 7% - with additional amlodipine administration. In patients of group A systolic BP (SBP) reduction was 45.82 ± 1.23 mm Hg by the 12th week vs. 40.0 ± 0.81 mm Hg in patients of group B; diastolic BP (DBP) reduction was 22.47 ± 1.05 mm Hg and 18.76 ± 0.70 mm Hg, respectively, by the 12th week of treatment.

In the first month of treatment costs of target BP achievement was 298.62 rubles per patient in group A, and 299.50 rubles – in group B; by the 12th week of treatment – 629.45 and 631.22 rubles, respectively. Costs of SBP and DBP reduction by 1 mm Hg during 12 weeks of therapy were 13 and 27 rubles per patient, respectively, in group A, and 16 and 34 rubles per patient, respectively, in group B.

Conclusion. The original fixed combination (enalapril+hydrochlorothiazide) proved to be more clinically effective and more cost effective in the treatment of hypertensive patients in comparison with the non-fixed combination of generic drugs (enalapril+indapamide).

Key words: combined antihypertensive therapy, pharmacoeconomic analysis, generics.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):384–390

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 650397@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из важнейших медико-социальных проблем современности. По оценкам экспертов в 2008 г. от ССЗ погибло 17,3 млн. человек, и по прогнозам к 2030 г. эта цифра может достичь 23,6 млн. [1]. В основе первичной и вторичной профилактики ССЗ лежат мероприятия, направленные на коррекцию основных факторов риска ССЗ: низкой физической активности, ожирения, липидных нарушений, повышенного АД, курения. Чем больше риск ССЗ, тем более агрессивной, радикальной и безотлагательной должна быть тактика ведения таких пациентов. Повышенное артериальное давление (АД) является основным фактором риска развития

ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического и геморрагического инсульта [2]. В крупнейшем на сегодняшний день мета-анализе рандомизированных клинических исследований по лечению пациентов с артериальной гипертензией (АГ) убедительно показано, что снижение систолического АД на 10 мм рт.ст. и диастолического АД на 5 мм рт.ст. с помощью любого класса антигипертензивных препаратов снижает риск фатальных и нефатальных коронарных событий примерно на четверть, и инсульта – примерно на треть, независимо от наличия или отсутствия сердечно-сосудистого заболевания и исходного уровня АД [3]. Зачастую, чтобы достичь целевых цифр АД, необходимо использовать комбинированную антигипертензивную терапию [4].

Нередко при проведении фармакотерапии врачу приходится решать проблему выбора препарата, основываясь не только на данных о его клинической эффективности, но и исходя из его реальной стоимости [5–7]. Чтобы оптимизировать как эффективность про-

Сведения об авторах:

Тарловская Екатерина Иосифовна – д.м.н. профессор кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА

Баландина Юлиана Алексеевна – к.м.н., ассистент кафедры сестринского дела Кировской ГМА

Максимчук-Колобова Надежда Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА

водимой терапии, так и ее стоимость, необходимо проведение фармакоэкономических исследований [8], которые востребованы в США, Канаде, Великобритании, Австралии, Франции, Нидерландах. Фармакоэкономический анализ приобретает особое значение в связи с проблемами лечения широко распространенных заболеваний, приводящих к инвалидности, утрате трудоспособности, увеличению расходов на медицинские-социальные мероприятия [9].

В России работы по изучению клинико-экономической эффективности препаратов немногочисленны. Данные о клинической эффективности и безопасности различных комбинаций антигипертензивных препаратов в реальных условиях противоречивы и требуют уточнения, не говоря уже об экономической целесообразности терапии. С позиции пациента, врача, а также здравоохранения в целом важно сделать выбор в пользу медицинского вмешательства, оптимального с точки зрения фармакоэкономики.

Целью исследования явилось проведение сравнительного фармакоэкономического анализа двух комбинаций препаратов, в состав которых входят ингибитор ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) – эналаприл и диуретик.

Материал и методы

С целью сравнения клинико-экономической эффективности антигипертензивной терапии комбинациями препаратов проведено проспективное открытое рандомизированное краткосрочное сравнительное клиническое исследование.

В исследование включены 56 пациентов с АГ 2 степени тяжести в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа без клинически явной ИБС. Возраст пациентов – от 35 до 75 лет (средний возраст $55,75 \pm 0,79$ лет), из них 17 (30,36%) мужчин и 39 (69,64%) женщин.

Критерии включения в исследование: АГ 2 степени повышения давления; отсутствие терапии или анамнез неэффективной нерегулярной предшествующей монотерапии АГ; дислипидемия; СД 2 типа; подписание информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: непереносимость ИАПФ; артериальная гипертония с АД $>180/110$ мм рт.ст., артериальная гипотония с АД $<120/80$ мм рт.ст.; креатинин сыворотки >220 мкмоль/л; увеличение активности печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) более 3 верхних границ нормы; $K^+ < 3,5$ ммоль/л или $>5,5$ ммоль/л; подагра; ХСН III-IVФК по NYHA; ИБС: стенокардия напряжения, острый коронарный синдром; желудочковые нарушения ритма высоких градаций ($>IV$ градации по Lown-Wolff); острые сердечно-сосудистые события менее чем за 3 мес до включения в протокол (инфаркт миокарда,

инсульт, ангиопластика, коронарное шунтирование); гликированный гемоглобин ($HbA_{1c} \%$) $>10\%$; хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма в фазе обострения, некомпенсированные гипо- и/или гипертиреозидные состояния; беременность и лактация; наличие других заболеваний, способных повлиять на продолжительность жизни пациента; неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

При включении пациентов в исследование выполнялось подробное клиническое обследование, осуществлялся опрос, сбор жалоб и анамнеза. Физикальное обследование проводилось в соответствии с общепринятой методикой.

Участники исследования были рандомизированы в группы А и В с помощью таблицы случайных чисел, что определило численное неравенство по группам.

До включения в исследование пациенты не получали антигипертензивную терапию или принимали препараты эпизодически, при плохом самочувствии. Следовательно, между визитами 0 и 1 отмена антигипертензивной терапии не потребовалась.

Исходно пациентам группы А ($n=26$) назначалась фиксированная оригинальная комбинация эналаприла 10 мг и гидрохлоротиазида 6,25 мг (Ко-ренитек, Merck Sharp & Dohme, Нидерланды), пациентам группы В ($n=30$) – нефиксированная комбинация дженерических эналаприла 10 мг (Эналаприл, Немофарм, Сербия) и индапамида 2,5 мг (Индапамид, Немофарм, Сербия). Помимо клинических показаний выбор обусловлен доступностью препаратов для пациентов: наличие в аптеках города и умеренная стоимость. Длительность наблюдения составила 12 нед. Всего осуществлялось 4 визита пациентов: отбор и включение в исследование (визиты 0 и 1), контрольные визиты на 4 (визит 2) и 8 (визит 3) нед терапии с возможностью титрования доз применяемых препаратов; подробное обследование на 12 нед (визит 4). Целевым уровнем считали АД $<130/80$ мм рт.ст. [10].

Пациенты вели дневник самоконтроля АД, офисное АД контролировали через 4 нед с возможным увеличением при необходимости дозы препаратов (для группы А – 20 мг эналаприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида, для группы В – 20 мг эналаприла). К 8-й нед наблюдения при недостижении целевого уровня для дальнейшего лечения добавлялся амлодипин 5 мг (Норваск, Pfizer в группе А или Тенокс, KRKA в группе В). На каждом визите измерялось АД посредством традиционной методики определения тонов Короткова с помощью стетофонендоскопа и сфигмоманометра.

Сопроводительная терапия была сопоставима во всех группах и проводилась согласно клиническим рекомендациям. Все пациенты группы А получали оригинальный симвастатин (Зокор, Merck Sharp & Dohme, Ни-

дерланды), пациенты группы В – дженерический сим-
вастатин (Симвастатин, Немофарм, Сербия). Лечение СД
2 типа осуществлялось эндокринологом.

Липидный спектр, активность ферментов печени,
креатинфосфокиназы контролировали с интервалом в
4 нед, гликозилированный гемоглобин и концентрацию
калия – 1 раз в 4 мес. Кровь забиралась утром натощак
в вакуумную систему для забора венозной крови. Ис-
следования проводились на автоматическом анали-
заторе Vitalit 1000 с определением уровней общего хо-
лестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) энзиматиче-
ским колориметрическим методом, холестерина ли-
попротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – оса-
ждением и энзиматическим методом, холестерина ли-
попротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – прямым
методом, показателей АСТ, АЛТ, КФК – кинетическим
методом, концентрации гликозилированного гемо-
глобина – иммунотурбидиметрическим методом, ка-
лия – турбидиметрическим методом без депротеини-
зации.

Для фармакоэкономического анализа применялся
метод затраты/эффективность.

Соотношение затраты/эффективность рассчитыва-
лось по формуле: $CER = DC / Ef$, где: CER – соотношение
затрат и эффективности (затраты, приходящиеся на еди-
ницу эффективности); DC – прямые затраты (direct costs);
Ef – эффективность лечения (effectiveness).

В процессе работы проводился статистический ана-
лиз полученных результатов. Статистическая обработ-
ка данных осуществлялась с помощью пакета при-
кладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.).

Если показатели имели нормальное распределение,
применяли методы параметрической статистики. Рас-
считывались среднее арифметическое значение (М) и
средняя ошибка среднего арифметического ($\pm m$). Для
оценки статистической значимости межгрупповых раз-
личий количественных показателей, подчиняющихся
нормальному закону распределения, использовали
критерий Стьюдента. Для оценки показателей в дина-
мике, применяли парный критерий Стьюдента. Для
сравнения качественных данных применяли крите-
рий χ^2 ; если допущения не выполнялись, использовали
точный критерий Фишера. За критический уровень
значимости принят 0,05.

Результаты

Пациенты двух групп были сопоставимы по исход-
ным данным (табл. 1).

К концу наблюдения из исследования выбыло 3 че-
ловека (5%). Из них 2 пациента прекратили сотрудни-
чество по причине невозможности соблюдения прото-
кола исследования, 1 испытуемый сменил место жи-
тельства. Эффективность оценивалась в отношении па-
циентов, завершивших исследование согласно протоколу.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, вклю-
ченных в исследование (n=56)

Признак	Группа А (n=26)	Группа В (n=30)
Возраст, лет	56,0 $\pm$ 1,36	55,46 $\pm$ 0,9
Индекс массы тела, кг/см ²	33,2 $\pm$ 1,0	33,74 $\pm$ 0,71
Систолическое АД, мм рт.ст.	165,0 $\pm$ 0,87	165,0 $\pm$ 0,81
Диастолическое АД, мм рт.ст.	94,42 $\pm$ 0,69	95,16 $\pm$ 0,73
Гликированный гемоглобин (HbA1c), %	8,61 $\pm$ 0,31	8,58 $\pm$ 0,38
Общий холестерин, ммоль/л	5,63 $\pm$ 0,17	5,96 $\pm$ 0,17
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,51 $\pm$ 0,14	3,6 $\pm$ 0,13
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,14 $\pm$ 0,05	1,21 $\pm$ 0,04
Триглицериды, ммоль/л	1,99 $\pm$ 0,17	2,38 $\pm$ 0,16
АЛТ, МЕ/л	26,63 $\pm$ 1,49	32,31 $\pm$ 2,1
АСТ, МЕ/л	29,26 $\pm$ 1,28	28,53 $\pm$ 1,89
Калий, мэкв/л	4,41 $\pm$ 0,08	4,48 $\pm$ 0,08
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	71,48 $\pm$ 2,9	69,95 $\pm$ 2,38
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плот- ности; АЛТ – аланиновая трансаминаза; АСТ – аспарагиновая трансаминаза Данные представлены в виде М $\pm$ m		

К 12-й нед лечения все пациенты достигли целевого
уровня АД. В группе А 14 из 23 пациентов (61%) до-
стигли целевого АД на начальной дозе препаратов, а 9
(39%) – на удвоенной. Назначение амлодипина па-
циентам данной группы не потребовалось. В группе В
18 из 30 пациентов (60%) достигли целевого уровня
АД на начальной дозе препаратов, 10 (33%) – на удво-
енной дозе ингибитора АПФ, а 2 (7%) – с дополни-
тельным назначением амлодипина.

Несмотря на дополнительное назначение препара-
тов в группе В статистически значимого отличия по ко-
личеству дополнительных титраций между группами не
было ($p > 0,05$).

В группе А достигнуто значимо большее снижение
систолического (САД) и диастолического АД (ДАД)
($p < 0,05$), причём на двухкомпонентной терапии для
всех испытуемых (табл. 2).

Зарегистрированные нежелательные явления (НЯ)
во время контрольных визитов не потребовали отме-
ны терапии. В первый мес приёма препаратов в груп-
пе А – 1 случай тошноты, в группе В – 2 случая гастралгии
(в анамнезе хронический гастродуоденит), 1 – тошноты
(связь симптоматики со стороны желудочно-кишечного
тракта с изучаемыми классами препаратов маловеро-
ятна). В двух случаях в группе В отмечено возникновение
сухого кашля (связь с бронхолегочной патологией не вы-
явлена). Учитывая слабую выраженность и частоту
данного НЯ, а также согласие пациентов, было реше-
но продолжить наблюдение.

В результате проведенного сравнения установлено,
что по антигипертензивному эффекту лечение в груп-
пе А превосходило таковое в группе В.

Таблица 2. Динамика АД за время исследования по группам

Параметр		Группа А (n=23)	Группа В (n=30)
Систолическое АД, мм рт.ст	Исходно	164,78±0,96	165,0±0,8
	Через 4 нед	130,47±2,02*	132,96±1,66*#
	Через 8 нед	122,6±0,53*	126,86±1,01*#
	Через 12 нед	118,95±0,72*	125,0±0,52*#
	Δ к 12-й нед	45,82±1,23	40,0±0,81#
Диастолическое АД, мм рт.ст	Исходно	94,34±0,78	95,16±0,73
	Через 4 нед	79,82±1,72*	81,46±1,23*#
	Через 8 нед	73,52±0,57*	77,33±0,58*#
	Через 12 нед	71,86±0,55*	76,40±0,27*#
	Δ к 12-й нед	22,47±1,05	18,76±0,70#

*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе; #p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в группе А

В фармакоэкономическом анализе при определении затрат была учтена только стоимость препаратов, так как во всех группах проводились одинаковые лечебно-диагностические мероприятия. Для расчёта средней стоимости используемых лекарственных средств анализировались цены 5 аптечных сетей г. Кирова на 20.03.2012 (табл. 3). Затраты на фармакотерапию рассчитывались за 12-ти нед период наблюдения на всех представителей данной группы с учетом изменения дозировок и по необходимости – добавления амлодипина.

Общая стоимость антигипертензивной терапии за 12 нед составила в группе А – 14477,4 руб., в группе В – 18936,6 руб. Число больных, которые достигли целевого АД в первый мес терапии, в группе А – 14 (61%) человек, в группе В – 18 (60%) человек. Число больных, которые достигли целевого АД к 12-й нед терапии в группе А – 23 человека, в группе В – 30 человек.

Соотношение затраты/эффективность вычисляли по формуле: $CER = DC / Ef$, где DC – затраты в течение курса; Ef – количество больных, у которых достигли целевого АД.

Затраты на достижение целевого АД за первый мес терапии составили 298,62 руб. в группе А и 299,50 руб. – в группе В.

Чтобы добиться целевого АД к 12-й нед у 1 больного пришлось затратить 629,45 руб. в группе А и 631,22 руб. – в группе В.

Таблица 3. Стоимостная характеристика препаратов

Препарат	Стоимость суточной дозы, руб.
Ко-ренитек 1 таб.	10,73
Ко-ренитек ½ таб.	5,36
Эналаприл «Хемофарм» 10 мг	3,25
Индапамид «Хемофарм» 2,5 мг	2,74
Эналаприл «Хемофарм» 20 мг	6,50
Норваск 5 мг	16,16
Тенокс 5 мг	7,06

Для следующего анализа «затраты/эффективность» за эффективность принимали величину снижения систолического и диастолического АД. Средняя стоимость терапии рассчитывалась за 12 нед только у тех пациентов, которые закончили исследование. В качестве затрат учитывали цену средней курсовой дозы за этот период. Средняя стоимость 12-нед лечения на 1 человека: группа А – 608,47 руб., группа В – 631,22 руб.

Стоимость снижения САД и ДАД на 1 мм рт.ст. представлена на рис. 1.

В результате проведенного анализа выявлено, что лечение, проводимое в группе А, обеспечивает наименьшие затраты на снижение как САД, так и ДАД у одного больного за 12 нед лечения.

Обсуждение

В проспективном контролируемом рандомизированном исследовании за время наблюдения обе комбинации достоверно снизили систолическое и диастолическое АД. Однако с целью достижения целевых значений АД двум пациентам в группе В к терапии добавлен амлодипин (отличия по количеству дополнительных титраций между группами не значимы). Лучшую антигипертензивную эффективность продемонстрировала оригинальная комбинация эналаприла+гидрохлоротиазида.

В литературе имеются данные о сравнении эффективности разных торговых наименований одного из компонентов изучаемых комбинаций – эналаприла.

Исследования терапевтической эквивалентности различных препаратов эналаприла доказали, что при одинаковом химическом составе эффективность разных торговых наименований различна [11].

Приводятся примеры клинической неэквивалентности препаратов эналаприла: так, показано, что клиническая эффективность по достижению целевого уровня АД у пациентов с артериальной гипертензией дженерических эналаприлов известных производителей была ниже, чем у оригинального препарата. Ав-

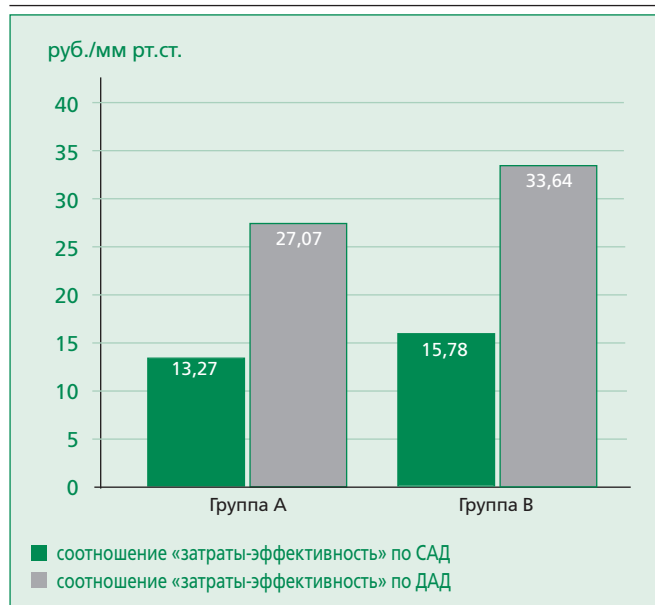


Рисунок 1. Затраты на снижение САД и ДАД на 1 мм рт.ст. за 12 нед терапии

торами сделан вывод, что, несмотря на фармакокинетическую эквивалентность изученных дженериков оригинальному препарату, терапевтически они не эквивалентны. Полученные данные свидетельствуют о том, что безусловным лидером по клинической эффективности выступает оригинальный препарат. На фоне его приема показано большее снижение как САД, так и ДАД в сравнении с некоторыми дженериками (более, чем в 2 раза). В то же время доза оригинального эналаприла потребовалась значительно меньшая, чем для дженерических препаратов [12].

Полученные результаты были подвергнуты критике другими авторами [13]. По их мнению, с целью достижения целевого уровня АД сомнительна трехкратная разница в дозах оригинального препарата и дженерика [13]. При этом автор приводит собственные данные по сравнению эффективности этих препаратов, согласно которым для достижения целевых цифр АД необходимая доза дженерика оказалась в 1,5 раза больше, чем оригинального препарата.

Таким образом, приведенные данные различных авторов единогласно свидетельствуют о существовании различий между разными торговыми наименованиями. Варьируется лишь степень выраженности этих различий.

При оценке безопасности нежелательные явления зарегистрированы в обеих группах в первый мес приема препаратов. По данным ряда авторов в среднем каждый пятый пациент на протяжении первых мес лечения отмечает те или иные негативные побочные эффекты [14]. В группе А наблюдался 1 случай тошноты, в группе В – 2 случая гастралгии, 1 – тошноты, 2 – сухого кашля. Во всех случаях отмены лечения или коррекции доз не потребовалось.

В ряде исследований других авторов продемонстрирована худшая переносимость дженерических препаратов по сравнению с оригинальными. Так, в одном из исследований авторы отметили 2 случая кашля на фоне приема оригинального эналаприла, однако данный побочный эффект был выражен минимально, возникал редко и не требовал отмены или снижения дозы препарата. В группе дженерика кашель отмечен у 6 больных (все случаи на дозе 40 мг эналаприла), чаще возникал в вечернее и ночное время, был умеренным по интенсивности. В 3 из этих 6 случаев потребовалось снижение дозы эналаприла. В группе другого дженерика сухой кашель зафиксирован у 14 больных (у 11 из них доза эналаприла составляла 40 мг), у 5 из них потребовалось снижение дозы [11].

Еще в одном исследовании было выявлено, что оригинальный препарат эналаприла в 3 раза реже вызывал побочные эффекты, чем его дженерик [15].

Вероятно, это связано со степенью очистки основного вещества, и зачастую – с необходимостью приема большей дозы для достижения целей терапии.

Что касается второго компонента представленных комбинаций – диуретика, в литературе имеются данные, что благодаря дополнительному вазодилатирующему эффекту индапамид превосходит гидрохлоротиазид [16]. Изучение антигипертензивной эффективности, органопротективных свойств и осложнений применения индапамида в монотерапии и в комбинации с ингибиторами АПФ проводилось в многочисленных исследованиях. По результатам исследования МИНОТАВР за 12 нед терапии с применением медленно высвобождающейся формы индапамида отмечено снижение САД и ДАД, соответственно, на 21 и 13 мм рт.ст. [17], в исследовании АРГУС – на 20 и 13% от исходного уровня [18], АРГУС-2 – на 27 и 12 мм рт.ст. [19]. Достижение целевого АД составило 64, 52 и 85%, соответственно.

В проспективной многоцентровой программе БОЛЕРО назначение индапамида замедленного высвобождения в течение 8-нед терапии привело к снижению САД и ДАД на 30 и 15 мм рт.ст. или на 18% и 15%, соответственно ($p < 0,001$). Целевой уровень АД ($< 140/90$ или $< 130/80$ мм рт.ст. у больных СД) достигнут у половины пациентов, принимавших участие в программе [20].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании проводилось сравнение антигипертензивного эффекта индапамида ретард (1,5 мг), амлодипина (5 мг) и гидрохлоротиазида (25 мг). В результате 12-нед терапии произошло снижение АД во всех группах. На монотерапию ответили 75,3%, 66,9% и 67,3%, соответственно. В подгруппе пациентов с изолированной систолической АГ число ответивших на терапию индапамидом ретард составило 84,2%, ам-

лодипином – 80% и гидрохлоротиазидом – 71,4% [21].

Свидетельства недостаточной антигипертензивной активности гидрохлортиазида были представлены на Европейском конгрессе по АГ в июне 2009 г. При анализе результатов суточного мониторирования АД показано, что монотерапия гидрохлоротиазидом в дозе 12,5-25 мг приводит к снижению среднего САД на 7,6 мм.рт.ст и среднего ДАД – на 4,6 мм.рт.ст, значительно уступая другим классам антигипертензивных препаратов [22]. По мнению специалистов, нельзя рекомендовать этот препарат в качестве препарата первой линии для лечения АГ [23]. При этом не ставится под сомнение применение гидрохлортиазида в составе комбинированной терапии.

Однако в проведенном нами проспективном исследовании комбинация, в состав которой входит индапамид, превосходство не показала.

Проведенный фармакоэкономический анализ выявил, что с целью снижения АД лечение, включающее изучаемую комбинацию эналаприл+гидрохлоротиазид, является доминантным, обеспечивая наименьшую стоимость достижения целевого АД и наименьшую стоимость снижения САД и ДАД на 1 мм рт. ст.

В литературе имеются подобные исследования, где именно значение артериального давления выступало показателем эффективности лечения [24-26].

В работе других авторов сравнивались различные препараты эналаприла. Оценивалась стоимость лечения каждым из препаратов на мес. Самой низкой оказалась стоимость при применении оригинального препарата, а затраты на лечение дженериками возрастали до 1,5 раз. По результатам сделан вывод, что самый дешевый по цене упаковки препарат оказался самым дорогостоящим в терапии, так как для достижения лечебного эффекта потребовались более высокие дозы [11].

Учитывая принципиальные отличия процессов создания оригинального и дженерического препарата, терапия последним, по логике, должна быть в 2 раза или на 50% дешевле [27]. Однако за небольшую перепла-

ту при лечении оригинальным препаратом пациент получает гарантированные преимущества, обусловленные достоверным снижением сердечно-сосудистого риска, что было доказано для оригинальных препаратов в крупных многоцентровых исследованиях [28,29].

Таким образом, по данным литературы результаты изучения клинической эффективности и безопасности антигипертензивных препаратов достаточно противоречивы. Анализ с позиции фармакоэкономики может помочь в выборе оптимальной терапии в конкретной ситуации.

Заключение

Лечение, основанное на фиксированной комбинации эналаприл/гидрохлоротиазид (Ко-ренитек) в сравнении с нефиксированной комбинацией эналаприл/индапамид обладает более выраженным гипотензивным эффектом. С точки зрения фармакоэкономики данная комбинация является доминантной в достижении целевого АД, в снижении САД и ДАД на 1 мм. рт. ст. Таким образом, оригинальная фиксированная комбинация эналаприл/гидрохлоротиазид является и более эффективной и более экономически выгодной при лечении пациентов с артериальной гипертензией в сравнении с нефиксированной комбинацией препаратов эналаприл/индапамид.

Ограничения исследования: при интерпретации результатов исследования следует учитывать, что при оценке эффективности антигипертензивной терапии использовались промежуточные показатели эффективности («суррогатные») – степень снижения АД, количество пациентов, достигших целевого уровня АД на определенной дозе препарата за определенный промежуток времени. Кроме того, следует учитывать небольшой период исследования (расчет в рамках фармакоэкономического анализа – в течение 12 нед).

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. A global brief on hypertension. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf. Accessed by: 22.08.2014.
2. Beck K., Thompson R.L., Allen K., et al. Policies and Actions for Cancer Prevention: Food, Nutrition and Physical Activity. The Open Obesity Journal 2010; 2: 81-94.
3. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: b1665.
4. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 829-40.
5. Liutov N.G. Generics in the pharmaceutical market of Russia. Russian Journal of Medicine 2001; 9 (24): 1118-9. Russian (Лютлов Н. Г. Дженерики на фармацевтическом рынке России. Русский Медицинский Журнал 2001; 9(24): 1118-9).
6. Mnushko Z., Grekova I., Khizhnyak T., Skryleva N. Study of consumer and physician preferences in choosing chemotherapy drugs. Pharmacist 2000; (1): 12-5. Russian (Мнушко З., Грекова И., Хижняк Т., Скрылева Н. Изучение потребительских и врачебных предпочтений при выборе химиотерапевтических препаратов. Провизор 2000; (1): 12-5).
7. Yagudina R.I., Nemchenko A.S. Pharmacoeconomic analysis: the problem of accessibility of cardiovascular drugs. Pharmacist 2000; (6): 20-2. Russian (Подколотина М.В., Немченко А.С. Фармакоэкономический анализ: проблемы доступности сердечно-сосудистых лекарственных средств. Провизор 2000; (6): 20-2).
8. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Krysanov I.S., et al. Features methodology pharmacoeconomic studies in health care of the Russian Federation (review of publications for the period 1995 to 2007.). Pharmacoconomics 2009; (1): 3-6. Russian (Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крысанов И.С. и др. Особенности методологии фармакоэкономических исследований в условиях здравоохранения Российской Федерации (обзор публикаций за период с 1995 по 2007 гг.). Фармакоэкономика 2009; (1): 3-6).
9. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Tikhomirova A.V. Ability to transfer pharmacoeconomic data from country to country. Pharmacoconomics 2009; (3): 8-18. Russian (Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Тихомирова А.В. Возможность переноса фармакоэкономических данных из страны в страну. Фармакоэкономика 2009; (3): 8-18).
10. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). Sistemye Gypertenzii 2010 (3): 5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 5-26).
11. Ostroumova O.D., Bondarec O.V., Shorikova E.G. Treatment of hypertension: a comparison of clinical and cost effectiveness of original and generic drugs. Systemic Hypertension 2008; (4): 18-21. Russian (Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Шорикова Е.Г. Лечение артериальной гипертензии: сравнение клинической и экономической эффективности оригинальных и генерических препаратов. Системные Гипертензии 2008; (4): 18-21).
12. Nedogoda S.V., Marchenko, I.V., Chalyabi T.A. Comparative antihypertensive efficacy of generic angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril (Renitec, Enap, Ednit, Invorio, Envasa and Enam) and the cost of treatment in hypertensive patients. Arterial Hypertension 2000; (1): 52-5. Russian (Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (Ренитека, Энапа, Эднита, Инворила, Энваса и Энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия 2000; (1): 52-5).
13. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. As a practitioner to understand the variety of generic drugs? Russian Journal of Cardiology 2005; (1): 67-9. Russian (Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Деев А.Д. Как практически врачу разобраться в многообразии дженериков? Российский Кардиологический Журнал 2005; (1): 67-9).
14. Malchikova S.V., Tarlovskaya E.I. Intolerance of different options combined antihypertensive therapy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2009; (4): 21-4. Russian (Мальчикова С.В., Тарловская Е.И. Непереносимость различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009; (4): 21-4).
15. Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Deev A.D., et al. Comparative study of combined preparations of enalapril and hydrochlorothiazide "Reniprila GT" and "Co-Renitec" in patients with mild to moderate hypertension. Ration Pharmacother Cardiol 2005; (3): 29-34. Russian (Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: «Рениприла ГТ» и «Ко-Ренитек» у больных мягкой и умеренной АГ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005; (3): 29-34).
16. Calder J.A. Mechanism of antihypertensive action of thiazide diuretics and related drugs: direct vascular effects. J Drug Dev 1992; 4 (4): 189-98.
17. Chazova I.E., Michka V.B. The final results of the MINOTAUROS program (patients with metabolic syndrome - efficacy and tolerability Arifon retard in the treatment of hypertension) Consilium medicum 2006; 8 (11): 11-5. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Окончательные результаты программы МИНОТАВР (пациенты с Метаболическим Синдромом – эффективность и переносимость Арифона ретард в лечении артериальной гипертензии) Consilium medicum 2006; 8(11): 11-5).
18. Kobalava J.D., Kotovskaya Y.V., Slizkova L.A., Moiseyev V.S. Treatment and examination of elderly patients with hypertension: Presentation of doctors, and practice (according to the Russian scientific-practical program ARGUS). Arterial Hypertension 2002; 8 (50): 165-8. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Слизова Л.А., Моисеев В.С. Лечение и обследование пожилых больных с артериальной гипертензией: представление врачей и реальная практика (по данным Российской научно-практической программы АРГУС). Артериальная Гипертензия 2002; 8 (50): 165-8).
19. Kobalava J.D., Kotovskaya Y.V., Villevalde S.V. Opportunities to improve control of hypertension by rational use of diuretics on the results of the Russian scientific-practical program ARGUS-2. Cardiovascular Therapy and Prevention 2007; 6 (3): 61-7. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретиков по результатам научно-практической программы АРГУС-2. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2007; 6 (3): 61-7).
20. Glaser M.G., Saygiov R.T., on behalf of the participants in the BOLERO program. The results of the program "Basic treatment and antihypertensive effect: the drug Ravel sinus rhythm in patients with arterial hypertension" (Bolero). Systemic Hypertension 2008; (2): 31-5. Russian (Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. от имени участников программы БОЛЕРО. Результаты программы «Базовое лечение и антигипертензивный эффект: препарат равел СП у пациентов с артериальной гипертензией» (БОЛЕРО). Системные Гипертензии 2008; (2): 31-5).
21. Emeriau J.P., Knauf H., Pujadas J.O. et al. A comparison of indapamide SR 1,5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. J Hypertens 2001; 19: 343-50.
22. Messerli F.H., Makani H., Bangalore S., et al. Hydrochlorothiazide is inappropriate for first-line antihypertensive therapy. European Meeting on Hypertension; June 12-16, 2009; Milan, Italy. Abstract LB1.3.
23. Elliot W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a net work meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201-7.
24. Gushina Yu.S., Loskutova E.E., Lepakhin V.K. Pharmacoeconomic aspects of the treatment of hypertension in patients with type II diabetes at outpatient health care. Bulletin of the Russian Peoples' Friendship University. Series: Medicine 2009; (3): 37-40. Russian (Гушина Ю.Ш., Лоскутова Е.Е., Лепяхин В.К. Фармакоэкономические аспекты лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом II типа на уровне амбулаторного звена здравоохранения. Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия: Медицина 2009; (3): 37-40).
25. Sulejmanov N.L., Guvva T.L., Slobodenyuk E.V., et al. Pharmacoeconomic aspects of the effectiveness of generic enalapril in patients with hypertension. Problems of Standardization in Health Care, 2005; (4): 21-5. Russian (Сулейманов С.Ш., Гувва Т.Л., Слободенюк Е.В. и др. Фармакоэкономические аспекты эффективности генериков эналаприла в лечении больных с артериальной гипертензией. Проблемы Стандартизации в Здравоохранении 2005; (4): 21-5).
26. Yagudina R.I. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of hypertension drugs bisoprolol hospital and rehabilitation phases. Pharmacoconomics 2009; (1): 25-31. Russian (Ягудина Р.И. Фармакоэкономический анализ лечения артериальной гипертензии препаратами бисопролола на стационарном и амбулаторном этапах. Фармакоэкономика 2009; (1): 25-31).
27. Meshkovskii A.P. Place generics in medicines. Farmateka 2003; (3): 103-4. Russian (Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003; (3): 103-4).
28. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
29. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk patients: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.

Поступила: 11.07.2014
Принята в печать: 21.08.2014

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ И АНАЛИЗ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

В.Э. Олейников*, И.В. Елисеева, Ю.А. Томашевская, Н.А. Борисова, С.С. Фадеева
Пензенский государственный университет. 440026, Пенза, ул. Красная, 40

Цель. Изучить эффективность антигипертензивной терапии у пожилых пациентов в условиях исследовательской программы и амбулаторной практики посредством суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и оценки офисного АД, а также проанализировать приверженность пациентов назначаемому лечению.

Материал и методы. В группу наблюдения включены 75 пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени. Пациентов повторно вызывали спустя 4 года, проводили измерение офисного АД, СМАД, опрос по анкете Мориски-Грина, а также в ходе беседы просили дать оценку ряду основных факторов, которые могли повлиять на приверженность лечению. В зависимости от результатов заполнения анкеты Мориски-Грина больные были распределены на 2 когорты: комплаентных и некомплаентных.

Результаты. Спустя 4 года контакт был установлен с 50 пациентами из 75. При анализе опросника Мориски-Грина выявлено, что только 10 пациентов (20%) являются комплаентными, у 13 пациентов (26%) был высок риск развития неприверженности. 26 пациентов (52%) забывали принимать препараты, 25 пациентов (50%) невнимательно относились ко времени приема лекарственных средств. 29 опрошенных (58%) не принимали препараты при хорошем самочувствии, 18 (36%) – если чувствовали себя плохо после приема лекарственных средств из-за резкого снижения АД.

Заключение. Приверженность пациентов лечению по-прежнему остается одной из важнейших проблем терапии хронических заболеваний. Только 20% больных являлись очень высоко приверженными терапии, что вполне согласуется с данными других исследователей, полученными в российской популяции пожилых лиц с сердечнососудистой патологией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пациенты старше 60 лет, комплаенс, суточное мониторирование артериального давления.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):391–396

The efficacy of antihypertensive therapy in elderly patients and treatment compliance analysis

V.E. Olejnikov*, I.V. Eliseeva, Yu.A. Tomashevskaya, N.A. Borisova, S.S. Fadeeva
Penza State University. Krasnaya ul. 40, Penza, 440026 Russia

Aim. To study the efficacy of antihypertensive therapy in elderly patients under the condition of research program and outpatient practice by ambulatory blood pressure (BP) monitoring (ABPM) and office BP evaluation, as well as explore patients' treatment compliance.

Material and methods. Patients with arterial hypertension, 1-2 degree (n=75) were included into the study. Patients were invited to in-person physician visit again after 4 years. Evaluation of office BP, ABPM, Morisky-Green questionnaire survey was performed. Besides patients were asked to give their understanding of factors that could influence treatment compliance. Patients were divided into 2 cohorts (adherers and non-adherers), depending on the results of Morisky-Green questionnaire survey.

Results. Contact was got in 50 of 75 patients after 4 years. Only 10 of patients (20%) were compliant according to Morisky-Green questionnaire survey, and 13 patients (26%) revealed a high risk of non-compliance. 26 of patients (52%) forgot to take medications, 25 patients (50%) were inaccurate regarding time of drug administration. Some patients missed medicines taking when they were in good condition (58%), or they were unwell (36%) due to sharp BP decrease after taking drugs.

Conclusion. The patients' treatment compliance remains one of the most important problems of chronic diseases therapy. Only 20% of elderly hypertensive patients are compliant.

Key words: arterial hypertension, elderly patients, compliance, ambulatory blood pressure monitoring.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):391–396

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): oleynikoff@sura.ru

Вторая половина XX и начало XXI веков характеризуется значительными изменениями возрастной структуры населения с тенденцией к увеличению в популяции лиц пожилого и старческого возраста. Вследствие старения населения и увеличения доли пожилых лиц отмечается существенный рост заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ведущее место принадлежит артериальной гипертензии (АГ), которая встречается у 65% лиц старше 65 лет. Последняя, оказывая влияние на качество и продолжительность жизни, является основной причиной инвалидизации и смертности. Увеличение ко-

личества людей старшего возраста в структуре населения ставит новые задачи перед современной медициной. Лечение АГ у лиц пожилого и старческого возраста диктует необходимость формирования особых подходов к тактике антигипертензивной терапии в гериатрической практике [1]. Пожилой возраст ассоциирован с возрастными изменениями сердечно-сосудистой системы, которые в сочетании с полиморбидностью predisполагают к прогрессированию кардиоваскулярных заболеваний.

В последние годы низкая приверженность лечению АГ расценивается как самостоятельный фактор риска развития ассоциированных клинических состояний, в частности, мозговых инсультов и прогрессирования сердечной недостаточности [2]. Современная кардиология опирается на данные, полученные в рандомизированных исследованиях, однако эти данные не всегда коррелируют с результатами лечения в реальной клинической практике, поскольку в различных исследованиях пациенты находятся под постоянным контролем врача.

Сведения об авторах:

Олейников Валентин Элиевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, ПГУ

Елисеева Ирина Владимировна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Томашевская Юлия Анатольевна – к.м.н., доцент той же кафедры

Борисова Наталья Александровна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Фадеева Светлана Сергеевна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Целью настоящего исследования – изучить влияние антигипертензивной терапии у пожилых пациентов в условиях исследовательской программы и амбулаторной практики на параметры суточного мониторирования АД (СМАД) и офисное АД, а также приверженность назначаемому лечению.

Материал и методы

В открытое нерандомизированное исследование включены 75 пациентов с АГ 1-2 степени в возрасте старше 60 лет [3].

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом Пензенского государственного университета.

Антагонист кальция с контролируемым высвобождением нифедипина (Кордафлекс РД®, Эгис, Венгрия) получали 47 пациентов, 28 пациентов получали эналаприл (Эналаприл, Хемофарм, Сербия). Общая продолжительность наблюдения составила 12 мес. Всем включенным в исследование лицам в течение года бесплатно выдавали лекарственные средства (ЛС), а также объясняли необходимость постоянного лечения. Эффективность проводимой терапии оценивали путем определения офисного АД на ежемесячных визитах и суточного мониторирования АД (СМАД) через 48 нед терапии по общепринятым протоколам [4]. Приверженность лечению вычислялась в процентах по соотношению фактически принятых препаратов к должному количеству.

Спустя 4 года пациентов повторно вызывали по телефону, проводили измерение офисного АД, СМАД, опрос по анкете Мориски-Грина, а также в ходе беседы просили дать оценку ряду основных факторов, которые могли повлиять на приверженность лечению [5]. Проводился анализ получаемой на данный момент терапии, кроме того, выяснялись причины, приведшие к изменению терапии. В зависимости от результатов заполнения анкеты Мориски-Грина больные были распределены на 2 когорты: пациенты, ответившие «да» на 3 и более вопроса, были отнесены к группе комплаентных (К); менее чем на 3 вопроса – к группе некомплаентных (НК).

При обработке результатов исследования использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении значения представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$), для анализа применяли параметрический t-критерий Стьюдента. Если распределение носило асимметричный характер, то значения представляли медианой (Me) и интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й перцентилей, а для проверки нулевой гипотезы использовали непараметрический ранговый критерий Вилкоксона для связанных,

и критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок. Статистическая достоверность данных оценивалась с помощью таблиц критических значений. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование ($n=75$; 15 мужчин и 60 женщин), составил $66,6 \pm 4,7$ лет, уровень офисного САД составил $157,8 \pm 8,0$ мм рт.ст., ДАД – 92 (86; 98) мм рт.ст., ЧСС 71 (65; 78) уд/мин, индекс массы тела (ИМТ) $28,7 \pm 4,8$ кг/м². У 34 человек диагностирована изолированная систолическая АГ (ИСАГ; средний возраст $67 \pm 4,2$ лет); у 41 пациента – систоло-диастолическая АГ (СДАГ; средний возраст $65 \pm 3,7$ лет). 4 пациента (5,3%) перенесли в прошлом инфаркт миокарда, 5 (6,6%) страдали сахарным диабетом 2 типа, у 3 человек (4%) ранее была диагностирована пароксизмальная форма фибрилляции предсердий.

Спустя 4 года телефонный контакт был установлен с 50 (66,7%) пациентами из 75. Из 50 откликнувшихся человек 3 (6%) самостоятельно прекратили лечение антигипертензивными препаратами, 47 (94%) – продолжали их принимать. На протяжении 48 нед, в течение которых бесплатно выдавались ЛС, комплаенс составил $87,4 \pm 4\%$. Лечение нифедипином с контролируемым высвобождением в различных дозировках, в том числе в составе комбинированной терапии, продолжали 10 человек, эналаприлом при тех же условиях – 9 пациентов. Кроме того, 8 из 47 откликнувшихся (17%) принимали индапамид замедленного высвобождения (как монотерапию или компонент комбинированной). Лечение другими представителями дигидропиридиновых антагонистов кальция было рекомендовано 7 пациентам (14,9%), ингибиторами АПФ – 13 (27,7%).

Среди причин изменения фармакотерапии следует отметить назначение иных препаратов терапевтом по месту жительства в 16 случаях (34%); в 5 (10,6%) причиной явилось окончание программы, в рамках которой бесплатно выдавали ЛС; у 1 пациента (2,1%) изменение терапии произошло из-за развития нежелательного явления в виде першения в горле; у 1 пациента (2,1%) на фоне рекомендованной ранее терапии происходило резкое снижение АД; в остальных случаях назывались другие причины (советы соседей, получение препарата из альтернативного источника).

При анализе возникновения кардиоваскулярных событий выявлено развитие по одному случаю инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, синдрома «тахибрадикарии», в результате чего пациенту был имплантирован электрокардиостимулятор (6,3% случаев ассоциированных клинических состояний). Данные осложнения развились при изменении проводимой те-

Таблица 1. Значимость основных факторов, влияющих на проводимую фармакотерапию (% пациентов)

Факторы, влияющие на лечение	Оценка				
	очень низкая	низкая	средняя	высокая	очень высокая
Стоимость препаратов, если таковая составляла до 500 рублей	2	18	64	12	4
Стоимость препаратов, если таковая составляла > 500 рублей	2	4	18	50	26
Кратность приёма препарата (от однократного до 3-4 р/д)	4	28	16	22	30
Точность выполнения рекомендаций врача	2	12	18	38	30
Удовлетворённость от общения с врачом	-	6	31	41	22
Наличие жалоб, симптомов заболевания для приема препаратов	6	14	16	18	46
Собственная вера в успех лечения для регулярного лечения	-	6	28	52	14
Собственная ответственность за своё здоровье для лечения	4	14	24	44	14
Скорость медицинского обслуживания	22	24	24	24	6
Влияние информированности о заболевании и способах лечения на заинтересованность в лечении	2	14	16	34	34
Регулярность контроля врача за процессом лечения	24	32	14	16	14
Постоянный ежедневный самоконтроль за процессом лечения	2	32	16	22	28

рапии на протяжении 4-летнего периода после окончания программы лечения.

При анализе опросника Мориски-Грина выявлено, что только 10 из 50 пациентов (20%) являются комплаентными, у 13 пациентов (26%) был высок риск неприверженности. 26 пациентов (52%) забывали принимать препараты, 25 пациентов (50%) невнимательно относились ко времени приема лекарственных средств. 29 опрошенных (58%) не принимали препараты при хорошем самочувствии, 18 (36%) – если чувствовали себя плохо после приема ЛС из-за резкого снижения АД.

Стоимость препаратов, если таковая составляла до 500 рублей, для подавляющего большинства пациентов имела среднюю значимость, в то время как при стоимости свыше 500 рублей данный фактор приобретал высокое и очень высокое значение (табл. 1). Частота приема препарата для большинства опрошенных имела значимость среднюю и выше. Факторы, связанные с общением с врачом, имели высокое и очень высокое значение более чем для 50% пациентов [6]. При этом скорость медицинского обслуживания и контроль врача за процессом лечения имели очень низкую и низкую значимость более чем для половины опрошенных. Наличие жалоб, симптомов заболевания для приема препаратов увеличивало значимость получения лечения более чем на 50%. Не могло не обнадеежить осознанное отношение пациентов к процессу лечения: самоконтроль для большинства респондентов был важнее контроля врача. Также более чем для 70% опрошенных собственная вера в успех лечения и собственная ответственность за свое здоровье имели оценки выше средней.

Офисные значения САД и ДАД в период 48-нед исследовательской программы были, соответственно, $129,7 \pm 2,4 / 79,1 \pm 2,5$ мм рт.ст. и $125,3 \pm 2,8 / 77,9 \pm 1,9$

мм рт.ст. в группах К и НК. В каждой группе целевые значения на фоне проводимой терапии были достигнуты у 20 пациентов, 86,9% и 77,8%, соответственно. ЧСС в покое в группах составила $73,6 \pm 4,2$ и $74,3 \pm 5,1$ уд/мин.

Помимо стандартных показателей офисного АД, мы проанализировали вариабельность (ВАР) САД и ДАД в рамках визита – колебание АД при сравнении трех последовательных традиционных измерений. В настоящее время эти параметры являются недостаточно изученными и представляют определенный интерес, особенно при сравнении с ВАР АД по результатам СМАД [7]. Внутривизитная вариабельность САД и ДАД в группе К составила $12,3 \pm 4,4$ и $6 (3,5; 8)$ мм рт.ст.; в группе НК – $11 (6; 16)$ и $5 (3; 6)$ мм рт.ст.

При обследовании спустя 4 года у пациентов, вошедших в группу К, офисные показатели САД и ДАД были ниже, чем у пациентов из группы НК, и составили $132,4 \pm 12,8 / 78,3 \pm 6,9$ мм рт.ст. и $140,9 \pm 14,2 / 85,4 \pm 8,4$ мм рт.ст., соответственно ($p < 0,05$). Целевые значения офисного АД в группе высокой приверженности лечению регистрировались у 16 пациентов (69,6%), в то время как в группе лиц с недостаточной приверженностью – только у 11 человек (40,7%). Офисная ЧСС в обеих группах статистически значимо не отличалась: $72,3 \pm 12,5$ и $72,3 \pm 6,9$ в мин.

При сравнении показателей СМАД, проведенного в период выдачи препаратов, с повторными исследованиями спустя 4 года (табл. 2), выявлены статистически значимые отличия по ряду показателей, характеризующих уровни САД и ДАД за сутки, в дневное и ночное время. ДАД спустя 4 года в группе НК оказалось статистически значимо выше за все анализируемые отрезки времени. Индекс времени (ИВ) ДАД в группе низкой приверженности лечению в ночные часы также оказался существенно выше спустя 4 года. Кроме того, пульсо-

Таблица 2. Показатели СМАД в период реализации программы и спустя 4 года

Показатель	Группа К (n=23)		Группа НК (n=27)	
	Через 48 нед	Через 4 года	Через 48 нед	Через 4 года
24 часа				
САД, мм рт.ст.	122,9±8,9	133,6±12,0**	131,0±7,6	141,9±14,7**
ДАД, мм рт.ст.	71,5±5,1	74,9±4,7	71,8±5,5	81,0±6,8**
ИБ САД, %	13,8 (4,3; 28,1)	40,0 (24; 64)**	28,2 (10,7; 66,4)	61,0 (35,5; 90,5)**
ИБ ДАД, %	3,5 (0; 6,5)	11 (9; 16)**	19,9 (2,7; 44,8)	28,5 (16; 46)**
ПАД, мм рт.ст.	54,1±9,3	59,7±11,2	55,8±8,7	60,8±11,1*
ВАР САД, мм рт.ст.	14,5±2,4	15,7±3,5	13,9±1,7	15,2±3,5
ВАР ДАД, мм рт.ст.	13,2±1,7	11,1±2,3	10,8±1,9	11,1±2,3
День				
САД, мм рт.ст.	124,8±8,9	136,8±12,3**	134,4±8,4	144,6±14,7**
ДАД, мм рт.ст.	70,7±7,4	77,8±5,1	78,2±8,6	83,5±6,8**
ИБ САД, %	15,2 (2,4; 27)	39 (17; 52)**	22,3 (14,5; 50,1)	63 (21,5; 85)**
ИБ ДАД, %	2 (1; 16)	11 (5; 19)**	16,4 (0; 49)	25,5 (5,5; 39,5)**
ПАД, мм рт.ст.	56,9±6,5	59,0±11,0	62,4±9,5	61,2±11,3
ВАР САД, мм рт.ст.	13,5±3,1	14,7±3,5	10,7±1,7	14,4±3,8
ВАР ДАД, мм рт.ст.	9,5±1,8	10,0±2,6	9,3±2,2	10,3±2,8
Ночь				
САД, мм рт.ст.	112,1±9,9	123,6±14,3*	126,2±11,8	133,1±17,6**
ДАД, мм рт.ст.	67,1±5,4	66,8±5,9	67,1±5,4	73,±9,4*
ИБ САД, %	30,7 (8; 79)	57 (11; 73)**	41,1 (12; 71)	86 (35; 100)**
ИБ ДАД, %	14,1 (7; 23,3)	15 (5; 29)	13,9 (6; 25)	32,5 (16,5; 63,5)**
ПАД, мм рт.ст.	54,3±9,3	56,6±11,2	53,9±8,7	59,2±10,7
ВАР САД, мм рт.ст.	9,2±2,9	11,5±4,6	9,4±2,6	11,5±2,8
ВАР ДАД, мм рт.ст.	7,3±2,0	9 (7;11)	6,9±1,7	8,9 (7,5; 1)

*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с исходным значением в той же группе. Данные представлены в виде M±SD при нормальном распределении и в виде Me (Медиана) Q25%; Q75% при асимметричном. САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ИБ – индекс времени; ПАД – пульсовое АД; ВАР – вариабельность

вое давление (ПАД), которое является косвенным индикатором повышения ригидности и жесткости крупных артериальных сосудов, за период 24 час оказалось статистически значимо выше у пациентов с низкой приверженностью лечению.

Несомненным позитивным моментом проводимой в рамках исследовательской программы терапии явилось то, что вариабельность АД за все исследуемые периоды времени находилась в пределах нормы. Однако через 4 года отмечалась отчетливая тенденция по увеличению вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время. Также выявлено, что спустя 4 года вариабельность АД во время визита не превышала вариабельность по результатам СМАД.

На фоне регулярного врачебного контроля в течение 48 нед патологический суточный профиль у пациентов, в дальнейшем отнесенных в группу комплаентных, по САД отмечался в 43% случаев, по ДАД – в 34% с преобладанием «нон-дипперов». Благоприятным прогностическим признаком явилось отсутствие профиля «найт-пикер». Среди пациентов с низкой приверженностью лечению патологический суточный про-

филь по САД отмечался в 45% случаев, по ДАД – в 34%. При этом 1 пациент имел профиль «найт-пикер» по САД и 1 – по ДАД.

Спустя 4 года в группе пациентов с высокой приверженностью лечению в 61% случаев наблюдался патологический профиль по САД и в 52% по ДАД. Преобладали «нон-дипперы»: 43% и 35% по САД и ДАД, соответственно, при этом определялись единичные случаи «найт-пикеров». Среди пациентов с низкой приверженностью проводимой терапии различные варианты патологического суточного профиля регистрировались в 59% и 51% случаев по САД и ДАД, соответственно. Обращает на себя внимание достаточно большое количество «найт-пикеров» в данной группе – 18% по САД и 15% по ДАД.

Обсуждение

Несмотря на многочисленные споры, в настоящее время не вызывает сомнения обоснованность фармакологической коррекции артериальной гипертензии у пожилых и очень пожилых людей. Ставшие уже хрестоматийными исследования SHER, STOP-Hyper-

tension, EWPHE, CASTEL, SYST-EUR, HYVET, SCOPE продемонстрировали необходимость регулярного медикаментозного лечения гипертензии у пожилых, а также достоверное снижение у них на фоне фармакотерапии частоты сердечно-сосудистых исходов [8, 9]. В соответствии с рекомендациями ESH/ESC, пожилым пациентам до 80 лет при исходном САД ≥ 160 мм рт.ст. целесообразно снижение САД до 150 мм рт.ст., а при хорошей переносимости терапии можно рассматривать в качестве целевых значений САД < 140 мм рт.ст. [10].

В настоящем исследовании наблюдался отчетливый антигипертензивный эффект в период реализации 48-нед программы, включавшей обеспечение ЛС. Спустя 4 года в условиях стандартной амбулаторной практики показатели офисного АД оказались достоверно выше. Аналогичная картина наблюдалась и при анализе показателей СМАД. Параметры, характеризующие уровни АД (в первую очередь САД), были выше нормальных, что, безусловно, вызвано наличием в исследовании лиц пожилого возраста, страдавших ИСАГ. Особую озабоченность вызывало значительное превышение показателей ИВ САД и ДАД, поскольку известно, что повышение «нагрузки давлением» является предиктором раннего развития гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункции и ИБС [11].

Анализ результатов СМАД на фоне 48 нед терапии показал определенную гармонизацию циркадного ритма в пользу нормализации суточного профиля АД более чем у половины пациентов. Через 4 года, напротив, более половины пациентов имели патологический суточный профиль. В ряде многоцентровых исследований показан высокий риск усугубления поражения «органов-мишеней» и развития сердечно-сосудистых катастроф как при недостаточном снижении АД в ночные часы (в том числе, при ночной гипертензии), так и при его чрезмерном падении во время сна [4]. Подобные результаты позволяют судить о недостаточном контроле АД в условиях реальной амбулаторной практики.

В связи с увеличением частоты ИСАГ в пожилом возрасте важным прогностическим показателем становится ПАД. Доказано, что ПАД при проведении как офисных измерений АД, так и СМАД является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [1]. Его нарастание, даже без проведения специальных методов исследования, безусловно, свидетельствует об увеличении жесткости магистральных артерий, в первую очередь аорты. В настоящем исследовании не удалось добиться нормализации ПАД, более того, спустя 4 года наблюдалась тенденция к его повышению.

Еще одной важной характеристикой АД является его вариабельность. Прогностическое значение этого показателя в течение суток в отношении риска сердечно-

сосудистой смертности было подтверждено в крупном исследовании PAMELA [12]. Несомненным достоинством любого варианта проводимой терапии в каждой группе явились нормальные показатели ВАР САД и ДАД по данным СМАД. Однако существуют и другие виды вариабельности АД, в частности, в рамках визита. Она сравнительно мало изучена, и преимущественно – на ограниченном материале в рамках исследований TIA и ASCOT [7]. Поскольку не существует жестких нормативов для внутривизитной вариабельности АД, можно отметить как позитивный момент то, что она не превышала данных СМАД.

Заключение

Приверженность пациентов лечению по-прежнему остается одной из важнейших проблем терапии хронических заболеваний. Особо актуальной она становится при фармакотерапии состояний, которые не сопровождаются выраженной субъективной симптоматикой, в первую очередь – болевым синдромом. Так, в нашем исследовании для 80% пациентов наличие симптомов заболевания имело среднее и более высокое значение для приема лекарственного препарата. Доступность препаратов, удобство применения, наличие или отсутствие побочных эффектов, безусловно, достаточно важные факторы, влияющие на приверженность пациента предписанной терапии. Однако у лиц пожилого возраста низкий комплаенс имеет ряд особенностей. Коморбидность, характерная для пациентов старшей возрастной группы, приводит к полипрагмазии, сочетающейся с гипогнозивным отношением к регулярной фармакотерапии. Немалое значение имеет снижение когнитивных функций у пожилых пациентов, которое может быть связано с прогрессированием церебрального атеросклероза, развитием депрессии или дебютом болезни Альцгеймера. Так, в соответствии с полученными данными при анализе анкеты Мориски-Грина, более половины пациентов забывали принимать препараты или невнимательно относились к часам их приема. Только 20% больных являлись очень высоко приверженными терапии, что вполне согласуется с данными других исследователей, полученными в российской популяции пожилых лиц с сердечно-сосудистой патологией [13]. Как показало анкетирование, в существующих социально-экономических условиях стоимость препаратов, превышающая 500 рублей, является фактором, лимитирующим их использование. Очевидно, это необходимо принимать во внимание, реализуя индивидуальный подход к фармакотерапии гипертонической болезни у лиц пожилого возраста.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Stokes G.S. Management of hypertension in the elderly patient. Clin Interv Aging 2009; 4: 379-89.
2. Puchinyan NF, Dovgalevsky JP, Dolotovskaya PV, et al. Adherence to recommended therapy in patients with acute coronary syndrome and the risk of cardiovascular events during the year after admission. Ration Pharmacother Cardiol 2011; 7 (5): 567-73. Russian (Пучиньян Н.Ф., Довгалецкий Я.П., Долотовская П.В. и др. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011; 7(5): 567-73).
3. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). Sistemye Gypertensii 2010 (3): 5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 5-26).
4. Kobalava ZD. Hypertension. Keys to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR Media; 2009. Russian (Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009).
5. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. Med Care 1986; 24: 67-73.
6. Glaser MG, Fomin IV, Fomina NV. Help doctors to work with the patient. Moscow: Medikom; 2010. Russian (Глезер М.Г., Фомин И.В., Фомина Н.В. Помощь врачам в работе с пациентом. М.: Медиком; 2010).
7. Gorbunov VM. Modern views on the variability of blood pressure. Ration Pharmacother Cardiol 2012; 8 (6): 810-8. Russian (Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; 8(6): 810-8).
8. Olejnikov VE, Budanova VA, Fadeeva SS et al. Protective effects of controlled-release calcium channel blockers in elderly patients with isolated systolic and diastolic hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; (7): 31-6. Russian (Олейников В.Э., Буданова В.А., Фадеева С.С. и др. Органопротективные эффекты антагониста кальция с контролируемым высвобождением у пациентов пожилого возраста с изолированной и систоло-диастолической артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2009; (7): 31-6).
9. Chazova IE, Martyniuk TV, Nebieridze DV et al. Strategy of antihypertensive therapy in elderly hypertensive patients at high risk of cardiovascular events: results of Russian research HARIZMA-3. Sistemye Gypertensii 2012; (3): 39-47. Russian (Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Небиеридзе Д.В. и др. Стратегия антигипертензивной терапии у пожилых больных артериальной гипертензией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: результаты Российского исследования ХАРИЗМА-3. Системные Гипертензии 2012; (3): 39-47).
10. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013; 31(7): 1281-357.
11. Conradi AO. Left ventricular hypertrophy and angiotensin receptor blockers II. From research to practical recommendations. Arterial Hypertension 2008; 14 (3): 281-4. Russian (Конради А.О. Гипертрофия левого желудочка и блокаторы рецепторов к ангиотензину II. От исследований к практическим рекомендациям. Артериальная Гипертензия 2008; 14(3): 281-4).
12. Mancia G., Bombelli M., Facchetti R. et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. Hypertension 2007; 49: 1265-70.
13. Temnikova EA, Nechayeva GI. Adherence to treatment of older patients with chronic heart failure. Siberian Journal of Medicine 2012; 27 (1): 156-60. Russian (Темникова Е.А., Нечаева Г.И. Приверженность к терапии пациентов старческого возраста, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Сибирский Медицинский журнал 2012; 27(1): 156-60).

Поступила: 01.08.2014

Принята в печать: 03.08.2014

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А. Ю. Суворов*, С. Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Рассмотрены наиболее распространенные способы оценки лечения кардиологических заболеваний за рубежом, методология создания таких способов оценки, а также представлены данные о принципах оценки лечения в Российской Федерации. В качестве примеров приведены некоторые зарубежные исследования-регистры острого инфаркта миокарда, целью проведения которых являлась оценка качества терапии. Поднимаются проблемы качественного лечения, базирующегося на данных доказательной медицины, некоторые правовые аспекты, касающиеся клинических рекомендаций в России, обсуждаются различные варианты оценки качества терапии.

Ключевые слова: оценка качества лечения, сердечно-сосудистые заболевания, медикаментозная терапия, регистр.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):397-401

Modern principles of quality assessment of cardiovascular diseases treatment

A. Yu. Suvorov*, S. Yu. Martsevich

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The most common ways of assessment of cardiovascular diseases treatment abroad, approaches to creation of such assessment methods are considered, as well as data on the principles of the assessment of treatment in Russia. Some foreign registers of acute myocardial infarction, the aim of which was therapy quality assessment, are given as examples. The problem of high-quality treatment based on data from evidence-based medicine, some legal aspects related to clinical guidelines in Russia are considered, as well as various ways of treatment quality assessment.

Key words: treatment quality assessment, cardiovascular diseases, pharmacotherapy, register.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):397-401

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): asuvorov@gnicpm.ru

Введение

Клиническая медицина уже много сотен лет предоставляет практическому врачу обширный набор лекарств для лечения самых разнообразных заболеваний. Хотя сами эти лекарства существенно меняются с течением времени, проблема оптимального выбора применительно к конкретному больному постоянно остается актуальной. В течение длительного времени объективная оценка качества лечения была невозможной, поэтому лечебный процесс рассматривался как искусство врача.

Появление доказательной медицины как науки, призванной сделать клиническую практику научно обоснованной, создало возможность объективизировать качество назначаемого лечения, в том числе качество выбора лекарственной терапии [1]. Кардиология в силу целого ряда причин стала первой областью медицины, где достижения доказательной медицины стали активно внедряться в клиническую практику.

Основным способом такого внедрения стали так называемые клинические рекомендации (КР).

Клинические рекомендации, а также протоколы лечения представляют собой периодически разрабатываемые документы, созданные на основе результатов крупных клинических исследований, систематических обзоров и мета-анализов [2]. Рекомендации разрабатываются профессиональными медицинскими сообществами и экспертами и предназначены для практикующих врачей для принятия наиболее грамотных и эффективных решений о выборе способов диагностики, лечения, с целью повышения квалификации практикующих врачей, создания новых стандартов и порядков лечения [3-5]. Неоднократно было продемонстрировано, что терапия согласно рекомендациям не только улучшает качество жизни, но и способствует снижению больничной летальности и отдаленной смертности [6-8].

Полное следование КР не всегда бывает возможно по целому ряду причин, среди которых ведущее место занимает незнание врачами клинических рекомендаций и неумение их использовать [9, 10]. Такая ситуация приводит к необходимости оценки лечебных мероприятий в реальной практике [11, 12].

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор,
руководитель отдела профилактической фармакотерапии
ГНИЦПМ

Суворов Александр Юрьевич – м.н.с. того же отдела

В настоящее время наличие тех или иных систем оценки качества проводимого лечения является обязательным компонентом системы здравоохранения любой развитой страны, однако эти системы в разных странах имеют свои особенности. Цель настоящей публикации – описать основные принципы, на которых строится в настоящее время оценка качества лечения, в первую очередь, медикаментозного, на примере кардиологии – области медицины, где задействовано самое большое количество врачей и где, как уже отмечалось, принципы доказательной медицины на сегодняшний день получили наибольшее развитие.

Оценка лечения в развитых странах западной Европы и Северной Америки

Во многих развитых странах давно предпринимаются попытки оценить качество лечения различных кардиологических заболеваний. В США существуют различные региональные программы по оценке качества лечения, действующие под эгидой Федерального Агентства по Исследованиям и Качеству в Здравоохранении (Agency for Healthcare Research and Quality; <http://www.ahrq.gov/>). Эти программы регулируют контроль качества в учреждениях, связанных с государственной страховой программой Medicare (<http://www.medicare.gov>). В Великобритании вопросами качества лечения и контроля занимается Национальное Агентство Безопасности Пациентов (National Patient Safety Agency), подразделение Национальной Службы Здравоохранения (<http://www.npsa.nhs.uk/>). Помимо государственных структур нередко существуют и крупные общественные организации по контролю за качеством оказания медицинской помощи. В США такие функции выполняет Национальный Форум по Качеству (National Quality Forum; <http://www.qualityforum.org>), в Германии – Агентство по Качеству в Здравоохранении (German Agency for Quality in Medicine; <http://www.aeqz.de/>), в Великобритании ряд программ по качеству и контролю осуществляет Фонд Здравоохранения (The Health Foundation; <http://www.health.org.uk/>). Программы, в соответствии с которыми действуют общественные организации, разрабатываются государством. Таким образом, контроль за качеством в системе здравоохранения становится публичным.

Реализация задачи по оценке качества лечения наиболее успешно может быть выполнена в рамках медицинских регистров. Проиллюстрировать это можно с помощью крупных зарубежных регистров острого инфаркта миокарда (ОИМ), основной целью которых являлось проведение оценки лечения (табл. 1). Инфаркт миокарда является одним из наиболее тяжелых осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), характеризующийся высокой смертностью. С другой стороны,

современные методы лечения, основанные на данных доказательной медицины, позволяют существенно снизить смертность. Контроль оценки качества лечения, его соответствия современным КР имеют особую значимость для ОИМ.

Обращает на себя внимание, что среди различных способов оценки лечения все большую роль приобретают так называемые шкалы композитной оценки [18]. В процессе разработки таких шкал группа экспертов на основании действующих клинических рекомендаций выделяет несколько наиболее важных лечебно-диагностических мероприятий по конкретному заболеванию, затем составляется шкала оценки из полученной группы показателей, где каждый показатель будет важен в равной степени [19, 20]. Использование композитных шкал позволило создать рейтинги лечебных учреждений для распределения финансов и премирования, ориентируясь на лечебно-диагностический процесс и госпитальную смертность. Научная значимость описанных композитных шкал представляет определенный интерес, т.к. при включении показателей эксперты ориентировались строго на актуальные клинические рекомендации [21].

Создание шкал оценки

При создании шкалы эксперты должны решить ряд вопросов, таких как решение о включении в шкалу того или иного показателя, определение группы пациентов, информация о сроках наблюдения и исходах, включение дополнительных показателей, связанных с тяжестью состояния и сопутствующих заболеваниях. Эти принципиальные вопросы и являются этапами создания шкалы оценки и будут рассмотрены ниже.

Включение показателей в шкалу

Первый из них связан с кругом показателей и мероприятий из рекомендаций, которые следует включить. Чаще всего решение о включении принимается экспертной комиссией, создающей шкалу. Рекомендации для использования композитных шкал в кардиологии в США разрабатывает Национальный форум по Качеству (National Quality Forum) [22], а также Американский колледж кардиологии совместно с Американской кардиологической ассоциацией [23] на основании современных клинических рекомендаций по лечению. Шкалы оценки других стран, например, шкала Британского регистра ОИМ MINAP или Французского регистра ОИМ основываются на локальных клинических рекомендациях NICE и Европейского общества кардиологов [16, 17].

Включение пациентов в процесс оценки

Чем больше пациентов будет включено в регистр оценки, тем более полной будет реальная картина

Таблица 1. Регистры по оценке лечения ОИМ (западные страны)

Параметр	Medicare HQI (США) [13]	GWTG ACTION Registry (США) [14]	Шкала Канадского общества кардиологов [15]	MINAP (Великобритания) [16]	Регистр ОИМ Франции [17]
Годы проведения	2003 г. – н.в.	2007 г. – н.в.	2007 г. – н.в.	2000 г. – н.в.	2008-2010 гг.
Число пациентов	2003-2012 гг.: около 2 700 000 пациентов	2007-2008 гг.: 103 890 пациентов		Около 85 000 пациентов ежегодно	39 777 пациентов
Метод оценки	Композитная шкала	Композитная шкала	Композитная шкала	Анализ базы данных	Композитная шкала
Характеристика метода оценки	9 комбинированных показателей, основанных на клинических рекомендациях	8 показателей при острой фазе ОИМ (на основании РКИ), 7 показателей при выписке	38 показателей при ОИМ (при - госпитализации и при выписке)	123 различных показателя базы данных (на момент 2010 г), характеризующие самого пациента, лечение, рекомендации при выписке	4 показателя, шкала «всё-или-ничего» – баллы начислены только за выполнение всех 4 показателей
Включение в оценку показателя смертности	30-дневная смертность	Нет	30-дневные и годовые показатели смертности, повторных госпитализаций по поводу ОКС, повторных госпитализаций по поводу ХСН	Смертность, повторные госпитализации на различных сроках, анализ факторов риска	Нет
Составление рейтингов ЛПУ/Аудит	Да	Да	Да	Да	Да
ОИМ – острый инфаркт миокарда; РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; ОКС – острый коронарный синдром; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение; н.в. - по настоящее время					

проводимого лечебно-диагностического процесса. В наиболее информативной шкале учитывается не только выполнение конкретных положений рекомендаций, но и наличие противопоказаний у пациентов, что позволяет включить в регистры максимальное количество пациентов [23].

Учет смертности и исходов при оценке

Контроль за выполнением регламентов и стандартов представляется крайне важным, однако не менее важным является влияние выполнения КР на исходы заболеваний. В некоторых шкалах оценки США (проект Medicare HQI, регистр Канадского общества кардиологов) используют показатели 30-дневной больничной летальности. Выбор срока наблюдения представляется одной из самых трудных задач при создании шкал оценки. Включение в показатели оценки исходов заболевания приводит к необходимости устанавливать повторный контакт с пациентом, что, во-первых, влечет дополнительные затраты, во-вторых, отклик пациентов может оказаться слишком малым [24].

Учет состояния пациента и коморбидности при оценке

В ряде исследований продемонстрировано, что исход заболевания, в частности, показатели больничной летальности, напрямую зависят от состояния пациента на момент госпитализации в стационар. На основании результатов этих исследований были созданы

многочисленные шкалы риска, наиболее известными из которых в кардиологии являются Killip [25], GRACE [26], GUSTO [27] и ряд других. Проводились неоднократные попытки создания различных индексов, которые могли бы позволить оценить влияние сопутствующих и фоновых заболеваний на исходы, например, индекс PROFUND [28]. Однако попытки создания таких показателей сталкивались с огромной гетерогенностью сопутствующих заболеваний и сложностью при интерпретации роли каждого из них [29].

Проведение оценки лечения в РФ

Оценить существовавшую в СССР систему оценки качества лечения по литературным данным достаточно сложно. Существовали школы крупных врачей, таких, как Е.И. Чазов, А.Л. Мясников, В.Х. Василенко, Е.М. Тареев и ряда других ученых [30]. Лечение, проводимое по их руководствам, считалось примером для следования. Попытки некоего системного подхода при оценке лечения стали зарождаться в середине 80-х годов прошлого века и затрагивали, в основном, эпидемиологические данные о заболеваемости, распространенности и смертности [31,32]

В настоящее время проведение оценки качества лечения в РФ закреплено в Федеральном законе (ФЗ) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [33], в ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» [34], различные

элементы проведения оценки лечения содержатся в приказах Федерального и территориальных Фондов обязательного медицинского страхования (ФОМС).

На основании вышеупомянутых Законов, основными документами, регламентирующими объем и длительность медицинской помощи, конкретные препараты, лечебные и диагностические мероприятия являются стандарты и порядки оказания медицинской помощи (далее – стандарты и порядки) [33]. Стандарты утверждаются приказом Министерства Здравоохранения РФ. Стандарты и порядки, по сути, являются экономическими документами, в них не содержится информации о принятии тактических решений для практикующего врача в конкретной клинической ситуации.

Сегодня работа по созданию и внедрению клинических рекомендаций входит в приоритетные задачи Министерства Здравоохранения [35]. Федеральный Закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [33] упоминает о деятельности профессиональных некоммерческих медицинских организаций, непосредственно принимающих участие в создании клинических рекомендаций. Таким образом, работа по внедрению рекомендаций и данных доказательной медицины в реальную практику и в оценку лечения в России ведется, в дальнейшем ожидается присвоение клиническим рекомендациям некоего правового статуса [35].

Экспертиза медицинской помощи

Экспертная оценка медицинской помощи в РФ сводится к выполнению определенного объема помощи на основании стандартов и порядков. Оценку проводит врач-эксперт, который, в соответствии с ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» [34], является лицом, «имеющим высшее профессиональное образование, свидетельство об аккредитации специалиста или сертификат специалиста, стаж работы по соответствующей врачебной специальности не менее 10 лет и прошедший подготовку по вопросам экспертной деятельности в сфере обязательного медицинского страхования...». Статья 87 того же Закона обязывает врача-эксперта проводить контроль объема, сроков лечения в соответствии с принятыми порядками и стандартами оказания медицинской помощи [34]. В РФ должность врача-эксперта в том значении, которое определена Законом, востребована, в основном, в страховых компаниях. Определение качества медицинской помощи дается в Законе РФ от 21.11.11 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [33]: «совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень до-

стижения запланированного результата». Из этого определения следует, что проводимая экспертиза медицинской помощи на сегодня является в большей степени оценкой проведенного объема лечения, а не его качества. Такая ситуация, по-видимому, вызвана именно тем, что законодательно определен статус стандартов и порядков, но не клинических рекомендаций.

Обсуждение

Несмотря на значительную потребность в оценке качества лечения ССЗ, в РФ оценка фактически представляет собой сравнение проведенного лечения и утвержденных Министерством Здравоохранения стандартов и порядков лечения. Госпитальная летальность, качество жизни пациента, отдаленный прогноз, а также соответствие лечения актуальным клиническим рекомендациям на сегодняшний день не учитывается.

Создание новых способов оценки представляют огромный интерес для РФ в аспекте практического здравоохранения, т.к. заболеваемость, распространенность и смертность от кардиологических заболеваний чрезвычайно высока.

Любые предложенные для проведения оценки методики должны, во-первых, опираться на данные доказательной медицины, т.к. именно результаты крупномасштабных исследований дают реальные данные о значимости тех или иных видов лечения, конкретных лекарственных препаратов. Во-вторых, система оценки должна быть максимально простой в использовании, чтобы ее можно было использовать в масштабах практического здравоохранения. В-третьих, метод оценки должен быть опробован в регистрах, где бы отслеживались отдаленные исходы заболеваний. Подобные исследования существуют, например, регистры ОИМ РЕКОРД и РЕКОРД-2 [36], ЛИС [37], завершается работа над регистром больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения – ЛИС-2 [38]. Во всех этих регистрах одной из ведущих задач являлось изучение отдаленных исходов.

Представляется логичным, если роль создателей методик оценки возьмут на себя именно профессиональные некоммерческие медицинские организации и научные общества, как специалисты, участвующие в разработке клинических рекомендаций.

Заключение

Проведение оценки лечения кардиологических заболеваний представляет собой многогранный процесс, при котором учитываются многие моменты, связанные как непосредственно с терапией (лечение, опирающееся на клинические рекомендации), так и с пациентом (тяжесть состояния, больничная летальность и отдаленная смертность). Выбор конкретного механизма зависит от конечных целей исследования:

для оценки фармако-экономического профиля конкретного лечебного учреждения требуются одни показатели, при изучении отдаленных исходов и степени приверженности клиническим рекомендациям требуется совершенно другие алгоритмы. Поиски способа оценки будут перспективными как для отдельных лечебных учреждений, так и для мирового здравоохранения, пока

совершенствуется медицинская наука и открываются новые способы лечения.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов применительно к теме данной статьи.

Литература

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312(7023):71-2.
2. Rousseau N, McCall E, Newton J, et al. Practice based, longitudinal, qualitative interview study of computerised evidence based guidelines in primary care. *BMJ* 2003;326(7384):314.
3. Burgers JS, Cluzeau FA, Hanna SE, et al. Characteristics of high-quality guidelines: evaluation of 86 clinical guidelines developed in ten European countries and Canada. *International journal of technology assessment in health care* 2003;19(1):148-57.
4. Burgers JS, Grol RP, Zaat JO, et al. Characteristics of effective clinical guidelines for general practice. *The British journal of general practice* 2003;53(486):15-9.
5. Larson E. Status of practice guidelines in the United States: CDC guidelines as an example. *Preventive medicine* 2003;36(5):519-24.
6. Micieli G, Cavallini A, Quaglini S. Guideline compliance improves stroke outcome: a preliminary study in 4 districts in the Italian region of Lombardia. *Stroke* 2002;33(5):1341-7.
7. Norring B, Wester P, Sunnerhagen KS, et al. Beyond conventional stroke guidelines: setting priorities. *Stroke* 2007;38(7):2185-90.
8. Kapral MK, Laupacis A, Phillips SJ, et al. Stroke care delivery in institutions participating in the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke* 2004;35(7):1756-62.
9. Martsevich SYu, Drozdova LY, Lukina YuV, et al. How clinicians assess the possibilities of modern medical therapy in patients with ischemic heart disease. The results of the poll in Moscow and Voronezh. *Ration Pharmacother Cardiol* 2010; 6 (2): 145-8. Russian (Марцевич С.Ю. Дроздова Л.Ю., Лукина Ю.В., и др. Как оценивают практические врачи возможности современной медикаментозной терапии больных ишемической болезнью сердца. Результаты опросов в Москве и Воронеже. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010;6(2):145-8).
10. Martsevich SYu, Drozdova LY, Voronina VP. Health and education of the doctor: two ingredients for success. *Ration Pharmacother Cardiol* 2010; 6 (1): 73-6. Russian (Марцевич С.Ю. Дроздова Л.Ю., Воронина В.П. Здоровье и образование врача: две составляющие успеха. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010;6(1):73-6).
11. Ebben RH, Vloet LC, Verhofstad MH, et al. Adherence to guidelines and protocols in the prehospital and emergency care setting: a systematic review. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 2013;21:9.
12. Tsai CL, Magid DJ, Sullivan AF, et al. Quality of care for acute myocardial infarction in 58 U.S. emergency departments. *Academic emergency* 2010;17(9):940-50.
13. Kroch E, Van Dusen C. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) /Premier Hospital Quality Incentive Demonstration Project. White Paper. Premier. 2012. Available at https://www.premier-inc.com/wps/wcm/connect/d7ea1df4-bed3-4f96-bfbf-a2c664e64993/Premier_HQID_Final_White_Paper_28Nov2012.pdf?MOD=AJPERES. Accessed by 30.08.2014.
14. Peterson ED, Roe MT, Rumsfeld JS, et al. A call to ACTION (acute coronary treatment and intervention outcomes network): a national effort to promote timely clinical feedback and support continuous quality improvement for acute myocardial infarction. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2009;2(5):491-9.
15. Tu JV, Khalid L, Donovan LR, Ko DT. Indicators of quality of care for patients with acute myocardial infarction. *CMAJ* 2008;179(9):909-15.
16. Herrett E, Smeeth L, Walker L, Weston C. The Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP). *Heart* 2010;96(16):1264-7.
17. Schiele F, Capuano F, Derumeaux G, et al. Hospital ranking based on discharge prescriptions after acute myocardial infarction. A national assessment over 3 consecutive years. *Abstract 5232. Eur Heart J* 2012;33 (Abstract Supplement):955.
18. Eapen ZJ, Fonarow GC, Dai D, et al. Comparison of composite measure methodologies for rewarding quality of care: an analysis from the American Heart Association's Get With The Guidelines program. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2011;4(6):610-8.
19. Normand SL, McNeil BJ, Peterson LE, Palmer RH. Eliciting expert opinion using the Delphi technique: identifying performance indicators for cardiovascular disease. *International journal for quality in health care* 1998;10(3):247-60.
20. Krumholz HM, Anderson JL, Bachelder BL, et al. ACC/AHA 2008 performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures for ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) Developed in Collaboration With the American Academy of Family Physicians and American College of Emergency Physicians Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Hospital Medicine. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(24):2046-99.
21. Landrum MB, Bronskill SE, Normand S. Analytic Methods for Constructing Cross-Sectional Profiles of Health Care Providers. *Health Services and Outcomes Research Methodology* 2000;1(1):23-47.
22. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31(22):2755-64.
23. Peterson ED, DeLong ER, Masoudi FA, et al. ACCF/AHA 2010 Position Statement on Composite Measures for Healthcare Performance Assessment: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to develop a position statement on composite measures). *Circulation* 2010;121(15):1780-91.
24. Spertus JA, Eagle KA, Krumholz HM, et al. American College of Cardiology and American Heart Association methodology for the selection and creation of performance measures for quantifying the quality of cardiovascular care. *JACC* 2005;45(7):1147-56.
25. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *JACC* 1967;20(4):457-64.
26. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23(15):1177-89.
27. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *NEJM* 1993;329(10):673-82.
28. Bernabeu-Wittel M, Formiga F, Ollero-Baturone M. A new prognostic index centered on polypathological patients. The PROFUND index. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2011;66(12):1393-4.
29. Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing research reviews* 2011;10(4):430-9.
30. Sorokina TS. History of Medicine. Moscow: Academy; 2008. Russian (Сорокина Т.С. История медицины. М.: Академия; 2008).
31. Almazov VA, Chavpetsov VF. Rapid assessment of cardiac care, as a way of intensification of specialized medical services. *Bulletin of AMS USSR* 1988; 8: 38-43. Russian (Алмазов В.А., Чавецов В.Ф. Оперативная оценка кардиологической помощи, как способ интенсификации специализированной медицинской службы. Вестник АМН СССР 1988;8:38-43).
32. Sokolov AM. Principles of integrated assessment of the level of care meredchno disease. *Doctoring* 1990; 3: 117-9. Russian (Соколов А.М. Принципы интегрированной оценки уровнем медицинской помощи меречно-сосудистых заболеваний. Врачебное Дело 1990;3:117-9).
33. Federal Law "On the basis of health protection in the Russian Federation" N 323-FL (Ed. from 25.11.2013, 21.11.2011 Adopted by the State Duma). Russian (Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" N 323-ФЗ (ред. от 25.11.2013; Принят Гос. Думой 21.11.2011)).
34. Federal Law "On Compulsory Medical Insurance in the Russian Federation" N 326-FL. (Adopted by the State Duma 29.11.2010, Ed. from 25.11.2013). Russian (Федеральный закон "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" N 326-ФЗ. (Принят Гос. Думой 29.11.2010; ред. от 25.11.2013)).
35. The results of work of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2013 and tasks for 2014 Мичишц: МоН РФ; 2014. Russian (Об итогах работы Министерства Здравоохранения Российской Федерации в 2013 г. и задачах на 2014 г. М.: МЗ РФ; 2014).
36. Ehrlich AD, Gratsianskii NA. Acute coronary syndrome without ST elevation in the actual practice of Russian hospitals. Comparative data registers "RECORD-2" and "RECORD". *Cardiology* 2012; 10: 9-16. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром без подъемов ST в реальной практике российских стационаров. Сравнительные данные регистров «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД». Кардиология 2012;10:9-16).
37. Martsevich SYu, Ginsburg ML, Kutishenko NP, et al. The LIS Study (Lubertsy study mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of drug therapy. Part 1: How patients are treated prior myocardial infarction, and how this affects mortality in the hospital. *Ration Pharmacother Cardiol* 2012; 8 (5): 681-4. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012;8(5):681-4).
38. Boytsov SA, Martsevich SYu, Ginsburg ML, et al. Lubertsy mortality study of patients after stroke or transient ischemic attack (FOX-2). Design and evaluation of drug therapy. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (2): 114-22. Russian (Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(2):114-22).

Поступила: 28.07.2014
Принята в печать: 26.08.2014

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ, ОСНОВАННАЯ НА РЕЗУЛЬТАТАХ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АУДИТА: ПРИНЦИПЫ И ПРИМЕНЕНИЕ В БОЛГАРИИ

Т.Й. Веков*

Медицинский университет Плевена. Ул. Св. Климента Охридского 1, Плевен, 5800 Болгария

Рассмотрены теоретические основы использования фармакоэкономического анализа для оценки альтернативных методов фармакотерапии с целью повышения экономической эффективности их использования и обеспечения возмещения их стоимости за счет государственных средств. Представлен алгоритм фармакоэкономического аудита, который применим для оценки достоверности фармакоэкономических данных, полученных от фармацевтических компаний при прохождении процедуры на включение в список разрешенных лекарств, затраты на которые возмещаются за счет государственных средств.

Ключевые слова: фармакоэкономический аудит, экономически рациональные фармакотерапии, возмещение затрат, позитивный список лекарственных средств.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):402–405

Rational pharmacotherapy based on pharmacoeconomic data audit: principles and application in Bulgaria

T. Vekov*

Medical University of Pleven. Sv. Kliment Ohridski str. 1, Pleven, 5800 Bulgaria

The theoretical foundations of the application of pharmacoeconomic evaluations of pharmacotherapies in order to improve their economic efficiency and support the process of taking decisions on their payment from public funds are examined. An algorithm is presented for the pharmacoeconomic audit, which is applicable for assessing the objectivity and reliability of the proposed pharmacoeconomic data from pharmaceutical manufacturers in the application process for inclusion in the positive list of medicines in Bulgaria and the reimbursement of economically rational pharmacotherapies from the public health fund.

Key words: pharmacoeconomic audit, economically rational pharmacotherapies, reimbursement, positive list of medicines.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):402–405

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): t.vekov.mu.pleven@abv.bg

Введение

В соответствии с законодательством Болгарии лекарственные средства, стоимость которых возмещается за счет государственных средств из Национального фонда медицинского страхования, должны быть включены в так называемый Список Разрешенных Лекарственных Средств (СРЛС). Условия, при которых лекарственные средства могут быть включены в СРЛС, описаны в Постановлении об условиях, правилах и процедурах регулирования и регистрации цен на медицинские средства 2013 г [1].

Каждое заявление о включении лекарственного препарата в СРЛС проходит юридическую, медицинскую и экономическую экспертизу в специализированном административном органе (Национальный Совет по ценам и возмещению стоимости лекарственных препаратов), который принимает решение о ценообразовании и возмещении стоимости лекарственных средств.

Наряду с оценкой внешнего и внутреннего ценообразования [2] эксперты Национального Совета проводят фармакоэкономическую оценку лекарственных средств, в том числе анализ затраты-эффективность (Cost-effectiveness analysis – CEA), экономическую оценку добавочной стоимости для пациента, сравнение расходов с имеющимися альтернативами.

Анализ затраты-эффективность (CEA) и сопоставление с альтернативными методами проводится на основе данных, предоставленных производителем лекарственного средства, и аналогичных фармакоэкономических исследований, выполненных в других странах.

Объективная оценка представленных результатов фармакоэкономического анализа требует критического изучения использованных методов с применением десятиступенчатого алгоритма фармакоэкономического аудита.

Таким образом, Национальный Совет по ценам и возмещению лекарственных препаратов гарантирует объективность и прозрачность своих решений, связанных с управлением государственными средствами и возмещением стоимости лекарственных средств.

Алгоритм фармакоэкономического аудита

Критический анализ результатов фармакоэкономических исследований – особенно важная часть работы экспертов Национального Совета, которые принимают решения о ценообразовании и возмещении стоимости лекарственных средств. При экспертизе результатов экономических оценок обязательно следует выяснять вопрос о методологии исследования, валидности результатов оценки фармакотерапии и применимости результатов в Болгарии [3].

Следовательно, критический анализ фармакоэкономического анализа охватывает все составляющие

Сведения об авторе:

Веков Тони Йонков – д.м.н., профессор Медицинского университета Плевена

оценки затратной эффективности, необходимой для определения рациональности применения каждого вида лекарственной терапии. На рис. 1 представлен рабочий алгоритм, который используют для критического анализа результатов фармакоэкономического исследования. Алгоритм включает десять основных вопросов, на которые должен ответить Национальный Совет по ценам и возмещению стоимости лекарственных препаратов до принятия окончательного решения о допущении или недопущении финансирования нового вида лекарственной терапии за счет государственных средств.

Представленный десятиступенчатый алгоритм может быть рассмотрен и в качестве «фармакоэкономического аудита» представленных данных с целью оценки затратной эффективности новых видов фармакотерапии.

Важно отметить, что прежде, чем приступить к анализу данных, необходимо обосновать применение конкретного метода фармакоэкономической оценки.

Анализ «минимизация затрат» (Cost-minimization analysis – СМА) неприемлем для фармакоэкономического анализа кроме случаев, когда сравниваются лекарственные средства с одним и тем же международным непатентованным названием. Даже в этих случаях СМА является излишним, так как дженерики должны быть совершенно идентичны (клинически эквивалентны), и результат анализа определяется только ценой конкретных брендов, режимом дозирования и способом введения [4].

Следовательно, методы фармакоэкономического анализа должны представлять собой оценку эффекта для пациента от конкретного вида фармакотерапии на единицу затрат. Это уже упомянутый метод фармакоэкономического анализа затраты-эффективность (СЕА), который является предпочтительным при сопоставлении лекарственных альтернатив, так как последние обычно приводят к однотипным конечным или промежуточным результатам – например, снижению уровня холестерина. После выбора метода анализа следует приступить к этапам фармакоэкономического аудита.

1. Правильно ли сформулирована цель фармакоэкономического анализа?

Фармакоэкономический анализ проводится с позиции одной из заинтересованных сторон, например, системы здравоохранения или государства. В первом случае фармакоэкономический анализ позволяет получить данные для лиц, принимающих решение о возможной пользе лекарственного средства для пациентов, в пределах определенного бюджета здравоохранения. Во втором случае – при анализе с позиции общества в целом, оценивают все затраты и эффекты, прямо или косвенно связанные с конкретным видом фармакотерапии. Ос-

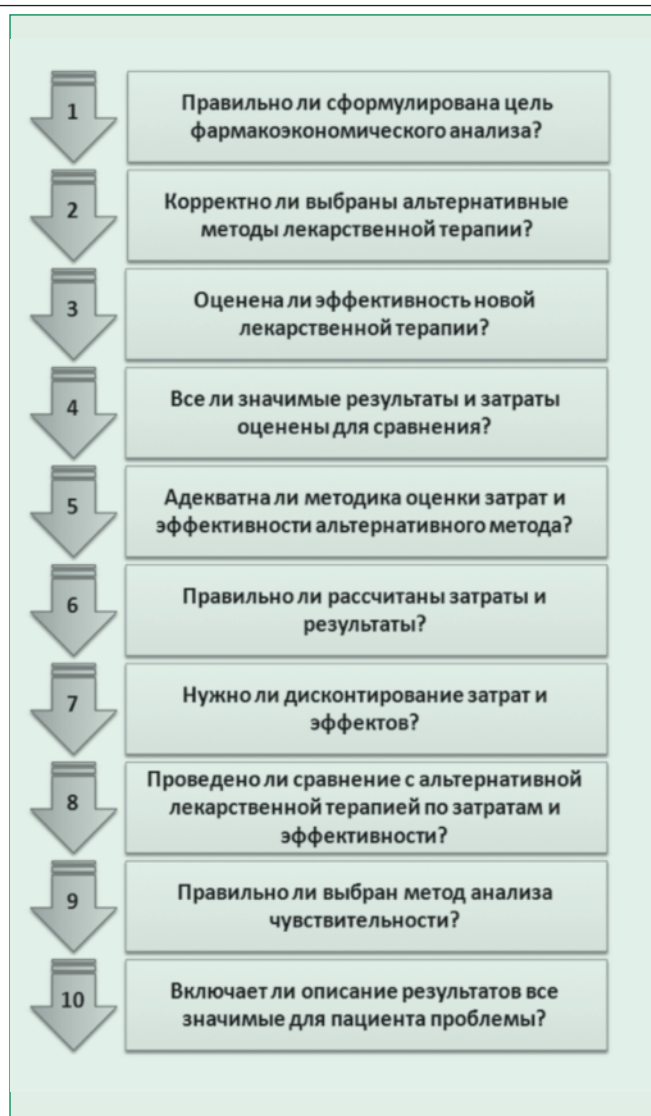


Рисунок 1. Рабочий алгоритм критического анализа методов оценки

новное различие между этими двумя оценками в том, что позиция государства включает в себя и потери в экономике [5]. В задачу Национального Совета по ценам и возмещению стоимости лекарственных препаратов входит анализ с точки зрения системы здравоохранения, в том числе, анализ непосредственной пользы для здоровья, а также затрат без оценки косвенных расходов от потерь производительности труда пациентов.

2. Корректно ли выбраны альтернативные методы лекарственной терапии?

Необходимо четкое описание терапевтических альтернатив – для того, чтобы эксперты Национального Совета могли оценить их применимость в местной системе здравоохранения и принять решение – можно ли пренебречь некоторыми затратами и результатами при проведении фармакоэкономического анализа. Кроме этого, эксперты могут применить описанные процедуры экономической оценки и в других целях [6].

3. Оценена ли эффективность новой лекарственной терапии?

Главный аспект оценки эффективности – это сопоставление положительных эффектов с потенциальными нежелательными эффектами. Ответ на этот вопрос содержится в данных многоцентровых рандомизированных клинических исследований, которые представляются фармацевтическими производителями.

Сравнение терапевтической эффективности лекарственных альтернатив обязательно требует данных перекрестных рандомизированных клинических исследований, в которых сравниваются терапевтические результаты новой лекарственной терапии с результатами применяемого на данный момент варианта лечения, называемого «золотым стандартом» [5].

Рандомизированные клинические исследования, которые сравнивают действие нового лекарственного средства с действием плацебо в контрольной группе, приемлемы только тогда, когда исследуется профиль безопасности нового лекарственного средства или когда оно позиционируется как новый метод лечения, не имеющий альтернатив [8].

4. Все ли значимые результаты и затраты оценены для сравнения?

Затраты могут классифицироваться в трех основных группах – прямые затраты здравоохранения, затраты из собственных ресурсов пациента и его семьи, и косвенные расходы других секторов вне системы здравоохранения. Аналогичным образом эффекты также могут быть разделены на три группы – изменения в состоянии здоровья (физическое, социальное и эмоциональное), предпочитаемые медицинские результаты и готовность платить [9]. Комбинирование этой информации позволяет экспертам Национального Совета определить, какие данные о специфических расходах и результатах уместно включить в фармакоэкономический анализ.

5. Адекватна ли методика оценки затрат и эффективности альтернативного метода?

В то время как идентификация, измерение и оценка затрат и эффектов часто происходят одновременно в разных видах экономического анализа, надлежащей практикой в проведении фармакоэкономического аудита является рассмотрение каждого из этих мероприятий в качестве отдельного этапа аудита [10]. Измерение затрат всегда следует проводить при помощи адекватной методики. При измерении эффектов ключевое значение имеет выбранный метод доказательства связи между промежуточными результатами (например, снижение уровня холестерина) и конечными результатами (например, увеличение продолжительности жизни). Для установления причинно-следственной связи важно применять адекватные методы статистической обработки.

6. Правильно ли рассчитаны затраты и результаты?

При аналитической фармакоэкономической оценке должны быть четко изложены источники и методы оценки затрат и эффектов. Как правило, затраты вычисляются в местной валюте на основе расценок на оплату труда, цен на потребительские товары и услуги, и часто могут быть заимствованы у соответствующих бюджетов или национальных статистических ведомств [11]. Здесь важно отметить, что Национальный Совет по ценам и возмещению стоимости лекарственных препаратов обязан принимать к рассмотрению результаты фармакоэкономического анализа только после их адаптации к местным условиям. Кроме того, при расчете будущих затрат необходимо учитывать все инфляционные, конъюнктурные, нормативные и другие возможные изменения, которые также являются специфическими национальными особенностями.

При определении результатов уместно применять два основных подхода: опытное тестирование полученных результатов на разных популяциях, введенное Торансом (Torranse, 1986) [12], или оценку результатов при помощи метода Вайнштейна (Weinstein, 1981) [6].

7. Нужно ли дисконтирование затрат и эффектов?

Сравнение эффективности лекарственных терапий необходимо осуществлять в одной временной точке (как правило, это настоящее время). Корректирование затрат и результатов, которые будут относиться к будущему, следует производить с применением соответствующего коэффициента, который учитывает инфляцию и уровень цен [12].

8. Проведено ли сравнение с альтернативной лекарственной терапией по затратам и эффективности?

Для проведения сопоставления двух лекарственных средств необходимо рассмотреть дополнительные расходы нового вида фармакотерапии по сравнению с расходами на фармакотерапию, применяемую на данный момент, а также сопоставить с дополнительными результатами, т.е., с пользой, которую предоставляет данное лечение.

Дифференциальный анализ обычно вычисляется по формуле:

$$CE = \frac{P_2 - P_1}{QALY_2 - QALY_1}$$

где: CE – дифференциальная затратная эффективность (коэффициент отношения приращений); P_2, P_1 – суммарные затраты на новую фармакотерапию и существующую альтернативу; $QALY_2, QALY_1$ – польза от новой фармакотерапии и от существующей альтернативы.

9. Правильно ли выбран метод анализа чувствительности?

На сегодняшний день большинство экономических исследований проводится параллельно с клинически-

ми испытаниями. Данные, как правило, стохастические (имеют среднюю величину и вариацию). При стохастических клинических данных обязательно прилагаются тесты на статистическую значимость или предоставляются интервалы доверительности. Неопределенность при оценке расходов и результатов может быть уменьшена или устранена при помощи анализа чувствительности, статистического допущения или путем сочетания обоих подходов [6].

10. Включает ли описание результатов все значимые для пациента проблемы?

Представление, интерпретация и использование результатов рандомизированных клинических испытаний и фармакоэкономических оценок должны включать сопоставление результатов разных исследований и адаптации данных при их экстраполяции из одной страны в другую.

Литература

1. Leopold C., Vagler S., Mantel-Teunissen A. Differences in external price referencing in Europe – A descriptive overview. *Health Policy* 2012; 104(1): 50-60.
2. Gandjour A. Reference Pricing and Price Negotiations for Innovative New Drugs, Viable Policies in the Long Term? *Pharmaco Economics* 2013; 31(1): 11-5.
3. Grieve R., Sadique M. Statistical methods for cost-effectiveness analyses that use observational data: A critical appraisal tool and review of current practice. *Health Economics* 2013; 22(4): 486-500.
4. Dakin H., Wordsworth S. Cost-minimisation analysis vs. cost-effectiveness analysis. *Health Economics* 2013; 22(1): 22-34.
5. Norman R., Hall J., Street D., Viney R. Efficiency and equity: A stated preference approach. *Health Economics* 2013; 22(5): 568-81.
6. Weinstein M. Economic assessments of medical practices and technologies. *Medical Decision-Making* 1981; 4: 309-30.
7. Gold M., Siegel J., Russell L., Weinstein M. *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. NY: Oxford University Press; 1996.

Заключение

Фармакоэкономический аудит структуры, методов и источников данных фармакоэкономического анализа, связанных с принятием решения о ценообразовании и возмещении затрат на лекарственные средства Национальным Советом Болгарии по ценам и возмещению стоимости лекарственных препаратов, является важным инструментом гарантии прозрачности принятых решений. Определение, насколько экономически и терапевтически рациональной является данный вид фармакотерапии по сравнению с существующей лекарственной альтернативой, всегда должно основываться на описанном выше аудите предоставленных данных [12].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

8. Espin J., Rovira J. Analysis of differences and commonalities in pricing and reimbursement systems in Europe. European Commission, 2007. Available at: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/health-care/files/docs/study_pricing_2007/andalusian_school_public_health_report_pricing_2007_en.pdf. Accessed by 20.06.2014.
9. Cabrales A., Jimenez-Martin S. The determinants of pricing in pharmaceuticals: Are US prices really so high? *Health Economics* 2013; 11: 1377-97.
10. Forster M., Pertile P. Optimal decision rules for HTA under uncertainty: a wider, dynamic perspective. *Health Economics* 2013; 12: 1507-14.
11. Longworth L., Youn J., Bojke L. et al. When Does NICE Recommend the Use of Health Technologies Within a Program of Evidence Development? *Pharmaco Economics* 2013; 31(2): 137-50.
12. Torrance G. Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J Health Economics* 1986; 5: 1-30.

Поступила: 27.05.2014
Принята в печать: 06.06.2014

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПИРИБЕДИЛА В ЛЕЧЕНИИ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Н.С. Акимова^{1*}, Т.В. Мартынович¹, Д.Г. Персашвили², Ю.Г. Шварц¹

¹ Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

² Клиническая больница имени С.Р. Миротворцева. 410054, Саратов, ул. Большая Садовая, 137

Цель. Изучить особенности применения пирибедила в терапии умеренных когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза.

Материал и методы. Проведено открытое рандомизированное исследование эффективности пирибедила в терапии умеренных когнитивных расстройств у пациентов с ХСН ишемического генеза. В группу лечения и группу контроля было включено по 20 больных, страдающих ХСН на фоне ИБС. Пациентам активной группы назначали пирибедил в дозе 50 мг ежедневно в течение 12 нед. Для оценки когнитивных функций на визите скрининга и заключительном визите 12 нед проводили 5 и 7 субтесты Векслера и корректурная проба Бурдона.

Результаты. На заключительном визите было выявлено достоверное улучшение результатов когнитивных тестов в группе пациентов, принимающих пирибедил. Наибольший эффект препарата наблюдали у более молодых пациентов, при увеличении толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и нарастании конечно-диастолического размера левого желудочка.

Заключение. Пирибедил достоверно улучшает показатели памяти и внимания у пациентов с ХСН ишемического генеза и может использоваться в терапии умеренных когнитивных расстройств у этих больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, умеренные когнитивные расстройства, пирибедил.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):406-410

Features of piri-bedil use in the treatment of mild cognitive impairments in patients with chronic heart failure

N.S. Akimova^{1*}, T.V. Martinovich¹, D.G. Persashvili¹, Y.G. Shvarts¹

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

² Clinical Hospital named after S.R. Mirovtortsev. Bolshaya Sadovaya ul. 137 Saratov, 410054 Russia

Aim. To study the features of piri-bedil use in the treatment of mild cognitive impairments in patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. Open randomized study of piri-bedil efficacy in treatment of mild cognitive impairments of the patients with CHF and ischemic heart disease was performed. Eligible patients were randomized into group of piri-bedil treatment or control group. Each group included 20 patients. Patients of the main group received piri-bedil 50 mg a day during 12 weeks. Cognitive functions were estimated by Burdon's test, 5 and 7 subtests of Wexler before and after 12 weeks of treatment.

Results. Significant improvement of cognitive tests was revealed in patients receiving piri-bedil at the final visit. Maximum effect of the drug was observed in younger patients, patients with increased carotid arteries intima-media thickness and increased left ventricular end-diastolic dimension.

Conclusion. Piri-bedil significantly improves memory and attention in patients with CHF and can be used in therapy of mild cognitive impairments in these patients.

Key words: chronic heart failure, ischemic heart disease, mild cognitive impairments, piri-bedil.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):406-410

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): astraveritas@yandex.ru.

Введение

Развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) связано с появлением или усугублением уже имеющихся у страдающих ею пациентов когнитивных расстройств [1-4]. Учитывая важность проблемы когнитивного дефицита для каждого отдельного человека и общества в целом, в последнее время проводятся многочисленные исследования возможностей коррекции додементной когнитивной дисфункции [3, 5-11]. В свете последних исследований перспективным представляется применение дофаминергических пре-

паратов, в частности, пирибедила – селективного агониста допаминовых рецепторов D2/D3 с альфа2-норадренергической активностью [5, 6, 8, 10, 12]. Пирибедил, широко применяемый в настоящее время для лечения болезни Паркинсона, обладает способностью улучшать периферическую и церебральную гемодикуляцию, что немаловажно при гипоперфузии головного мозга, обусловленной ХСН [3]. Ранее нами проводилось открытое рандомизированное исследование эффективности пирибедила в терапии умеренных когнитивных расстройств у больных с ХСН ишемического генеза. Было установлено значимое улучшение показателей памяти и внимания среди пациентов, получающих пирибедил, в отличие от пациентов контрольной группы [1]. Однако наряду с важностью общей оценки эффективности применения пирибедила в коррекции когнитивного дефицита, обусловленного преимущественно ХСН, не менее актуальным представляется и выявление связей каких-либо отдельных, клинических или инструментальных признаков, при наличии которых данное лекарственное средство оказывает мак-

Сведения об авторах:

Акимова Наталья Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета СарГМУ им. В.И. Разумовского

Мартынович Татьяна Валерьевна – ассистент той же кафедры

Персашвили Диана Георгиевна – врач отделения функциональной диагностики Клинической больницы имени С.Р. Миротворцева

Шварц Юрий Григорьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии лечебного факультета СарГМУ им. В.И. Разумовского

симальный эффект в лечении когнитивных расстройств подобных больных.

Цель исследования: изучить влияние пирибедила на клинические и инструментальные характеристики пациентов при лечении когнитивных расстройств, ассоциированных с ХСН ишемического генеза,

Материал и методы

Проведено открытое рандомизированное исследование эффективности пирибедила в терапии умеренных когнитивных расстройств у пациентов с ХСН ишемического генеза. Исследование проводилось в период с сентября 2012 г. по апрель 2013 г. в соответствии с рекомендациями GCP по специально разработанному протоколу, одобренному Локальным Этическим Комитетом.

Основным критерием включения в исследование являлось наличие умеренных когнитивных расстройств у пациентов с ХСН I-IV ФК ишемического генеза. Наличие умеренных когнитивных расстройств определялось снижением показателей субтеста Векслера 5 ниже 12 и субтеста Векслера 7 ниже 50 баллов [1, 2, 7, 9].

В исследование не включались больные, у которых отмечались острые формы ИБС в течение последних 90 дней, неотложная госпитализация по каким-либо причинам в течение 60 дней до скрининга; выраженная экстракардиальная патология, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, гемодинамически значимые атеросклеротические бляшки артерий головы и шеи по данным дуплексного ультразвукового исследования, признаки деменции по шкале MMSE (результаты MMSE должны были составлять не менее 24 баллов), а также пациенты в возрасте старше 65 лет [1, 2]. Кроме того, критерием исключения являлся прием в течение 90 дней до включения пациента в исследование нейрометаболических, нейротрофических, вазоактивных препаратов, а также препаратов, обладающих способностью влиять на нейротрансмиттерные системы, или каких-либо иных веществ, способных прямо или косвенно воздействовать на когнитивные функции пациентов [1].

На визите скрининга проводились процедуры подписания информированного согласия и оценки соответствия пациента критериям включения и исключения. Данные анамнеза и клинического осмотра заносились в специально разработанную медицинскую карту. Кроме общеклинического обследования, проводились стандартная эхокардиография, выполнявшаяся в соответствии с Рекомендациями [13], ультразвуковое исследование сосудов головы и шеи по рекомендованной методике [13]. Проводилась оценка морфофункциональных характеристик сердца, толщина комплекса интима/медиа (КИМ) магистральных артерий шеи.

Для исключения деменции использовалась шкала MMSE. Когнитивные функции оценивались посредством вербального и невербального субтестов Векслера (5 и 7 варианты), корректурной пробы Бурдона. В предыдущих работах нами была показана эффективность использования данных тестов для своевременной диагностики умеренных когнитивных расстройств у больных ХСН ишемического генеза [2]. С помощью данных методик проводится оценка оперативной памяти и внимания, степени усвоения зрительно-двигательных навыков, в частности, зрительно-моторной скорости, показателей переключаемости и истощаемости внимания. Проведение всех трех тестов занимает около 10-12 мин.

Пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения ($n=40$), были рандомизированы в основную группу ($n=20$; 12 мужчин и 8 женщин) или в группу сравнения ($n=20$; 13 мужчин и 7 женщин). Пациентам основной группы в дополнение к проводимой терапии назначался пирибедил в дозе 50 мг ежедневно. Продолжительность наблюдения составила 12 нед. Пациенты из группы сравнения не принимали пирибедил или какие-либо другие препараты, способные оказывать целенаправленное воздействие на когнитивные функции.

Через 12 нед после рандомизации проводился заключительный визит, на котором вновь оценивались когнитивные функции посредством выполнения когнитивных тестов Векслера 5, Векслера 7 и корректурной пробы Бурдона.

В течение всего периода исследования производилась фиксация всех нежелательных явлений и оценка их возможной связи с приемом исследуемого препарата.

Для контроля безопасности лечения также использовались ЭКГ, общий и рутинный биохимический анализ крови [1].

Для статистической обработки результатов применялся статистический пакет Statistica 7.0 (Statsoft Inc.). Использовались многофакторный дисперсионный «ANOVA» и регрессионный статистические анализы [14]. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты

Исследуемые группы пациентов были однородны и сопоставимы между собой по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1).

На визите включения в исследование выявленные средние величины показателей, характеризующих ХСН, у пациентов основной и контрольной групп, соответствуют литературным данным [1, 4, 5, 11]. На скрининге не было выявлено достоверных отличий между клиническими, демографическими показателями и результатами когнитивных тестов среди пациентов различных групп.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов сравниваемых групп

Показатель	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=20)
Возраст, лет	57,94±4,98	57,89±4,92
Женщины, n (%)	8 (40)	7 (35)
КДО ЛЖ, мм ³	142,17±59,29	155,36±62,79
КСО ЛЖ, мм ³	87,16±49,49	100,53±53,48
КСР ЛП, см	4,26±0,70	4,28±0,64
КДР ПЖ, см	2,89±0,37	2,94±0,38
КСР ПП, см	4,08±0,74	4,07±0,69
ФВ ЛЖ, %	45,83±14,85	44,61±14,89
Для всех показателей $p>0,05$		
КДО – конечный диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; КСО – конечный систолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; ФВ – фракция выброса		

Ранее нами были опубликованы первоначальные данные, установленные при проведении многофакторного дисперсионного статистического анализа «Ано-ва», и касающиеся ряда достоверных отличий, полученных при сравнении результатов когнитивных тестов, выполнявшихся на визите скрининга и заключительном визите. Было установлено, что у пациентов основной группы достоверно улучшились показатели субтестов Векслера 5 и 7 (табл. 2).

Что касается корректурной пробы Бурдона, достоверных отличий в средних показателях точности и скорости ее выполнения выявлено не было. Однако следует отметить, что при проведении более детального анализа было выявлено значимое ($p<0,05$) улучшение концентрации внимания во время 1-й мин выполнения теста Бурдона у больных основной группы. В дальнейшем посредством пошагового многомерного регрессионного анализа было установлено, что наибольший вклад в формирование выявленных закономерностей вносят возраст пациента, КДР ЛЖ и толщина комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Как следует из таблицы, нарастание эффекта проводимого лечения умеренных когнитивных расстройств наблюдается при увеличении КДР ЛЖ и толщины КИМ

сонных артерий, а снижение эффективности лечения отмечается с увеличением возраста пациента.

Некоторые возникшие в ходе исследования нежелательные явления были умеренно выражены и кратковременны [1].

Обсуждение

Учитывая достоверное улучшение результатов субтестов Векслера, обнаруживаемое у пациентов на фоне лечения пирибедилом, мы можем с высокой долей вероятности предполагать положительное влияние этого препарата на показатели оперативных памяти и внимания, скорость психомоторных процессов, что, в свою очередь, приводит к улучшению запоминания новой информации пациентом, и ведет, в определенной мере, к коррекции когнитивных расстройств в данной сфере. Неоднозначны результаты корректурной пробы Бурдона, позволяющей многосторонне оценить функции внимания. Очевидно, пирибедил может влиять на концентрацию внимания, что подтверждается улучшением показателей пробы Бурдона на первой минуте среди больных основной группы, но, вероятно, данный эффект не является долговременным, так как общие характеристики этого когнитивного теста остаются неизменными, как среди пациентов основной группы, так и в группе контроля. Однако следует отметить, что какого-либо роста истощаемости внимания под воздействием пирибедила также не наблюдается. Включенные в исследование пациенты были не старше 65 лет, однако и среди данной возрастной категории было выявлено снижение эффекта пирибедила в коррекции когнитивных расстройств с увеличением возраста. Возможно, чем моложе пациенты, тем лучше когнитивные нарушения поддаются лечению. Усиление эффективности пирибедила в лечении когнитивной дисфункции наблюдается и при увеличении КДР ЛЖ, важного эхокардиографического признака ХСН, что также является дополнительным подтверждением возможности использования пирибедила у таких больных. Немаловажным представляется положительная зависимость и от толщины КИМ. Возможно, полученные нами результаты могут быть обусловлены особенностями отбора пациентов исследуемой группы. Поскольку ге-

Таблица 2. Динамика показателей когнитивных тестов в изучаемых группах

Тест	Основная группа (n=20)		Группа сравнения (n=20)	
	Визит 1	Визит 12 нед	Визит 1	Визит 12 нед
Векслер 7, баллы	31,76±8,7	42,56±13,00*	38,5±12,38	35,00±12,28
Векслер 5, баллы	9,23±1,39	10,87±1,78*	10,40±1,86	10,49±2,77
Средняя концентрация внимания за 7 мин (проба Бурдона)	0,88±0,09	0,90±0,08	0,90±0,05	0,91±0,04
Скорость выполнения пробы Бурдона, сек	120,41±22,01	128,37±22,32	117,00±18,95	116,68±23,54
Точность выполнения пробы Бурдона, сек	3,29±0,86	3,98±0,86	3,19±0,60	3,50±0,52
* $p<0,05$ по сравнению с исходным значением в той же группе				

Таблица 3. Клинические характеристики пациентов основной группы со значимым влиянием ($p < 0,05$) на эффект пирибедила при лечении умеренных когнитивных расстройств*

Показатель	Возраст	КДР ЛЖ	КИМ правой сонной артерии	КИМ левой сонной артерии	КИМ в области бифуркации правой сонной артерии	КИМ в области бифуркации левой сонной артерии
Субтест Векслера 5		Beta=0,62 t=2,78				
Субтест Векслера 7	Beta=-0,49 t**=-2,11			Beta=0,52 t=2,38		
Концентрация внимания 1-й минуты пробы Бурдона	Beta=-0,47 t=-2,20				Beta=0,49 t=2,45	Beta=0,51 t=2,31
*Представлены только статистически значимые результаты						
**Критерий Стьюдента						
КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КИМ – толщина комплекса интима/медиа						

модинамически значимые стенозы и бляшки брахицефальных артерий являлись критерием исключения в нашем исследовании, нельзя исключить, что у пациентов с клинически выраженным атеросклерозом брахицефальных сосудов может отмечаться отрицательное влияние толщины КИМ на эффективность лечения когнитивной дисфункции. Выявленная нами положительная взаимосвязь, возможно, носит вторичный характер, и может быть связана, в частности, с повышенным содержанием липидов в крови, что, в свою очередь, способствует увеличению толщины КИМ. Ведь, как известно, холестерин является структурным компонентом головного мозга, он участвует в образовании клеточных мембран, миелиновых оболочек, необходим для нормального функционирования центральной нервной системы [15, 16]. Очевидно, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Заключение

Проведенное нами пилотное исследование позволило выявить основные взаимосвязи эффективности пирибедила в лечении когнитивных расстройств с раз-

личными клиническими и инструментальными признаками. Было установлено, что пирибедил достоверно улучшает когнитивные функции пациентов с ХСН ишемического генеза и может быть показан в терапии умеренных когнитивных расстройств среди подобных больных. Однако остаются нерешенными некоторые вопросы, в частности, немаловажным представляется установление точных значений КДР ЛЖ, возраста пациентов, при которых применение пирибедила в лечении когнитивной дисфункции у больных ХСН будет максимально эффективным.

Ограничения исследования: при интерпретации результатов данной работы следует учитывать открытый характер исследования, а также относительную малочисленность групп. Данные особенности, несомненно, способны повлиять на надежность результатов.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Akimova N.S., Martynovich T.V., Mikhel N.D., Shvarc Ju.G. Clinical trial of the effect of Piribedil in the treatment of the mild cognitive impairments in patients with chronic heart failure which caused by ischemic heart disease. *Fundamental Trials* 2013; 9(4); 567-71. Russian (Акимова Н.С., Мартынович Т.В., Михель Н.Д., Шварц Ю.Г. Исследование эффективности пирибедила в лечении умеренных когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Фундаментальные Исследования* 2013; 9 (4); 567-71).
2. Akimova N.S., Persashvili D.G., Martynovich T.V., Shvarc Ju.G. Cognitive impairments and condition of the gray matter of the brain in patients with chronic heart failure, caused by ischemic heart disease. *Heart failure* 2011; 5; 282-5. Russian (Акимова Н.С., Персашвили Д.Г., Мартынович Т.В., Шварц Ю.Г. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС. *Сердечная Недостаточность* 2011; 5; 282-5).
3. Morozova T.E., Rykova S.M. Cardiovascular disease and cognitive disorders. *Consilium medicum* 2010; 9; 85-9. Russian (Морозова Т.Е., Рыкова С.М. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения. *Consilium medicum* 2010; 9; 85-9).
4. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33; 1787-847.
5. Zaharov V.V. All-Russian program for research on the epidemiology and treatment of cognitive disorders in the elderly («Prometheus»). *Neurologic Journal* 2006; 3 (11); 27-32. Russian (Захаров В. В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврологический Журнал* 2006; 11 (3); 27-32).
6. Milchakova A.E., Popov G.R., Bykov A.V., Geht A.B. Clinical and pharmaco-economic analysis of drug Piribedil (Pronoran) in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of neurology and psychiatry* 2008; 4; 49-55. Russian (Мильчакова А.Е., Попов Г.Р., Быков А.В., Гехт А.Б. Клинико-фармакоэкономический анализ применения препарата пирибедил (Проноран) в лечении болезни Паркинсона. *Журнал Неврологии и Психиатрии* 2008; 4; 49-55).
7. Ostroumova O.D., Desnickaja I.V. Influence of the Rozuvastatinon on cognitive functions. *Consilium medicum* 2007; 1(2); 61-3. Russian (Остроумова О.Д., Десницкая И.В. Влияние Розувастатина на когнитивные функции. *Consilium medicum* 2007; 1(2); 61-3).
8. Popova A.A., Alehina O.D., Burlachuk V.T. et al. The possibility of correction of mild cognitive disorders in elderly and old patients in General medical practice. *Mental disorders in General medicine* 2010; 2; 49-52. Russian (Попова А.А. Алехина О.Д. Бурлачук В.Т. и др. Возможности коррекции умеренных когнитивных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста в общеймедицинской практике. *Психические Расстройства в Общей Медицине* 2010; 2; 49-52).
9. Parfenov VA, Starchina YA. Cognitive disorders in cerebrovascular diseases: diagnosis and treatment. *Russian Journal of Medicine*, 2008; (12): 1650-52. Russian (Парфенов В.А, Старчина Ю.А. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях: диагноз и лечение. *Русский медицинский журнал* 2008;(12):1650-52).
10. Jahno N. N., Zaharov V. V., Strachunskaja E.Ja. et al. Treatment of the nondemention cognitive impairments in patients with arterial hypertension and cerebral atherosclerosis (According to the Russian multicenter study evaluating the «FUETE»). *Neurology Journal* 2012; 4; 49-55. Russian (Яхно Н. Н., Захаров В. В., Стречунская Е. Я. и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (По данным Российского мультицентрового исследования «ФУЭТЕ»). *Неврологический Журнал* 2012; 4; 49-55).
11. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Depressive symptoms, vascular risk factors and mild cognitive impairment. The Italian longitudinal study on aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(4): 336-46.
12. Nagaraja D, Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry* 2001; 158(9); 1517-9.
13. Rybakova M.K., Alehin M.N., Mit'kov V.V. Practical guidelines of the ultrasound diagnostics. *Echocardiography. Moscow: Vidar-M; 2008. Russian (Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: Видар-М; 2008).*
14. Karimov R.N., Shvarc Ju.G. Statistics for doctors, biologists and beyond... Part 2. How to study the connection. *Saratov: SMU; 2009. Russian (Каримов Р.Н., Шварц Ю.Г. Статистика для врачей, биологов и не только... Часть 2. Как изучать связи. Саратов: СМУ; 2009).*
15. Lee PH, Lim TS, Shin HW et al. Serum cholesterol levels and the risk of multiple system atrophy: a case-control study. *Movement Disorders* 2009; 15;24(5); 752-758.
16. Soran H, Hama S, Yadav R et al. HDL functionality. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23(4); 353-66.

Поступила: 06.06.2014
Принята в печать: 06.06.2014

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БЕРЕМЕННЫХ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПРИМЕРЫ

О.В. Гайсёнок^{1,2*}, О.А. Замятина¹, Н.Ю. Денисова¹, А.С. Леонов^{1,3}

¹ Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ
119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

³ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ
121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 21

Отражена проблема лечения артериальной гипертензии у беременных. Приводят клинические примеры из собственной практики и обсуждают возможности медикаментозной терапии артериальной гипертензии у беременных с учетом существующих рекомендаций.

Ключевые слова: артериальная гипертензия у беременных, метилдопа, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):411–415

Treatment of hypertension in pregnancy: guidelines and clinical experience

O.V. Gaisenok^{1,2*}, O.A. Zamyatina¹, N.Yu. Denisova¹, A.S. Leonov³

¹ Joint Hospital and Polyclinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Michurinskiy prosp. 6, Moscow, 119285 Russia

² State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

³ Teaching and Research Medical Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Timoshenko ul. 21, Moscow, 121359 Russia

Topical issues of the treatment of hypertension in pregnancy are presented. Examples from clinical practice are discussed as well as possible medical treatment of hypertension in pregnant women taking into account actual recommendations.

Key words: hypertension in pregnancy, methyldopa, calcium channel antagonists, beta-blockers.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):411–415

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ovgaissenok@gnicpm.ru

Артериальная гипертензия (АГ) при беременности в настоящее время диагностируется у 5–15% беременных и не только значительно ухудшает прогноз у матери и у ребенка, но и служит причиной летальных исходов, перинатальной смертности (табл. 1) [1, 2].

Перинатальная смертность и преждевременные роды (10–12%) при хронической АГ в период беременности значительно превышает соответствующие показатели при физиологически протекающей беременности [3]. Ежегодно во всем мире более 50000 женщин погибает в период беременности из-за осложнений, связанных с АГ [4, 5].

Критерием АГ у беременных в настоящее время считается повышение систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. О наличии АГ при проведении суточного мониторинга АД (СМАД) свидетельствует среднесуточное АД $\geq 130/80$

Таблица 1. Осложнения беременности, ассоциирующиеся с АГ

Осложнения со стороны матери	Осложнения со стороны плода
• Эклампсия • Нарушение мозгового кровообращения • Острая полиорганная недостаточность • Тяжелые формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) • Отслойка сетчатки • Отслойка нормально расположенной плаценты	• Прогрессирование фетоплацентарной недостаточности • Синдром задержки развития плода • Асфиксия и гибель плода

мм рт.ст. [6]. Классификация АГ в зависимости от степени повышения АД представлена в табл. 2 [7, 8].

Артериальная гипертензия у беременных включает в себя следующие формы:

1) АГ, имевшаяся до беременности (гипертоническая болезнь или симптоматическая артериальная гипертензия) отмечается у 1–5% беременных женщин. Критерий диагностики – повышение АД $> 140/90$ мм рт.ст. до беременности или в первые 20 нед беременности. АГ обычно сохраняется более 42 дней после родов и может сопровождаться протеинурией.

Сведения об авторах:

Гайсёнок Олег Владимирович – к.м.н, зав. терапевтическим отделением №3 стационара (общая кардиология) ОБП УДП РФ; н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Замятина Ольга Александровна – зав. гинекологическим отделением поликлиники ОБП УДП РФ

Денисова Наталья Юрьевна – врач-кардиолог лечебно-диагностического отделения поликлиники ОБП УДП РФ

Леонов Антон Сергеевич – клинический ординатор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии УНМЦ УДП РФ

Таблица 2. Классификация степени повышения АД у беременных

Категория	САД, мм.рт.ст.	ДАД, мм.рт.ст.
Нормальное АД	<140	<90
Умеренная АГ	140-159	90-109
Тяжелая АГ	>160	>110

2) Гестационная АГ, сопровождающаяся или не сопровождающаяся протеинурией – это повышение АД, связанное с самой беременностью. Осложняет течение беременности в 6-7% случаев. Гестационная АГ развивается после 20 нед гестации и в большинстве случаев проходит в течение 42 дней после родов. Она приводит к ухудшению перфузии органов. Преэклампсия – это гестационная гипертония, которая сопровождается протеинурией ($>0,3$ г/сут в суточной моче или >30 мг/моль креатинина в разовой порции мочи). Преэклампсия – системное заболевание, вызывающее изменения в организме, как матери, так и плода. В настоящее время отеки уже не считают диагностическим критерием, так как их частота при нормальном течении беременности достигает 60% [2, 6]. В целом преэклампсия осложняет течение беременности в 5-7% случаев, однако её частота увеличивается до 25% у женщин с АГ, имевшейся до беременности. Преэклампсия чаще встречается при первой беременности, многоплодной беременности, пузырном заносе и сахарном диабете. Она сочетается с плацентарной недостаточностью, ко-

торая часто приводит к ухудшению роста плода. Преэклампсия – это одна из частых причин недоношенности, доля которой в структуре причин рождения детей с очень низкой массой тела (менее 1500 гр) составляет 25%.

- 3) АГ, имевшаяся до беременности и сочетающаяся с гестационной гипертонией и протеинурией. Такая АГ, имевшаяся до беременности, характеризуется дальнейшим ростом АД и появлением протеинурии $>0,3$ г/сут. после 20 нед гестации.
- 4) Неклассифицируемая гипертония – если АД впервые измеряют после 20 нед беременности и выявляют гипертонию (сопровождающуюся или не сопровождающуюся системными проявлениями). В таких случаях необходимо продолжать контроль АД в течение 42 дней после родов и в более поздние сроки.

Клинический пример №1

Больная М., 31 год, наблюдалась в ходе течения первой беременности (рис. 1). Из анамнеза известно, что в детстве переболела краснухой, часто переносила ангины, страдает хроническим тонзиллитом, гайморитом. Наследственность отягощена: у обоих родителей гипертоническая болезнь, у матери также сахарный диабет 2 типа и ожирение. Менструации с 11 лет, установились сразу, по 7 дней, с 16 лет отмечала задержки (в среднем через 60 дней), умеренно обильные, безболезненные. Последняя менструация за 3,5 мес до первичного визита к врачу. Наблюдалась у гинеколога в свя-

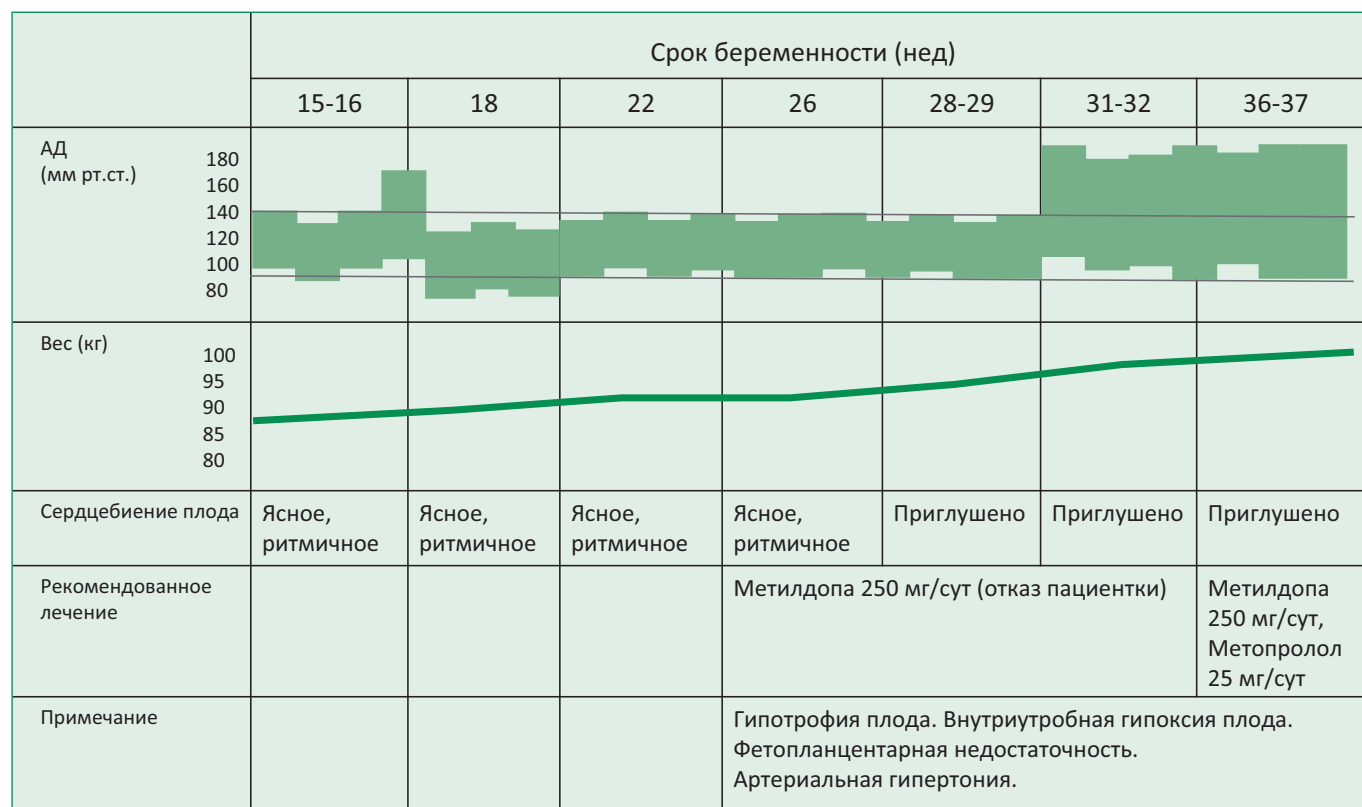


Рисунок 1. Больная М., 31 год. Динамика наблюдения беременности

зи с подозрением на поликистоз яичника. Выставлялся диагноз инфантильная матка, первичное бесплодие. Находясь на отдыхе в Азии, перенесла тропическую лихорадку, тогда же диагностирована беременность. Беременность первая, наступила после трех лет регулярной половой жизни, в браке.

Первое обращение к врачу на сроке 15 нед на фонеотягощенного гинекологического анамнеза. Вес больной 87,5 кг при росте 162 см. По данным УЗИ: беременность 15-16 нед, ЧСС плода 140 уд/мин; плацента 16мм, на 3 см выше внутреннего зева. Артериальное давление (АД) при измерениях 140/95-130/85 мм рт.ст. Кардиологом рекомендовано дообследование.

На 17 неделе беременности значимых отклонений в общем и биохимическом анализе крови, коагулограмме не отмечалось. На ЭКГ синусовая тахикардия, элементы миграции водителя ритма по предсердиям на вдохе. По данным эхокардиографии отклонений от нормы не выявлено, фракция выброса левого желудочка 75%.

По результатам суточного мониторирования АД отмечено умеренное увеличение среднего АД, значительное увеличение нагрузки систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) соответственно, днем (65% и 56%) и ночью (100% и 100%). Максимальное САД за сутки 170 мм рт.ст. в 18 часов, ДАД – 108 мм рт.ст.

На последующих плановых визитах к врачу отмечалось нормальное течение беременности. На 26 нед

беременности после консультации кардиолога рекомендован приём метилдопы 250 мг/сут. При визите на 28 нед беременности вес 93,1 кг, сердцебиение плода приглушено, АД 140/90-130/90 мм рт.ст. При обследовании признаки гипотрофии плода, внутриутробной гипоксии плода, фето-плацентарной недостаточности. Антигипертензивную терапию пациентка не принимала, от направления на госпитализацию отказалась, проведена беседа о необходимости постоянного приёма антигипертензивных препаратов.

При визите на 32 нед беременности прибавка в весе составила 2,7 кг, АД при измерениях 180/110-182/112 мм рт.ст. Повторно консультирована кардиологом, выставлен диагноз артериальной гипертонии с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Рекомендована госпитализация, но больная вновь категорически отказалась. К терапии добавлен метопролол тартрат 25 мг/сут, с постепенным увеличением до 50 мг/сут; суточная доза метилдопы увеличена до 750 мг.

При визите на 36 нед беременности прибавка в весе составила 1,2 кг, АД 180/90 мм рт.ст. При кардиотокографии признаки внутриутробной гипоксии плода. Антигипертензивные препараты пациентка по-прежнему не принимала. На последующий приём пациентка не явилась, на телефонные звонки не отвечала (по телефону со слов матери самочувствие пациентки нормальное, рекомендованную терапию не принимает, АД не контролирует, от дальнейшего ведения беременности отказывается).

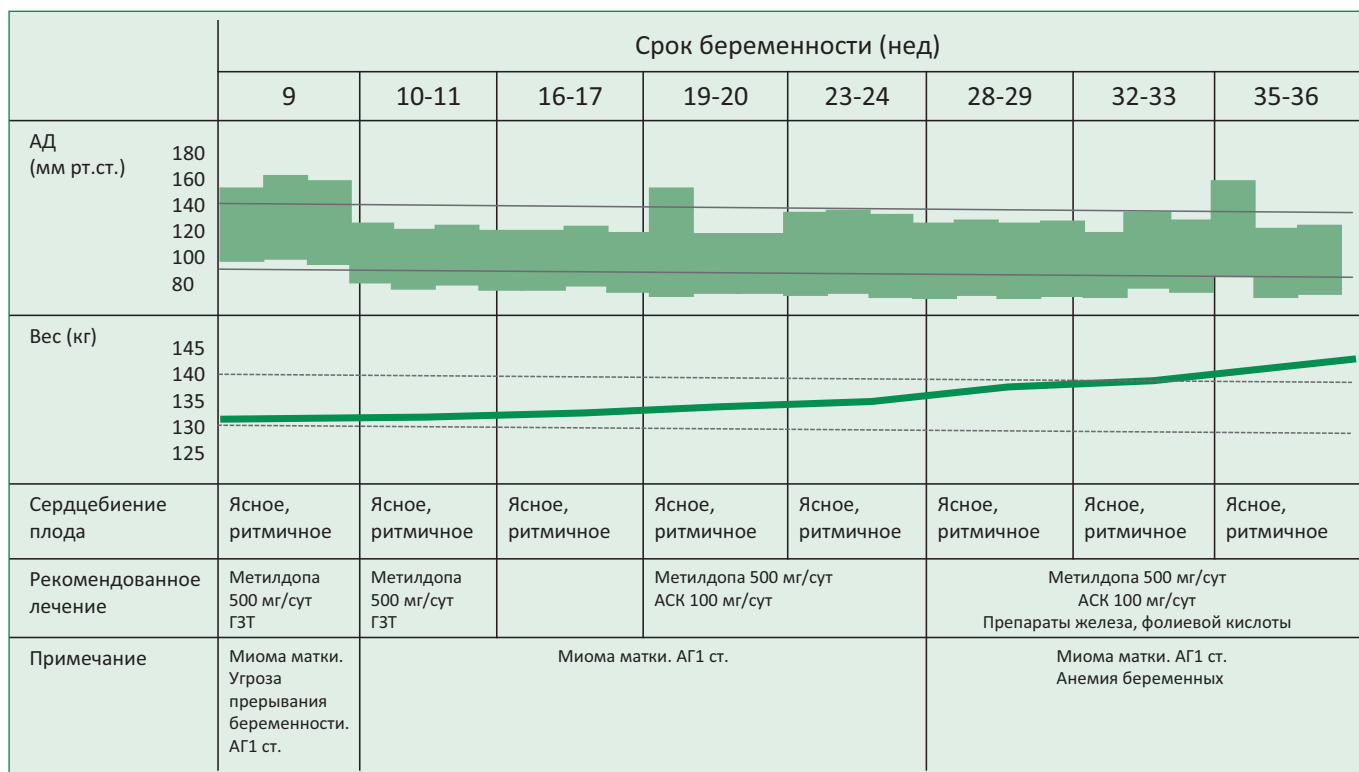


Рисунок 2. Больная В., 44 года. Динамика наблюдения беременности

АГ – артериальная гипертония, ГЗТ – гормонозаместительная терапия, АСК – ацетилсалициловая кислота

Через 3 нед телефонограммой из роддома городской больницы получены сведения о мертворождении мальчика (вес 1980 г, рост 48 см).

Клинический пример №2

Больная В., 44 лет, наблюдалась в ходе течения третьей беременности (рис. 2). В детстве перенесла эпидемический паротит, ветряную оспу, коклюш, скарлатину. В молодом возрасте отмечались частые фолликулярные ангины. В течение нескольких лет страдает гипертонической болезнью, ожирением II степени. Наследственность отягощена: у обоих родителей гипертоническая болезнь, у матери сахарный диабет 2 типа и ожирение.

Менструации с 12 лет, по 5 дней, через 27-28 дней, обильные, безболезненные. Две беременности, 1 срочные роды (мальчик, вес 3950 г, рост 54 см), 1 аборт. Наблюдается у гинеколога по поводу множественной миомы матки в сочетании с аденомиозом, рецидивирующей гиперплазии эндометрия, кист обоих яичников, получала лечение гестагенами. В 1996 г. выполнена резекция левого яичника по поводу кисты желтого тела, клемирования левой маточной трубы. Последняя менструация за 2 мес до первого обращения к врачу.

При визите к гинекологу подтверждена беременность (4-5 недель). На ЭКГ синусовый ритм с ЧСС 68 уд/мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, по данным эхокардиографии – без значимой патологии. Консультирована окулистом – глазное дно не изменено.

При УЗИ на 8 нед беременности выявлен участок отслойки, недостаточность желтого тела. Больная госпитализирована в стационар ОБП с диагнозом: беременность 7-8 нед, миома матки, угроза прерывания, гипертоническая болезнь I стадии. АД на 9 нед беременности – 160/100 мм рт. ст, вес – 133,3 кг при росте 176 см. Назначена заместительная гормональная, спазмолитическая, антигипертензивная терапия (метилдопа 500 мг/сут).

На 10 нед беременности АД нормализовалось, по результатам УЗИ миома матки без динамики. Рекомендован симптоматический приём метилдопы. При визите на 14 нед беременности динамика веса отсутствует, АД – 120/80 мм рт.ст. На 20 нед беременности отмечены повышения АД до 155/70 мм рт.ст, по данным УЗИ отклонений со стороны плода не отмечалось. Рекомендовано возобновить постоянный приём метилдопы 500 мг/сут, начать приём ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут.

При последующих визитах к врачу АД стабильно в пределах нормальных значений – до 140/80 мм рт.ст. На 30-й нед беременности вес 137 кг, АД при измерениях – 140/75 мм рт.ст. В анализе крови отмечалось снижение уровня гемоглобина до 99 г/л, уро-

вень холестерина 7,29 ммоль/л, общего белка – 59 г/л, в коагулограмме без отклонений от нормы. К терапии добавлены препараты железа, фолиевой кислоты. На 34-й нед беременности при кардиотокографии патологических изменений не отмечалось. На 36-й нед пациентка направлена на родовую госпитализацию. Роды разрешились в срок кесаревым сечением (девочка, вес 4150 гр, рост 56 см, 8 баллов по шкале Апгар).

Обсуждение

Два вышеописанных случая течения беременности в сочетании с АГ подтверждают, что гипертония у беременных часто способствует развитию различных осложнений со стороны матери и плода, однако наибольшую опасность представляют преэклампсия (независимо от уровня АД) и тяжелая АГ. В этих случаях вероятность развития отслойки плаценты, быстрого прогрессирования АГ с поражением органов мишеней, преждевременных родов либо замедление внутриутробного развития плода резко возрастает. При умеренной АГ в клинических испытаниях не была доказана польза проводимой антигипертензивной терапии, вместе с тем, лечение умеренной АГ предупреждает развитие тяжелой АГ и ее осложнений, что хорошо видно в приведенных клинических случаях.

Целью лечения АГ является предупреждение осложнений, связанных с повышением АД, сохранение беременности, нормальное развитие плода и своевременное родоразрешение. Адекватная антигипертензивная терапия в период беременности будет способствовать также максимальному снижению общего риска сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленном периоде. В соответствии с действующими Рекомендациями [6, 9, 10] в настоящее время для лечения АГ в период беременности используют 3 группы антигипертензивных препаратов, отвечающих критериям фармакотерапии в период беременности:

- препараты центрального действия (метилдопа в дозе от 0,25 до 3,0 г/сут в 2-3 приема);
- антагонисты кальция (АК) дигидропиридинового ряда (нифедипин от 30 до 180 мг/сут с медленным высвобождением активного вещества);
- кардиоселективные бета-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, бетаксолол, небивалол).

В настоящее время метилдопа в большинстве стран считается препаратом первой линии для лечения АГ у беременных [6]. Метилдопа является единственным препаратом, чья безопасность оценивалась не только на этапе лечения во время беременности, но и в отдаленном периоде в отношении развития детей. В ходе наблюдения в течение 7,5 лет за небольшой группой детей, матери которых принимали метилдопу во время беременности, не было выявлено неблагоприятного

влияния препарата на постнатальное физическое и интеллектуальное развитие [11].

Наиболее изученным препаратом группы АК является представитель дигидропиридиновой группы нифедипин. Накоплен достаточный клинический опыт, позволяющий считать его относительно безопасным для плода. Нифедипин обладает прямым и опосредованным эндотелийзависимым вазодилатирующим действием, метаболически нейтрален, улучшает микроциркуляцию за счет позитивного влияния на показатели свертывающей системы крови, а также является эффективным токолитиком [12, 13].

Бета-адреноблокаторы (β -АБ) эффективны и безопасны в качестве антигипертензивной терапии у беременных, что подтверждено данными рандомизированных клинических исследований [14]. Но существует мнение, что назначение на ранних сроках беременности β -АБ, в особенности пропранолола, может привести к задержке развития плода в связи с повышением общего сосудистого сопротивления [15]. В тоже время в плацебо-контролируемом исследовании с применением метопролола не получено данных, указывающих на отрицательное влияние препарата на развитие плода [16]. Преимуществами β -АБ в лечении АГ в период беременности являются: постепенное начало гипотензивного действия, отсутствие

влияния на объем циркулирующей крови, отсутствие ортостатической гипотензии, уменьшение частоты развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденного.

Заключение

При тяжелой АГ возникает необходимость назначения комбинированной антигипертензивной терапии. При умеренной АГ у беременных допустимо использование комбинированной терапии с целью достижения целевых значений АД на фоне приема меньших доз препаратов, что позволяет снизить вероятность появления нежелательных эффектов и обеспечить наиболее эффективную органопroteкцию у матери.

В настоящее время при выборе антигипертензивной терапии в период беременности следует помнить, что абсолютными противопоказаниями обладают только ингибиторы АПФ, сартаны и прямые ингибиторы ренина. Препараты некоторых других групп, таких как диуретики, центральные α_2 -агонисты и другие, могут использоваться с учетом индивидуальных особенностей и клинической ситуации.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart* 2004;90(12):1499-504.
- Peters RM, Flack JM. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004;33(2):209-20.
- Serov VN, Strizhakov AN, Markin SA. Guidance on the Practical Obstetrics. Moscow: MIA; 1997. Russian (Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М.: ООО МИА; 1997).
- Report of the National High Blood Pressure Education program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:181-92.
- Villar J, Say L, Shennan A, et al. Methodological and technical issues related to the diagnosis, screening, prevention, and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85 Suppl 1:S28-41.
- Diagnosis and treatment of cardiovascular disease during pregnancy. Russian guidelines. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/beremennie_rek_2013-2.pdf. Accessed by 13.08.2014. Russian (Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации. Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/beremennie_rek_2013-2.pdf. Проверено 13.08.2014).
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183: S1-S22.
- Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(5):416-41.
- National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). *Sistemnie Gipertensii* 2010 (3): 5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии (четвертый пересмотр). Системные гипертонии 2010; (3): 5-26).
- 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014;23(1):3-16.
- Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982;1:647-9.
- Firoz T, Magee L, MacDonell K et al. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. *BJOG* 2014 May 16. doi: 10.1111/1471-0528.12737. [Epub ahead of print]
- Schauf B, Becker S, Abele H. et al. Effect of magnesium on red blood cell deformability in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2005;24(1):17-27.
- Davis RL, Eastman D., McPhillips H. et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(2): 138-45.
- Redmond GP. Propranolol and fetal growth retardation. *Semin Perinatol* 1982;6(2):142-7.
- Wichman K, Rydén G, Karlberg BE. A placebo controlled trial of metoprolol in the treatment of hypertension in pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1984;169:90-5.

Поступила: 11.07.2014

Принята в печать: 05.08.2014

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ КАРДИОВЕРСИИ ПРИ ТРЕПЕТАНИИ И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ЭРУ НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ: ВЗГЛЯД ПРАКТИЧЕСКОГО КАРДИОЛОГА

С.А. Зенин*, А.В. Федосеенко, О.В. Кононенко, О.В. Пятаева

Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер
630047, Новосибирск, ул. Залесского, 6, корп. 8

Рассматривают стратегии ведения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП): контроль ритма сердца или частоты сердечных сокращений. Рассматривают их преимущества, особенности проведения. Основываясь на собственных данных, приводят алгоритм выбора стратегии ведения у конкретного пациента, описывают подготовку и методику выполнения электрической кардиоверсии. Приводят доказательную базу и анализ осложнений при использовании различных антикоагулянтов для обеспечения безопасности восстановления синусового ритма.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, контроль частоты сердечных сокращений, контроль ритма, антикоагулянтная терапия.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):416–420

Features of the cardioversion in atrial flutter and fibrillation in era of new anticoagulants: practical cardiologist view

S.A. Zenin*, A.V. Fedosenko, O.V. Kononenko, O.V. Pyataeva

Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Clinic. Zaleskogo ul. 6-8, Novosibirsk, 630047 Russia

Strategies for the management of patients with atrial fibrillation (heart rhythm or heart rate control) are considered. The advantages of these methods, especially the implementation are presented. Based on their own data, authors give an algorithm to select the management strategy in particular patient. Preparation and implementation of electrical cardioversion procedure are described. The evidence base and analysis of complications of different anticoagulants use for safety of sinus rhythm restoration are presented.

Key words: atrial fibrillation, heart rate control, heart rhythm control, anticoagulation therapy.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):416–420

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

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Она является наиболее распространенным нарушением ритма сердца, ее частота в общей популяции составляет 1–2% [1]. В возрасте после 40 лет риск развития фибрилляции предсердий составляет 25% [2]. Распространенность ее увеличивается с возрастом – от <0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте 80 лет [3–5]. Учитывая тенденцию к постарению населения, ожидается удвоение бремени фибрилляции предсердий в ближайшие 50 лет [1].

Самой значимой угрозой ФП являются тромбоэмболические осложнения, так, например, риск инсульта возрастает в 5 раз [1]. Ишемические инсульты, протекающие на фоне ФП, склонны рецидивировать, чаще приводят к инвалидизации или летальному исходу. Асимптомная ФП может манифестировать «криптогенным» инсультом [6, 7]. Не выявлено различий риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) между постоянной, персистирующей и пароксизмальной формами ФП [8]. Независимо от наличия других факторов риска, ФП увеличивает смертность вдвое [6, 9]. И толь-

ко адекватная антитромботическая терапия может снизить смертность, связанную с ФП [10].

У больных с ФП ухудшается качество жизни и снижается толерантность к физической нагрузке. Качество жизни существенно хуже, чем у здоровых людей или больных с ишемической болезнью сердца и синусовым ритмом [11]. А ведь ФП часто страдают трудоспособные категории граждан, в том числе без структурных отклонений в сердце, а периодически – и без иной сердечной патологии.

Стратегии ведения

Соответственно, возникает вопрос о стратегиях ведения такого пациента: восстановление синусового ритма или контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС). Данный вопрос изучался в ряде исследований, и основной вывод – отсутствие различий по первичной конечной точке. Сопоставимую при обеих стратегиях смертность показали исследования AFFIRM [12], RACE [13] и AF-CHF [14]. Однако при изучении качества жизни и прогноза хронической сердечной недостаточности (ХСН) имеются различия. Так, работа, проводившаяся в рамках исследования RACE, выявила ухудшение сократительной способности левого желудочка у пациентов на фоне контроля ЧСС по сравнению с пациентами, для которых была избрана тактика контроля ритма (у последних были даже зафиксированы случаи улучшения сократительной способности) [15, 16]. Однако анализ результатов эхокардиографии в исследовании AFFIRM это не подтвердил. В исследованиях AFFIRM, RACE, PIAF и STAF не было вы-

Сведения об авторах:

Зенин Сергей Анатольевич – д.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НОККД

Федосеенко Артем Владимирович – врач того же отделения

Кононенко Оксана Витальевна – к.м.н., врач того же отделения

Пятаева Ольга Владимировна – врач того же отделения

явлено разницы качества жизни у этих двух групп пациентов, но имеется критика шкал, используемых для ее оценки [12, 13]. Результаты же ретроспективного анализа свидетельствуют о том, что удержание синусового ритма может улучшить качество жизни. В клинической практике также нередки случаи, когда при объективно строгом контроле ЧСС (ЧСС менее 80 уд/мин) и при отсутствии признаков прогрессирования ХСН (тест 6-минутной ходьбы), пациенты предъявляют жалобы на чувство «сильной» неритмичной работы сердца, кардиалгии, субъективное чувство нехватки воздуха даже в покое. Можно сделать вывод о том, что контроль частоты желудочкового ритма – «это разумная стратегия ведения пожилых людей, у которых симптомы ФП представляются приемлемыми» [1]. Дополнительные данные в пользу стратегии контроля ритма поступили в рамках международного регистра GARFIELD, где на 5525 пациентах, разделенных на группы контроля ритма и контроля ЧСС, показано большее снижение смертности именно в группе контроля ритма [17].

В случае принятия решения о восстановлении синусового ритма одним из самых действенных и безопасных, по нашему мнению, методов является электрическая кардиоверсия. Татарский Б.А. сообщает, что эффективность фармакологической кардиоверсии (без учета давности аритмии и применяемого препарата) составляет 40–70%, тогда как электрической кардиоверсии – достигает 90% [18]. Выполнение процедуры у отобранных и достаточно тщательно обследованных пациентов с мониторингом жизненно-важных функций и при условии снижения проаритмогенного риска высоких доз внутривенно вводимых антиаритмиков позволяет минимизировать риски процедуры и широко использовать ее в лечении пациентов. Независимо от методики кардиоверсии, важнейшим аспектом остается профилактика тромбоэмболических осложнений. В настоящее время при ФП рекомендованы к применению следующие пероральные антикоагулянты: антагонист витамина К (Варфарин), дабигатран этексилат (Прадакса), апиксабан (Эликвис) и ривароксабан (Ксарелто), однако исследование профилактической эффективности именно при кардиоверсии проводилось только для первых трех [19, 20, 21]. В исследовании RE-LY, посвященном сравнительному анализу варфарина и двух доз дабигатрана для профилактики тромбоэмболий у пациентов с ФП было выполнено 1983 кардиоверсии у 1270 человек. Сравнивались три группы: дабигатран – 110 мг 2 р/сут, дабигатран – 150 мг 2 р/сут и варфарин в индивидуально подобранной целевой дозировке (МНО 2,0 – 3,0) – по 647/672/664 процедур, соответственно [19]. Тактика их назначения оставалась стандартной: препарат назначался не менее чем за 3 нед до планируемой кардиоверсии, либо проводилось предварительное чреспищеводное ультразвуковое сканирование левого предсердия на

предмет отсутствия внутриполостного тромбоза. Пациенты наблюдались в течение 30 дней после кардиоверсии. Частота инсульта и иных системных тромбоэмболий была статистически сопоставимой и составила 0,8/0,3/0,6%, соответственно (то есть 5 инсультов из 647 человек группы дабигатрана 110 мг 2 р/сут, 2 из 672 – в группе дабигатрана 150 мг 2 р/сут, и 4 из 664 – группы варфарина), различия незначимы ($p=0,7$ и $0,4$ при сравнении дабигатрана 110 и 150 мг с варфарином). Частота нежелательных явлений так же существенно не отличалась [20].

В рамках исследования ARISTOTLE по показанию «неклапанная фибрилляция предсердий» было выполнено 743 кардиоверсии среди 540 пациентов. При сравнительной оценке результатов в группе пациентов, получавших апиксабан, и в группе пациентов, получавших варфарин, проводимой через 30 дней после кардиоверсии, выявлено отсутствие значимых различий по нежелательным клиническим явлениям, наблюдавшимся после кардиоверсии в группах апиксабана и варфарина. Случаев инсульта или системной эмболии не было зафиксировано ни в одной группе, случаи инфаркта миокарда или серьезного кровотечения были немногочисленны [21].

Собственный опыт

Имея более чем десятилетний опыт кардиоверсий, мы хотели бы поделиться с коллегами собственными практическими наработками. Надеемся, наш опыт будет полезен в вашей клинической работе.

Алгоритмы принятия решения

В нашей клинике (отделение интервенционной аритмологии на 30 коек) пациентам с персистирующей и длительно персистирующей формами фибрилляции и трепетания предсердий ежегодно выполняется более 140 кардиоверсий (при анализе за 18 мес 2012–2013 гг. – 248 кардиоверсий). При отборе пациентов на процедуру ведущим является соотношение риск/польза кардиоверсии с сохранением синусового ритма в сравнении с тактикой «контроля частоты» – поддержания нормосистолической формы ФП. В последней ситуации в первую очередь рассматривается «мягкий контроль ритма (ЧСС в пределах 110 уд/мин в покое)», и лишь при сохранении симптоматики аритмии у пациента используется более строгий контроль ЧСС (в пределах 80 уд/мин). Учитывается возраст пациентов, особенности их образа жизни и трудовой деятельности, наличие/отсутствие ИБС и ее выраженность, сопутствующая патология, клиническая значимость аритмии, ее давность и субъективная переносимость пациентом, а так же анамнестические данные о попытках профилактической антиаритмической терапии и их эффективности, анамнез ранее выполненных медикаментозных и электрических кардиоверсий, комплаентность пациента. Как таковых противопоказаний к проведению кар-

диоверсии в национальных рекомендациях не приводится. При этом приводятся факторы, предрасполагающие к рецидивированию ФП, которые включают в себя возраст, длительность ФП перед кардиоверсией, число предыдущих рецидивов, увеличение размеров левого предсердия или снижение его функции, наличие ИБС, заболевания легких или митрального порока сердца, а также предсердную экстрасистолию с изменяющимися интервалами сцепления и так называемые ранние экстрасистолы «Р» на «Т», синусовую тахикардию, нарушения внутрипредсердной и межпредсердной проводимости. Учитывая более чем двадцатилетний опыт кардиоверсий в нашем отделении, в связи с малой эффективностью и высоким риском рецидивирования исключаются пациенты со значимыми структурными изменениями сердца: пороки клапанов, подлежащие хирургической коррекции, дилатация левого желудочка $>7,0$ см, дилатация левого предсердия $>6,0 \times 8,0$ см, обширные рубцовые изменения, снижение фракции выброса (кроме предполагаемого на основании оценки длительности существования аритмии и архива ультразвуковых исследований тахикардического генеза систолической дисфункции), гипертрофия миокарда левого желудочка $>1,5$ см (что значительно ограничивает в возможности медикаментозного удержания синусового ритма прежде всего за счет лимитированного выбора антиаритмического препарата). В пограничных ситуациях мы чаще склоняемся к стратегии контроля ритма, опираясь на результаты оценки функционального статуса подгруппы (подисследование AFFIRM), где умеренное увеличение дистанции 6-мин ходьбы выявлялось у больных из группы контроля ритма, а наличие ФП было связано с худшим ФК по NYHA. Таким образом, для больных с сохраняющимися симптомами, несмотря на адекватный контроль ЧСС, контроль ритма позволит добиться дополнительного улучшения функционального состояния [22]. В ряде случаев, не имея точных данных о давности существования ФП, и не зная, явилась ли последняя ведущей причиной манифестации ХСН или, наоборот, ХСН привела к «вторичной» ФП, мы считаем возможным при отсутствии противопоказаний предпринять активную попытку восстановления синусового ритма с дальнейшей оценкой динамики клинических, ультразвуковых показателей и профиля ритма пациента.

Подготовка к кардиоверсии

Благодаря имеющейся в нашей клинике возможности выполнения чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ), подавляющему большинству пациентов перед кардиоверсией проводится данное исследование. В случае, когда пациент получает антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К, исследование проводится, как правило, на фоне достижения целевых значений МНО, имея в виду бесспорную целесообразность нахождения показателя антикоагуляции в целевом диапазоне на мо-

мент восстановления ритма. Если тромбоз в ушке предсердия выявлен – планируется повторное ЧП ЭхоКГ приблизительно через 1,5-2 мес в случае терапии антагонистами витамина К и через 3-4 мес – в случае терапии дабигатраном. Полагаем, отдавая себе отчет в недостаточном количестве наблюдений для полноценного статистического анализа, что при отсутствии прямых противопоказаний пациентам с внутрисердечным тромбозом, у которых предполагается в дальнейшем рассмотрение вопроса о кардиоверсии, целесообразно использование максимальной зарегистрированной дозы дабигатрана 150 мг 2 р/сут. До момента исключения тромбоза ушка левого предсердия антиаритмическая терапия пациенту не назначается во избежание восстановления синусового ритма (медикаментозной кардиоверсии), что по понятным причинам несет в себе дополнительный эмболический риск. В ожидании ЧП ЭхоКГ и/или достижения адекватной дозы варфарина проводится подбор терапии по контролю ЧСС, стабилизация артериального давления и коррекция ХСН, что очевидно является благоприятным клиническим фоном для сохранения у пациента синусового ритма. Такая тактика позволяет не затягивать сроки госпитализации при выявлении тромбоза левого предсердия. Пациенты с тромбозом левого предсердия выписываются на амбулаторный этап для продолжения антикоагулянтной терапии с рекомендациями выполнить контрольное ЧП ЭхоКГ через оговоренный выше временной промежуток, по результатам чего повторно решается вопрос о возможности кардиоверсии. В случае исключения тромбоза начинается предварительная антиаритмическая терапия. Антиаритмический препарат подбирается индивидуально с учетом наличия/отсутствия ИБС, стадии ХСН, кардиометрических показателей, наличия/отсутствия в анамнезе трепетания предсердий, сопутствующей патологии. От выбора препарата зависит длительность его приема до кардиоверсии (к примеру, амиодарон принимается до появления ЭКГ-критериев «насыщения» данным препаратом). В большинстве случаев предполагается, что пациент продолжит принимать подобранный до кардиоверсии препарат после выписки для предупреждения рецидивов аритмии. С целью профилактики жизнеугрожающих нарушений ритма проводится оценка и коррекция уровня электролитов, при планирующейся электроимпульсной терапии заблаговременно отменяется дигоксин.

Методика кардиоверсии

Подавляющее большинство кардиоверсий в нашем отделении выполняется с использованием электроимпульсной терапии (ЭИТ). За 18 мес 2012-2013 гг. выполнено 193 ЭИТ-кардиоверсии, 6 – фармакологических, 49 – сверхчастых чреспищеводных электростимуляций (ЧПЭС) левого предсердия. Это предпочтение обусловлено спецификой плановой работы – абсолютное боль-

шинство пациентов на момент госпитализации имеют персистирующую и длительно персистирующую ФП, срок которой нередко достигает года и более. Кроме того, ранее (по месту жительства) им выполнялась попытка фармакологической кардиоверсии, которая оказалась безуспешной. Известно, что длительное течение аритмии снижает эффективность фармакологической кардиоверсии. При этом фармакологическая кардиоверсия несет в себе ряд дополнительных рисков: проаритмогенное действие антиаритмических средств, экстракардиальные воздействия, идиосинкразия, угнетающее влияние препаратов на синусовый узел и атриовентрикулярное проведение. В клинических Рекомендациях акцентируется, что эффективность использования большинства антиаритмических препаратов для лекарственной кардиоверсии доказана у больных с недавно развившейся ФП, продолжительностью менее 48 час [1]. Для купирования персистирующей ФП в настоящее время рекомендован отечественный препарат нибентан, но эффективность его дозозависима: от 29,7 до 72% (до 100% при трепетании предсердий), параллельно с чем возрастает риск проаритмогенного эффекта (тахикардия «пируэт») по некоторым данным – до 12% [23], что согласуется с нашим опытом применения этого препарата. Таким образом, применение нибентана рекомендовано только в условиях палаты интенсивного наблюдения [1]. В настоящее время в мире для купирования ФП также используется ряд весьма эффективных препаратов (ибутилид, флекаинид), но назначение их ограничивается достаточно высоким количеством осложнений и, помимо этого, отсутствием регистрации в России. Осложнения же электрической кардиоверсии более «управляемы»: тромбоэмболические осложнения профилактируются адекватной антикоагулянтной терапией, опасные аритмии предупреждаются заблаговременной коррекцией электролитного обмена, отменой дигоксина и синхронизацией электрического разряда с собственной сердечной активностью, ожоги кожи являются технической погрешностью и нивелируются использованием достаточного количества электропроводящего геля. Что касается возможных осложнений после наркоза и скрытого синдрома слабости синусового узла, то процедура проводится в условиях специализированной палаты кардиореанимации, что также повышает ее безопасность. Таким образом, соотношение польза/риск на стороне электрической кардиоверсии.

Учитывая необходимость общего наркоза, процедура выполняется натошак. Анестезия осуществляется внутривенным введением пропофола. Доза выбирается исходя из веса и клинического статуса пациента. Премедикация как правило не используется, за исключением случаев эмоционально обусловленной гипертензии у излишне впечатлительных пациентов, так как без предварительного введения психотропных препаратов анестезия более управляема. Electroды устанавливаются в

переднебоковом положении, активируется синхронизация дефибриллятора с собственной сердечной деятельностью. Величина начального разряда 200 Дж. Известно, что более высокий успех кардиоверсии после первого разряда связан с использованием биполярного импульса – по сравнению с монополярным успех ЭИТ повысился с 83 до 94% [24]. Разряд наносится на выдохе, что способствует уменьшению грудного импеданса [18]. В случае неуспешного первого разряда наносится второй – 270 Дж при прочих прежних условиях. В случае и его неэффективности возможно нанесение разряда при переднезаднем расположении электродов, что способствует еще большему снижению грудного импеданса. Эффективность электрической кардиоверсии в нашей практике соответствует литературным данным и достигает (учитывая ранние рецидивы) 90%.

В случае трепетания предсердий 1 типа первым этапом выполняется попытка купирования аритмии с помощью ЧПЭС левого предсердия. Процедура проводится в условиях кабинета электрофизиологических исследований. Electroд заводится в пищевод трансназально до уровня максимальной величины потенциалов предсердий. Стимуляция начинается силой тока от 15 до 35 мВ с частотой, на 10 превышающей собственную частоту активации предсердий. Частота стимуляции постепенно наращивается, но редко достигает 500 в мин, потому что такая стимуляция в большем проценте случаев трансформирует трепетание предсердий в ФП, чем частота, близкая к собственной предсердной активности. Альтернативой наращивания частоты является периодическое смещение электрода относительно предсердий, изменение расстояния между полюсами и инверсия направления электрических импульсов с помощью смены полюсов на контактах электрода. В случае трансформации в ФП пациенту на следующий день назначается электроимпульсная терапия (нами отмечаются случаи спонтанного восстановления синусового ритма в таких случаях в течение нескольких часов после ЧПЭС), методика ЭИТ та же. В случае стойкого сохранения трепетания предсердий пациенту проводится ЭИТ с первоначальным разрядом 150 Дж.

После восстановления ритма данной группе пациентов в соответствии с национальными рекомендациями по проведению электрофизиологических процедур показана плановая радиочастотная абляция каво-трикуспидального перешейка [1]. Эта процедура ассоциируется с малой травматичностью и высокой эффективностью, и дает пациенту шанс прекратить профилактическую антиаритмическую терапию, а в дальнейшем – и прием антитромботических препаратов (в случае риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc <2 баллов) [1].

После проведенной кардиоверсии пациент в течение нескольких часов наблюдается в условиях реанимационного отделения, затем переводится в отделение. В

течение суток пациент находится в отделении на постельном режиме с непрерывным кардиомониторным наблюдением.

Отдаленные результаты

Рецидивы ФП подразделяются на немедленные (в течение нескольких мин), в нашей практике встречались 2-3 случая в год, ранние (в течение 5 сут) – около 7-10 случаев в год, поздние (в сроки более 5 сут) – около 15 случаев в год (по данным за 18 мес 2012-2013 гг. – 32 поздних рецидива после ЭИТ, т.е. 11% в год).

Варианты антитромботической поддержки

В плане антитромботической терапии мы активно работаем со всеми современными антикоагулянтами. Из 193 электрических кардиоверсий 142 выполнено на фоне терапии антагонистами витамина К, 43 – на фоне терапии дабигатраном, 8 – на фоне применения нефракционированного гепарина с последующим переходом на непрямые антикоагулянты. За этот срок имели место 1 ишемический инсульт, 1 геморрагический инсульт и 1 эпизод тромбоэмболии в подколенную артерию. Все указанные осложнения случились на фоне терапии варфарином, несмотря на то, что показатели антикоагуляции находились в целевом диапазоне по значениям МНО во всех случаях осложнений. Приведенные данные статистически сопоставимы из-за недостаточного количества достигнутых

конечных точек и разного количества пациентов в группах, но могут служить дополнительным аргументом в пользу безопасности выполнения кардиоверсии на фоне приема нового перорального антикоагулянта (дабигатран).

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод о высокой эффективности и безопасности кардиоверсии методом ЭИТ при условии адекватной антитромботической защиты у пациентов даже с длительно персистирующей ФП. Факт частых обращений пациентов с поздними рецидивами ФП для повторной кардиоверсии дополнительно указывает на лучшее качество их жизни при сохранении синусового ритма. Отсюда можно считать обоснованной критику вопроса SF-36, который чаще всего использовался для оценки качества жизни в исследованиях, сравнивавших стратегии контроля ритма и контроля частоты, и который позволяет измерить общее качество жизни, но не симптомы, связанные с ФП [1]. Учитывая эти соображения, а так же результаты субанализа AFFIRM [12] и международного регистра GARFIELD [17], можно рекомендовать более широко рассматривать возможность выбора стратегии контроля ритма.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. RSC, RSSA, RACVS guidelines for the electrophysiological studies, catheter ablation and implantable use of antiarrhythmic devices. Available at: <http://www.vnoa.ru/literature/Recommend2013.pdf>. Accessed by 15/08/2014. Russian (Клинические рекомендации РКО, ВНОА и АССХ по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Доступно на: <http://www.vnoa.ru/literature/Recommend2013.pdf>. Поверено 15.08.2014).
2. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1042-6.
3. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/ Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516-21.
4. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119-25.
5. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-53.
6. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1534-9.
7. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28: 2803-17.
8. Knecht S, Oelschlaeger C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; 29: 2125-32.
9. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 967-75.
10. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359-64.
11. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019-26.
12. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006; 119: 448 e1-e19.
13. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
14. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-40.
15. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-77.
16. Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2373-83.
17. Khan MN, Jais P, Cummings J, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 1778-85.
18. Berge E, Atar D, Le Heuzey JY, et al. Outcomes after rhythm versus rate control in patients with atrial fibrillation: the international prospective GARFIELD registry. *Eur Heart J* 2013; 34 suppl 1: P551.
19. Tatarskii BA, Nefedova NV. Electric external cardioversion of atrial fibrillation in the treatment of paroxysmal presberty. *Arrhythmology Bulletin* 2000; 19: 95-9. Russian (Татарский Б.А., Неведова Н.В. Электрическая наружная кардиоверсия при лечении пароксизмальной фибрилляции предсердий. *Вестник Аритмологии* 2000; 19: 95-9).
20. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2009; 40: 1410-6.
21. Nagarkanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123:131-6.
22. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and Safety of Apixaban in Patients After Cardioversion for Atrial Fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(11):1082-1087
23. Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, et al. Functional Status in Rate- Versus Rhythm-Control Strategies for Atrial Fibrillation. Results of the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Functional Status Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 15(46):1891-9.
24. Popov SV, Aubakirova GA, Antonchenko IV, et al. Efficacy of class III antiarrhythmic drug nifedipin in patients with atrial fibrillation. *Arrhythmology Bulletin*, 2003; 31: 10-4. Russian (Попов С.В., Аубакирова Г.А., Антонченко И.В. и др. Эффективность антиаритмического препарата III класса нифедипина у больных с фибрилляцией предсердий. *Вестник Аритмологии* 2003; 31: 10-4).
25. Vostrikova VA. Efficacy and safety of cardioversion of atrial fibrillation. In: Nazirov RZ, eds. *Methods of nonlinear analysis in cardiology and oncology*. Moscow: KDU; 2010: 73- 79. Russian (Вострикова В.А. Эффективность и безопасность электроимпульсной терапии фибрилляции предсердий. В: Назиров Р.З., ред. *Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии*. М.: КДУ; 2010: 73-79).

Поступила: 29.05.2014

Принята в печать: 20.06.2014

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИСОПРОЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ МОЗГОВОЙ ИНСУЛЬТ

И.И. Есенова*, Л.Н. Лисенкер

Городская поликлиника №62 Департамента здравоохранения Москвы, Филиал №2

125083, Москва, ул. Юннатов, 12

Цель. Изучить динамику артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), симпато-вагусного равновесия у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) III стадии, перенесших инсульт, на фоне терапии, основанной на бисопрололе в дозе 5-10 мг/сут.

Материал и методы. Обследовано 12 пациентов с АГ III стадии, перенесших инсульт. Возраст пациентов составил $62 \pm 7,4$ года. Всем пациентам исходно, через 14 дней и 34 дня от начала терапии проводили лабораторное обследование, суточное мониторирование АД, оценивали соотношение низкочастотных (LF) и высокочастотных (HF) составляющих спектра вариабельности сердечного ритма и среднесуточной ЧСС. Бисопролол назначали в дозе 5-10 мг/сут.

Результаты. Через 14 дней от начала лечения АД снизилось до целевого уровня у всех пациентов и сохранялось через 34 дня. Уменьшились среднесуточная ЧСС и соотношение LF/HF, достигнув оптимальных значений через 34 дня. Динамики метаболических показателей выявлено не было. Побочных эффектов не зарегистрировано.

Заключение. На фоне терапии, основанной на бисопрололе (5-10 мг/сут), с 14 дня и на протяжении исследования сохранялись целевые уровни АД, достоверно снижалась ЧСС, уменьшалась активность симпатического и росла активность парасимпатического звеньев вегетативной регуляции. Полученные эффекты позволили пациентам продолжить реабилитационную терапию, сопровождающуюся физическими нагрузками.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, бисопролол.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):421-424

Experience in the use of bisoprolol in the treatment of outpatient hypertensive patients after stroke

I.I. Esenova*, L.N. Lisenker

City clinic №62 of Moscow Health Department, Branch №2. Unnatov ul. 12, Moscow, 125083 Russia

Aim. To study the dynamics of blood pressure (BP), heart rate (HR), the sympathetic-vagal balance in patients with arterial hypertension (HT) III stage after stroke during therapy based on bisoprolol 5-10 mg/day.

Material and methods. Patients ($n=12$) with HT stage III with stroke history were examined. Age of the patients was 62 ± 7.4 years old. Laboratory tests, BP monitoring, evaluation of the ratio of low frequency (LF) and high frequency (HF) components of HR variability and average daily HR determination were performed in all patients at baseline, after 14 and 34 days after therapy initiation. Bisoprolol was administered at dose of 5-10 mg/day.

Results. BP decreased to the target level in all patients after 14 days of treatment and persisted through 34 days. Average daily HR and LF/HF ratio decreased, reaching the optimal values after 34 days. Significant dynamics in metabolic parameters and side effects were not found.

Conclusion. Target BP levels, a significant decrease in HR and sympathetic activity, increase in parasympathetic activity of the autonomic regulation occurred since 14-th day of therapy based on bisoprolol (5-10 mg/day). The received effects allowed patients to continue rehabilitation therapy, accompanied with physical exertion.

Key words: arterial hypertension, stroke, bisoprolol.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):421-424

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): e.i@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной летальности и ранней инвалидизации во всех возрастных группах. Распространенность этого заболевания, достигнув к 2009 г. масштабов пандемии, продолжает, по оценкам ВОЗ, расти во всем мире [1]. Второй по частоте причиной смерти и потери трудоспособности является инсульт. Больных с инфарктом миокарда и инсультом объединяет наличие в анамнезе одинаковых факторов риска возникновения заболевания.

Коррекция модифицируемых факторов риска (артериальной гипертензии (АГ), гиподинамии, курения, употребления алкоголя в больших дозах, гиперхолестеринемии, гипергликемии, избыточного веса) в настоящее время составляет основу первичной и вторичной профилактики этих наиболее значимых форм сердечно-сосудистой патологии [2].

Сведения об авторах:

Есенова Индира Ирбековна – к.м.н., зав. дневным стационаром городской поликлиники №62 ДЗ Москва, Филиал №2

Лисенкер Лидия Николаевна – к.м.н., зав. неврологическим отделением той же поликлиники

На современном этапе научного знания роль АГ в генезе атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний считается бесспорной. Повышение артериального давления (АД) через механизм дисфункции эндотелия, ремоделирование резистивных артерий, гипертрофию левого желудочка ведет к ИБС, нарастанию проявлений стенокардии. Функциональные и структурные изменения внутримозговых артерий у больных, длительно страдающих АГ, могут быть причиной разнообразных неврологических и психических расстройств, а также приводить к развитию инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения [3].

Проведенный в Великобритании мета-анализ 147 исследований, посвященных вопросам гипотензивной терапии, показал, что снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст., а диастолического АД (ДАД) на 5 мм рт. ст. приводило к снижению риска ИБС на 22%, а инсульта на 41% во всех группах. Основываясь на результатах исследования, авторы делают вывод о том, что все антигипертензивные препараты снижают сердечно-сосудистый риск. Благоприятный эффект терапии зависит от достижения целевых значений АД.

Таким образом, усилия систем здравоохранения должны быть направлены на раннее выявление и лечение АГ у всех больных, при отсутствии противопоказаний [4].

Целью данной работы явилось изучение динамики показателей АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), симпато-вагусного равновесия у пациентов с АГ III стадии, очень высокого кардиоваскулярного риска, перенесших ишемический инсульт сроком давности более одного года, на фоне терапии бисопрололом в суточной дозе 5-10 мг.

Материал и методы

В нерандомизированное неконтролируемое исследование включены 12 пациентов (8 мужчин, 4 женщины) АГ III стадии, в сочетании с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) 2 ст., перенесших ишемический инсульт более 1 года назад. Все пациенты поступили в дневной стационар для подбора антигипертензивной терапии.

Критерии включения: установленный диагноз АГ III стадии, перенесенный ишемический инсульт давностью более 1 года, отсутствие антигипертензивной терапии в течение 1 мес и более, согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: декомпенсация сахарного диабета, тяжелое течение бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, нарушения сердечного ритма (выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, АВ-блокада II-III ст., синоатриальная блокада).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Всем больным было проведено количественное определение показателей, отражающих состояние липидного спектра сыворотки крови [общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), глюкозы, офисное измерение АД, ЭКГ, у части проводилось ЭХО-КГ, исследование глазного дна. Состояние симпато-вагусного равновесия оценивали по соотношению низкочастотного (LF) и высокочастотного (HF) составляющих спектра вариабельности сердечного ритма и среднесуточной ЧСС, которые анализировали по результатам суточного мониторингирования ЭКГ. Степень ожирения оценивали по индексу массы тела.

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Обследование пациентов проводилось исходно, через 14 дней терапии в условиях дневного стационара и последующие 20 дней амбулаторного лечения в отделении реабилитации.

Бисопролол (Бисогамма®, Верваг Фарма, Германия) назначался всем пациентам в начальной дозе 5 мг р/сут. Увеличение до 10 мг/сут проводили через 7 дней от начала терапии при сохранении уровня АД > 140/90 мм

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных лиц

Возраст, лет	62±7,4
Мужской пол, n (%)	12 (66,7%)
Возраст, лет	62±7,4
Курение (до 20 сигарет/сут), n (%)	7 (58,3)
ИМТ, кг/м²	32,1±3,7
САД, мм рт.ст.	154,6±11,6
ДАД, мм рт.ст.	96±6,8
ЧСС _{сут} , уд/мин	79±12,4
LF/HF	2,8±0,96
ХС, ммоль/л	4,4±2,2
ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,8
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,6±0,85
Данные представлены в виде М±m, если не указано иное	
ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД;	
ЧСС _{сут} – среднесуточная частота сердечных сокращений; ХС – холестерин;	
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности	

рт.ст. В случае недостаточной эффективности бисопролола через 14 дней лечения допускалось дополнительное назначение ингибитора АПФ лизиноприла (Лизигамма®, Верваг Фарма, Германия) в начальной дозе 5 мг/сут с последующим увеличением дозы препарата при необходимости до 10 мг/сут.

В качестве сопутствующей терапии все пациенты получали препараты ацетилсалициловой кислоты и статины.

Полученные результаты были представлены в виде средней (М) и стандартной ошибки среднего (m). Оценка достоверности нормально распределенных признаков выполнена с помощью парного критерия Стьюдента. Различия между показателями считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии САД в группе наблюдения составляло 154,6±11,6 мм рт.ст., ДАД – 96±6,8 мм рт.ст. У двух пациенток до начала исследования на протяжении 2-3 визитов регистрировалось АД ≥ 160/100 мм рт.ст.

Средний уровень глюкозы сыворотки крови соответствовал нормальным значениям (табл. 2).

Через 7 дней терапии у 6 пациентов (3 мужчин, 3 женщин) на фоне терапии бисопрололом 5 мг/сут сохранялись значения САД > 140 мм рт.ст., ДАД > 90 мм рт.ст. при ЧСС 70±6,8 уд/мин, что стало причиной увеличения дозы бисопролола до 10 мг/сут. У одной пациентки через 7 дней лечения на фоне урежения ЧСС до 60 уд в мин сохранялись повышенные значения АД (САД = 148 мм рт.ст., ДАД = 96 мм рт.ст.), что стало причиной добавления лизиноприла в дозе 5 мг/сут.

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов

Параметр	Исходно	Через 14 дней	Через 34 дня
САД, мм рт.ст.	154,6±11,6	138,4±6,5*	135,6±4,7*
ДАД, мм рт.ст.	96±6,8	88±3,2*	85±4,2*
ЧССсут, уд/мин	89±8,4	68±7,6*	64±4,8*
LF/HF	2,8±0,96	2,4±0,86*	1,9±0,66*
ХС, ммоль/л	4,4±2,2	4,8±2,6	4,6±2,2
ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,8	2,8±0,8	2,8±0,6
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,6±0,85	5,8±0,82	5,4±0,86

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧССсут – среднесуточная частота сердечных сокращений; ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

Таким образом, с 7 дня терапии среднесуточная доза бисопролола в группе наблюдения составила $7,7 \pm 2,5$ мг/сут. В одном случае была назначена комбинация бисопролола 5 мг/сут и лизиноприла 5 мг/сут.

Через 14 дней терапии у всех пациентов отмечалось значимое снижение САД и ДАД ($p < 0,05$; табл. 2) с преимущественным достижением значений высокого нормального АД. Также отмечена значимая динамика ЧСС ($p < 0,05$), отношения LF/HF ($p < 0,05$). Оценка динамики показателей липидного спектра (ОХ, ЛПНП) и глюкозы сыворотки крови не выявила значимых отличий от исходных значений ($p > 0,05$).

Через 34 дня от начала лечения у всех пациентов сохранялось значимое снижение САД и ДАД ($p < 0,05$; табл. 2) со стойким достижением целевых значений АД. Динамика параметров сердечного ритма сохраняла прежние тенденции, достигая нормальных значений. Оценка динамики показателей липидного спектра и глюкозы сыворотки крови не выявила значимых отличий ($p > 0,05$). За все время наблюдения побочных эффектов терапии выявлено не было.

Обсуждение

До начала лечения преобладали пациенты с АГ 1 степени [5], а среднесуточная ЧСС составляла $89 \pm 8,4$ уд/мин. В сочетании с преобладанием волн низкой частоты в общей мощности спектра LF/HF это расценивалось как повышение степени активации симпатической нервной системы у этой категории пациентов [6, 7] и объясняло начало антигипертензивной терапии с бисопролола. Нормальные показатели липидного спектра крови, по нашему мнению, были результатом предшествующей терапии статинами.

На фоне 14-дневного приема бисопролола в дозе 5–10 мг/сут уровень АД значимо снизился и достиг пределов высокого нормального АД.

После выписки из дневного стационара, продолжая антигипертензивную, гиполипидемическую и антитромботическую терапию, пациенты поступали в реабилитационное отделение, где проходили индивидуальную программу реабилитации в зависимости от по-

казаний, включавшую в себя кинезотерапию (механотерапия, лечебная физкультура, массаж), физиотерапию, рефлексотерапию, мануальную терапию, психокоррекцию в течение 20 дней. В процессе реабилитационной терапии врачами ежедневно оценивалась эффективность медикаментозной терапии (по уровню АД и ЧСС, измеренных в ходе физикального обследования) и безопасность (по наличию и степени выраженности побочных эффектов медикаментозного лечения). Случаев, требующих коррекции медикаментозной терапии, выявлено не было. После завершения терапии в условиях реабилитационного отделения пациенты направлялись в дневной стационар для очередного обследования с целью оценки динамики изучаемых параметров.

По результатам наблюдения через 34 дня от старта терапии у всех без исключения пациентов сохранялись достигнутые целевые значения АД. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности проводимой в ходе исследования терапии с включением бисопролола у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска в условиях краткосрочной терапии, что согласуется с данными литературы [8–10].

Среднесуточная ЧСС значимо снизилась на фоне проводимого лечения, при этом чрезмерного урежения ЧСС в исследовании отмечено не было. Также значимо уменьшилось соотношение LF/HF, что подтвердило способность бисопролола не только уменьшать чрезмерную стимуляцию симпатической нервной системы, но и восстанавливать вегетативное равновесие, что было описано ранее [11, 12].

Исходно средний уровень показателей липидного спектра сыворотки крови (ОХ, ЛПНП) не превышал референсных значений, что можно было расценивать как положительный результат предшествующей гиполипидемической терапии статинами в группе исследования. На фоне применения бисопролола в дозе 5–10 мг/сут значимого изменения параметров липидного обмена и глюкозы в сыворотке крови выявлено не было, что может говорить об отсутствии значимого влияния данного препарата на изучаемые показатели, что под-

тверждалось ранее в ряде исследований [13, 14]. Следует, однако, отметить, что ограниченный спектр изучаемых в исследовании биохимических показателей и краткосрочность наблюдения не позволяют в полной мере судить о метаболической нейтральности изучаемого препарата.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что на фоне антигипертензивной терапии, основанной на бисопрололе (Бисогамма®) в дозе 5–10 мг/сут, целевые значения АД были достигнуты в течение 14 дней и стабильно сохранялись весь период наблюдения. Проводимое лечение также позволило значимо снизить ЧСС, активность симпатического звена вегетативной регу-

ляции, при этом росла активность парасимпатического звена. Полученные эффекты терапии позволили пройти реабилитационный этап, сопровождающийся физическими нагрузками.

Ограничения исследования. При интерпретации результатов данной работы следует принимать во внимание нерандомизированный и неконтролируемый характер исследования, малое число включенных в него пациентов и краткосрочность наблюдения, что, несомненно, способно оказать влияние на конечные результаты.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Schunemann H.J., Oxman A.D., Brozek J. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336: 1106–10.
2. Duplyakov DV, Popova IV. Rosuvastatin in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Attending Physician* 2012; (2): 29–31. Russian (Дупляков Д.В., Попова И.В. Розувастатин в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Лечащий Врач* 2012; (2): 29–31).
3. Lupanov VP. Combination therapy in patients with ischemic heart disease and hypertension. *Attending Physician* 2007; (3): 19–25. Russian (Лупанов В.П. Комбинированная терапия больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. *Лечащий врач* 2007; (3): 19–25).
4. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
5. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). *Sistemnie Giper-tensii* 2010 (3): 5–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; (3): 5–26).
6. Palatini P. Heart rate as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular mortality: the effect of anti-hypertensive drugs. *Drugs* 1999; 57: 713–24.
7. CIBIS II Investigators and committers. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
8. Britov AN. Role cardioselective β -blocker (bisoprolol) in the treatment of patients with arterial hypertension associated with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2005; 3: 104–10. Russian (Бритов А.Н. Роль кардиоселективного β -адреноблокатора (бисопролола) в лечении больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2005; 3: 104–10).
9. Lukina Yu.V., Martsevich Syu. Bisoprolol is highly selective beta-blocker with evidence-based medicine. *Ration Pharmacother Cardiol* 2010; 6 (1): 103–7. Russian (Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2010; 6(1): 103–7).
10. The efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Guidelines. *Ration Pharmacother Cardiol* 2011; 7 (5): 2–72. Russian (Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Национальные Рекомендации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2011; 7(5): 2–72).
11. Maggioni A.P., Sinagra G., Opasich C. et al. Beta blockers in patients with congestive heart failure: guided use in clinical practice Investigators. Treatment of chronic heart failure with beta adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: the BRING-UP experience. *Heart* 2003; 89(3): 299–305.
12. Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG et al. Heart rate and mortality from cardiovascular diseases in Russian men and women. Results of an epidemiological study. *Cardiology* 2005; (10): 45–50. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология* 2005; (10): 45–50).
13. Shilov AM. Beta-blocker of the second generation in the practice of the treatment of hypertension. *Farmateka* 2008; (8): 44–6. Russian (Шилов А.М. Бета-блокатор второго поколения в практике лечения артериальной гипертензии. *Фарматека* 2008; (8): 44–6).
14. Owada A, Suda S, Hata T, et al. The effect of bisoprolol, a selective beta 1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23: 305–16.

Поступила: 21.08.2014

Принята в печать: 28.08.2014

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ И ЭМБОЛИЙ В СТАЦИОНАРЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Г.И. Назаренко¹, С.А. Пающик¹, В.А. Отделёнов^{1*}, Е.Б. Клейменова¹,
Л.П. Яшина¹, Д.А. Сычев²

¹ Медицинский центр Банка России. 117593, Москва, Севастопольский пр-т., 66

² Российская Медицинская Академия Последипломного Образования
123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии представляют собой важнейшую медико-социальную проблему и вносят значительный вклад в структуру смертности и инвалидизации в развитых странах. Несмотря на наличие клинических рекомендаций по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, существует разрыв между научными знаниями о данной проблеме и клинической практикой. Возможным инструментом внедрения клинических руководств в ежедневную практику служат системы поддержки принятия решений (СППР), эффективность которых доказана специальными исследованиями. СППР должны быть основаны на национальных и международных рекомендациях, а условием их эффективного использования является интеграция с другими медицинскими информационными системами и технологическими процессами ведения пациентов.

Ключевые слова: системы поддержки принятия решений, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, профилактика тромбоэмболических осложнений.
Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):425-421

Optimal prevention of hospital venous thromboembolism with the help of medical information system

G.I. Nazarenko¹, S.A. Payushik¹, V.A. Otdelenov^{1*}, E.B. Kleymenova¹, L.P. Yashina¹, D.A. Sychev²

¹ Medical Center of the Bank of Russia. Sevastopolskiy prospect 66, Moscow, 117593 Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barricadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

Deep vein thrombosis and pulmonary embolism are an important medical and social problem, contributing to the structure of morbidity and mortality in the developed countries. Despite the availability of clinical guidelines for the prevention of venous thromboembolic complications there is a gap between scientific knowledge and clinical practice. Clinical decision support systems (CDSS) are confirmed to be effective tool for the implementation of clinical guidelines in daily practice. CDSS should be based on national and international clinical guidelines; their effectiveness depends upon successful integration with other health information systems and care flow processes.

Key words: clinical decision support systems, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, venous thromboembolism prevention
Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):425-431

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vitotd@yandex.ru

Проблема венозного тромбоэмболизма в стационаре

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), являясь наиболее опасными осложнениями венозного тромбоэмболизма, представляют собой важнейшую медико-социальную проблему и вносят значительный вклад в структуру смертности и инвалидизации в развитых странах. Так, ежегодная частота острых венозных тромбоэмболических осложнений (ТГВ+ТЭЛА) в общей популяции составляет от 56 до 160 случаев на 100000 населения в год,

в старших возрастных группах – до 500 случаев на 100000 человек [1]. Только в США ежегодно диагностируется до 350-900 тысяч случаев венозных тромбоэмболических осложнений (ТГВ, ТЭЛА и др.), из них примерно 100 тысяч – со смертельным исходом. При этом у 30-50% пациентов с ТГВ нижних конечностей развивается посттромботический синдром [2]. У 15% пациентов с ТЭЛА развивается хроническая постэмболическая легочная гипертензия, а у 10-30% пациентов, впервые перенесших ТГВ, в течение 5 лет развивается рецидив, в 10-15% случаев осложняемый ТЭЛА. Затраты на лечение этих осложнений в США составляют около 1,5 млрд. долларов в год [3]. В Евросоюзе ежегодная смертность от ТЭЛА составляет свыше 500 тыс. случаев в год, что превышает количество смертей от СПИДа, рака молочной железы, рака предстательной железы и автомобильных катастроф, вместе взятых [4].

ТГВ и ТЭЛА являются частыми внутрибольничными осложнениями, сопровождающими течение разных заболеваний и состояний: после различных оперативных вмешательств и травм, при беременности и в послеродовом периоде, при бластоматозных процессах, острых и хронических заболеваниях [5]. Так, ультра-

Сведения об авторах:

Назаренко Герасим Игоревич – д.м.н., академик РАН, профессор, директор Медицинского центра Банка России

Пающик Светлана Александровна – зав. отделением контроля за соблюдением технологической дисциплины Медицинского центра Банка России

Отделёнов Виталий Александрович – клинический фармаколог Медицинского центра Банка России

Клейменова Елена Борисовна – д.м.н., зам. директора Медицинского центра Банка России

Яшина Любовь Петровна – к.м.н., главный технолог Медицинского центра Банка России

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО

звуковая доплерография обнаруживает ТГВ у 35% госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью [6]. Наиболее полную информацию о масштабе проблемы внутрибольничных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) дал регистр ENDORSE – международное эпидемиологическое исследование, в котором участвовало 32 страны, 358 больниц, 68183 пациента, в том числе, 10 больниц и 4788 пациентов из России. По данным ENDORSE 51,8% госпитализированных пациентов старше 40 лет подвержены риску ВТЭО по критериям Американской коллегии специалистов по торакальной медицине (American College of Chest Physicians, ACCP, 2004). При этом у хирургических пациентов риск ВТЭО выше, чем у пациентов терапевтического профиля (64,4% и 41,5%, соответственно). Тромбопрофилактику, соответствующую клиническим рекомендациям ACCP, получали 58,5% пациентов хирургического и 39,5% пациентов терапевтического профилей. В России только 25,9% пациентов хирургического и 19,6% терапевтического профилей с риском ВТЭО получают рекомендованную профилактику [7,8].

Адекватность тромбопрофилактики, проводимой в стационаре

Несмотря на разработанные эффективные подходы к профилактике ТГВ и ТЭЛА у госпитализированных пациентов, основанные на результатах рандомизированных клинических исследований [9-12], а также наличие международных и национальных рекомендаций, качество тромбопрофилактики в реальной клинической практике далеко от желаемого. Так, в Великобритании у 37,5% госпитализированных пациентов тромбопрофилактика проводилась неадекватно [13]. По данным регистра ENDORSE адекватная тромбопрофилактика, соответствующая рекомендациям ACCP (2004), осуществляется в среднем лишь у 50,2% госпитализированных пациентов, в том числе в России – у 23,8%. Не получают адекватную тромбопрофилактику в среднем 41,5% хирургических больных, в т.ч. в России – 74,1%, терапевтических – 61,1% и 80,4%, соответственно [7,8].

Причинами разрыва между рекомендациями и реальной практикой являются:

- недостаток подробных знаний из рекомендаций и недостаток времени для внедрения рекомендаций в реальную клиническую практику;
- огромный объем медицинской информации удваивается каждые 5 лет, так к 2020 г. объем данных, необходимых для принятия врачом клинического решения, в 200 раз превысит способности человеческого мозга к переработке информации [14];
- недостаток достоверных собственных статистических данных в отдельных лечебно-профилактических

учреждениях (ЛПУ) об исходах заболеваний в сравнении с региональными и международными показателями [15], а значит, недооценка масштаба проблемы «на местах».

Опираясь на результаты регистра ENDORSE, эксперты Центра исследования исходов заболеваний (Center for Outcomes Research) считают, что для оптимизации профилактики ТГВ и ТЭЛА у госпитализированных пациентов необходимо применять действенные общепольничные стратегии и инструменты внедрения научных достижений в клиническую практику [16]:

- проведение систематической оценки риска ТГВ и ТЭЛА у всех хирургических и терапевтических пациентов с помощью разработки и внедрения компьютеризированных систем поддержки принятия решений (СППР) для эффективной тромбопрофилактики;
- проведение внутреннего и внешнего бенчмаркинга по развитию и исходам ВТЭО.

Системы поддержки принятия решений по тромбопрофилактике у госпитализированных пациентов: принципы разработки и доказательная база эффективности

СППР – это системы, обеспечивающие клиницистов, сотрудников медицинских учреждений, пациентов и других лиц знаниями и/или индивидуализированной, интеллектуально отфильтрованной и своевременно предоставленной информацией, необходимой для оказания медицинской помощи или укрепления здоровья [17]. СППР, в том числе, в виде автоматизированных клинических руководств, – это одна из самых эффективных стратегий внедрения научных достижений в клиническую практику.

Как показали специальные исследования (табл. 1), СППР по профилактике ВТЭО позволяют уменьшить частоту развития тромбозов за счет увеличения доли пациентов, которым проводится оценка тромботических осложнений и назначается адекватная тромбопрофилактика (как лекарственная, так и механическая). Вместе с тем, чаще регистрируются кровотечения, что связано с интенсификацией применения антикоагулянтов.

Большинство работ, посвященных СППР по профилактике ВТЭО, представляют собой ретроспективные наблюдательные исследования с историческим контролем (сравнение клинических исходов до и после внедрения системы), длительностью наблюдения от 3 мес до 3 лет, имеющие большую выборку, в связи с распространенностью использования систем электронных врачебных назначений и электронных медицинских карт. Следует отметить, что ни в одной из публикаций не описана одновременная оценка риска тромбозов и кровотечений, а также соотнесение этих рисков в рамках СППР.

Таблица 1. Исследования по влиянию систем поддержки принятия решения на практику назначения профилактической антитромботической терапии

Авторы, страна, тип исследования	Характеристика СППР	Количество пациентов	Длительность	Основные результаты																					
Umscheid C.A. et al [23]; США; ретроспективное, наблюдательное, мультицентровое	СППР интегрирована с ЭМК: напоминание о необходимости профилактики, выбор тактики, исходя из факторов риска и противопоказаний, обоснование причин возможного отказа от фармакопрофилактики	223062	3 года (2007 – 2010)	1) Снижение частоты ВТЭО (ТГВ и ТЭЛА) с 2,18% до 1,73% (p<0,01) 2) Увеличение доли пациентов, которым проводилась профилактика ВТЭО: • любая с 56,7% до 78,1% (p<0,01) • рекомендуемая с 27,1% до 51,9% (p<0,01) • фармакологическая с 42,0% до 54,4% (p<0,01)																					
Galanter W.L. et al [24]; США; ретроспективное, наблюдательное	СППР представлена компьютерной формой, которая заполняется при поступлении пациента с возможностью генерации предупреждений в системе электронных врачебных назначений. В СППР учитывается риск ВТЭО, риск кровотечений, на основании которых рекомендуется режим фармакопрофилактики ВТЭО	Всего: 38647 <table><thead><tr><th></th><th>Контроль, n=18317 (%)</th><th>Основная группа, n=20330 (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>терапевтические</td><td>46,49</td><td>49,09</td></tr><tr><td>неврологические</td><td>3,77</td><td>3,47</td></tr><tr><td>нейрохирургия</td><td>8,37</td><td>8,51</td></tr><tr><td>гинекологические / акушерские</td><td>15,53</td><td>14,81</td></tr><tr><td>ортопедические</td><td>2,66</td><td>2,24</td></tr><tr><td>хирургические</td><td>23,19</td><td>21,86</td></tr></tbody></table>		Контроль, n=18317 (%)	Основная группа, n=20330 (%)	терапевтические	46,49	49,09	неврологические	3,77	3,47	нейрохирургия	8,37	8,51	гинекологические / акушерские	15,53	14,81	ортопедические	2,66	2,24	хирургические	23,19	21,86	2 года (2005 – 2006)	1) Частота ВТЭО до внедрения СППР (0,51%) и после (0,43%) статистически значимо не изменилась (p=0,22) 2) Нет значимого увеличения частоты кровотечений («больших» и «малых») 3) Доля пациентов, которым проводилась фармакопрофилактика ВТЭО, увеличилась с 25,86% до 36,79% (p<0,0001)
	Контроль, n=18317 (%)	Основная группа, n=20330 (%)																							
терапевтические	46,49	49,09																							
неврологические	3,77	3,47																							
нейрохирургия	8,37	8,51																							
гинекологические / акушерские	15,53	14,81																							
ортопедические	2,66	2,24																							
хирургические	23,19	21,86																							
Amland R.C. et al [25]; США; ретроспективное, наблюдательное	СППР внедрена в систему электронных назначений и позволяет оценить риск ВТЭО, представляет врачу возможные варианты фармакопрофилактики, а также позволяет пометить в системе пациентов, которым не проведена оценка риска ВТЭО	45046 Распределение по профилю: 55,0% – терапевтические; 26,5% – акушерство и гинекология; 11,8% – хирургические; 2,7% – кардиологические; 1,6% – офтальмологические; 1,1% – реабилитационные; 1,3% – другие.	33 мес (1.09.2009 – 31.05.2012)	1) Увеличение доли пациентов, которым проводилась оценка риска ВТЭО в течение 24 час после госпитализации с 49,7% до 78,4% 2) Увеличение выявления пациентов с риском ВТЭО с 42,8% до 64,0% 3) Увеличение доли пациентов с риском ВТЭО, которым проводилось лечение в соответствии с утвержденным протоколом с 25,4% до 47,7% 4) Снижение частоты ВТЭО с 0,954/1000 пациенто-дней до 0,407/1000 пациенто-дней																					
Fuzinatto F. et al [26]; Бразилия; ретроспективное, наблюдательное	На основании риска ВТЭО СППР предлагает врачу возможные методы профилактики. Из возможных вариантов фармакопрофилактики были исключены низкомолекулярные гепарины в связи с дороговизной	Всего 523 Контрольная группа – до внедрения системы. Основная группа – после внедрения системы. <table><thead><tr><th></th><th>Контроль, n=262 (%)</th><th>Основная группа, n=261 (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>общая терапия</td><td>22,1</td><td>19,5</td></tr><tr><td>другие терапевтические специальности</td><td>38,9</td><td>42,1</td></tr><tr><td>общая хирургия</td><td>13,4</td><td>14,2</td></tr><tr><td>другие хирургические специальности</td><td>19,1</td><td>19,2</td></tr><tr><td>гинекологические</td><td>6,5</td><td>5,0</td></tr></tbody></table>		Контроль, n=262 (%)	Основная группа, n=261 (%)	общая терапия	22,1	19,5	другие терапевтические специальности	38,9	42,1	общая хирургия	13,4	14,2	другие хирургические специальности	19,1	19,2	гинекологические	6,5	5,0	4 мес – до внедрения 3 мес – после внедрения	1) Рост частоты адекватной профилактики с 46,2% до 57,9% (p=0,01), особенно у онкологических пациентов (с 18,1% до 44,1%, p=0,002) и у пациентов с ≥3 факторов риска (с 25,0% до 42,9%; p=0,008)			
	Контроль, n=262 (%)	Основная группа, n=261 (%)																							
общая терапия	22,1	19,5																							
другие терапевтические специальности	38,9	42,1																							
общая хирургия	13,4	14,2																							
другие хирургические специальности	19,1	19,2																							
гинекологические	6,5	5,0																							

СППР – системы поддержки принятия решений; ВТЭО – внутрибольничные тромбозмозмические осложнения

СППР – системы поддержки принятия решений; ВТЭО – внутрибольничные тромбозомболические осложнения

Пример внедрения СППР по профилактике ВТЭО в многопрофильной больнице

В Медицинском центре Банка России была разработана СППР по профилактике ВТЭО у госпитализированных пациентов хирургического и нехирургического

профилей. Она предназначена для прогнозирования развития осложнений; выбора метода профилактики, определения режима фармакопрофилактики, ведения пациента на амбулаторном этапе, оценки качества профилактики и исходов ВТЭО. Цель системы – повышение качества и безопасности медицинской помощи,

Рисунок 1. Общий вид эпикриза в СППР «Профилактика ВТЭО»

снижение риска медицинских ошибок, помощь в обучении медперсонала и соблюдении научно-обоснованных клинических рекомендаций.

При разработке содержания СППР были использованы международные и национальные клинические рекомендации, включая рекомендации Американской коллегии врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки (профилактика и лечение ВТЭО у неортопедических хирургических пациентов [10], ортопедических пациентов [12], нехирургических пациентов [11]) и российские рекомендации (профилактика ВТЭО в травматологии и ортопедии [18], у онкологических больных [19], в акушерстве и гинекологии [20]). Данные о длительности фармакопрофилактики были взяты из инструкций по медицинскому применению оригинальных препаратов, в связи с недостаточным освещением данного аспекта в перечисленных руководствах.

Принцип работы СППР заключается в заполнении формы (рис. 1), включающей паспортную часть, характеристики пациента (принадлежность к профилю, планируемый вид вмешательства), блок автоматизированных калькуляторов риска кровотечений и тромбозов. При этом для разных категорий пациентов врачу предлагается заполнить со-

ответствующие шкалы риска кровотечений и ВТЭО (табл. 2). В основе СППР лежат подходы, ранее разработанные сотрудниками МЦ БР в системе «САКРАЛ» [21]. Клинические рекомендации формализуются и кодируются по правилу «если..., то...» для последующего формирования таблиц решений на основании введенных в заполняемую форму данных. Часть данных эпикриза импортируется из медицинской информационной системы (рис. 2). В результате заполнения формы генерируется протокол, в котором отражены релевантные рекомендации, возможные режимы профилактической антитромботической лекарственной терапии с указанием длительности профилактики и доз, коррекция антитромботической терапии в зависимости от клиренса креатинина, результаты расчета калькуляторов, а также имеется поле для документирования принятого решения. Протокол помещается в историю болезни. По законченному случаю в СППР заполняется карта аудита. Затем на основе данных протокола и карты аудита автоматически формируется регистр по качеству медицинской помощи, который позволяет проводить 100%-ный клинический аудит и статистический анализ в автоматизированном ре-

жиме. СППР «Профилактика ВТЭО» может применяться для интегральной оценки риска ВТЭО и кровотечений и выбора рекомендуемых режимов профилактики ВТЭО у пациентов следующих категорий:

- пациенты, направляемые на хирургические вмешательства на органах брюшной полости и малого таза;
- ортопедические и онкологические пациенты;
- пациенты нехирургического профиля с наличием факторов риска: снижение мобильности, тромбозы в анамнезе за исключением тромбоза поверхностных вен; анамnestические данные о тромбофилии, травмы и/или операции давностью меньше 1 мес; сердечная и/или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда или ишемический инсульт (<1 мес); острая инфекция и/или аутоиммунные заболевания; ожирение, прием оральных контрацептивов, гормональная заместительная терапия в настоящее время.

СППР не предназначена для пациентов, получающих лечебные дозы антикоагулянтов (например, при фибрилляции предсердий, протезированных клапанах сердца, лечении ТГВ).

Таблица 2. Соответствие используемых шкал профилю пациента [18,19]

Основной профиль	Уточняющий профиль/вмешательство		Стратификация риска ВТЭО	Стратификация риска кровотечений
Хирургический			1. Модель Caprini 2. Шкала Роджерс	Шкала риска большого кровотечения у хирургических пациентов
Травматологический/ ортопедический	Большие вмешательства	1. Остеотомии/ остеосинтез бедра/таза 2. Операции на позвоночнике	Модель Caprini	Шкала риска кровотечения после «больших» ортопедических операций
		3. Эндопротезирование тазобедренного/коленного сустава	Шкалы не применимы, т.к. всегда высокий риск тромбоза	
	Малые вмешательства	1. При деформации стопы/на мягких тканях нижних конечностей 2. Артроскопические операции на суставах нижних конечностей	Шкала «Дополнительные факторы риска ВТЭО у ортопедических пациентов»	Шкалы не используются при небольшом количестве сопутствующих заболеваний
Не хирургический	терапевтический/ неврологический/ кардиологический		Шкала Padua Predictor Score	Шкала IMPROVE
	онкологический	Симптоматическое лечение/лучевая терапия	1. Модель Caprini 2. Шкала Padua Predictor Score	Шкала риска геморрагических осложнений у онкологических пациентов
		Химиотерапия	1. Модель Caprini 2. Шкала Khorana	

ВТЭО – внутрибольничные тромбозмембранные осложнения

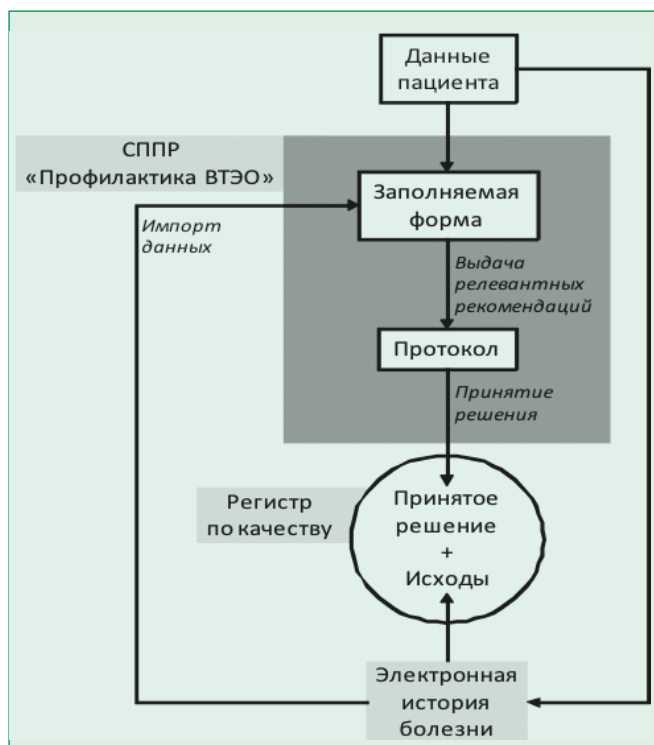


Рисунок 2. Схема взаимодействия модуля СППР с существующими системами в ЛПУ

Клинический пример использования СППР «Профилактика ВТЭО»

Для пациентки 65 лет хирургического профиля (желчекаменная болезнь) с планируемым вмешательством на органах брюшной полости с крайне высоким риском ВТЭО (по модели Caprini: индекс массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$, лапароскопическое вмешательство длительностью более 45 мин), низким риском большого кровотечения и расчетным клиренсом креатинина 71 мл/мин, СППР «Профилактика ВТЭО» формирует протокол (табл. 3), в котором лечащий врач вписывает принятое решение, исходя из представленной в протоколе информации.

Результаты использования СППР «Профилактика ВТЭО» в МЦ БР планируется оценить через 1 год, при этом планируется получение объективных данных по качеству тромбопрофилактики и частоте ВТЭО, снижение частоты ВТЭО в отсутствие нарастания геморрагических осложнений на фоне тромбопрофилактики, увеличение частоты назначения своевременной тромбопрофилактики в оптимальных дозах, назначение оптимальной антитромботической терапии при выписке пациентов.

Таблица 3. Пример генерируемого протокола для принятия клинического решения

Рекомендации по профилактике ВТЭО у хирургических пациентов		
Клинические рекомендации/ Выводы		Класс рекомендаций / уровень доказательности
НМГ/НФГ (1В) в сочетании с механической профилактикой (эластичные чулки) или перемежающейся пневматической компрессией (2С)		1 В, 2 С
При наличии противопоказаний к НМГ или НФГ/отказе от инъекций – один из трех вариантов: фонда-паринукс, низкие дозы аспирина или механическая профилактика (предпочтительно перемежающаяся пневматическая компрессия)		2 С
При наведении курсора мыши на клиническую рекомендацию во всплывающей подсказке показывается библиографическая ссылка на источник рекомендации. Для данного клинического случая отображаются релевантные клинические рекомендации Американской коллегии врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки (ACCP, 2012) с соответствующим число-буквенным кодом, обозначающим строгость рекомендаций и степень научного обоснования [22]. Цифра соответствует строгости: 1 – strong (польза явно превосходит риски), 2 – weak (польза и возможные риски практически уравновешены). Буква соответствует качеству научного обоснования, лежащего в основе рекомендации. А – рекомендация основана на данных из рандомизированных клинических исследований (РКИ) без важных ограничений, либо из наблюдательных исследований с исключительно убедительными результатами. В – рекомендация основана на данных из РКИ с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки и др.), либо на основании очень убедительных данных наблюдательных исследований. С – рекомендация основана по крайней мере на одном критическом исходе из наблюдательных исследований, серии случаев или РКИ с серьезными недостатками или косвенными научными данными.		
Рекомендации по профилактике ВТЭО для пациентов всех профилей		
Клинические рекомендации/Выводы		Класс рекомендаций / уровень доказательности
Имплантация кава-фильтра для первичной профилактики ВТЭО не рекомендуется		2 С
Бессимптомным пациентам после оперативного вмешательства рутинно дуплексное сканирование не рекомендуется		2 С
Режимы антитромботической терапии для профилактики венозных тромбозов у хирургических пациентов		
Клинические рекомендации/Выводы		
Фондапаринукс (Арикстра) 2,5 мг 1 р/сут п/к. Начальную дозу вводят не ранее чем через 6 ч после завершения операции, при условии адекватного гемостаза. Курс лечения должен продолжаться в течение периода повышенного риска развития венозных тромбозомболических осложнений, обычно до перевода пациента на амбулаторный режим, не менее 5–9 дней		
Надропарин кальция (Фраксипарин): начальная доза: 2850 анти-Ха ЕД п/к. Поддерживающая доза: 2850 анти-Ха ЕД 1 р/сут п/к. Длительность профилактической терапии по крайней мере 7 дней; при необходимости - пока сохраняется риск развития тромбоза глубоких вен. Формы выпуска: Шприц 0,3 мл – 2850 анти-Ха ЕД; Шприц 0,4 мл – 3800 анти-Ха ЕД; Шприц 0,6 мл – 5700 анти-Ха ЕД; Шприц 0,8 мл – 7600 анти-Ха ЕД; Шприц 1,0 мл – 9500 анти-Ха ЕД		
Эноксапарин (Клексан) 40 мг 1 р/сут п/к. Обычная длительность лечения 7-10 дней. В клинических исследованиях максимальный срок профилактики эноксапарином – 12 дней		
Низкодозовый нефракционированный гепарин 5000 ЕД п/к каждые 8-12 час после хирургической операции в течение 7 дней или до перевода на амбулаторный режим в зависимости от того, что дольше		
Рекомендации по продолжительности профилактической фармакотерапии у хирургических пациентов		
Клинические рекомендации/ Выводы		Класс рекомендаций / уровень доказательности
Фармакопрофилактика ВТЭО пациентам с высоким риском ВТЭО и низким риском кровотечения после хирургического вмешательства продолжается обычно до перевода пациента на амбулаторный режим (до полной активизации) при условии отсутствия дополнительных факторов риска ВТЭО		н/о
Коррекция антитромботической терапии при нарушении функции почек		
Клинические рекомендации/Выводы		
При легком (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) и умеренном (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) нарушении функции почек коррекции дозы Эноксапарина не требуется, однако следует более тщательно проводить лабораторный контроль терапии		
Для пациентов с клиренс креатинина более 30 мл/мин коррекция дозы Фондапаринукса натрия (Арикстры) не требуется		
Калькуляторы		
Название калькулятора	Результат	Рассчитанное значение
Модель Caprini	Крайне высокий риск	5
Шкала Rogers et al.	Низкий риск	3
Шкала Padua Prediction Score	Недостаточно данных для расчета	
Риск ВТЭО при химиотерапии	Недостаточно данных для расчета	
Риск большого кровотечения	Низкий риск	0
Риск кровотечения после «больших» ортопедических операций	Недостаточно данных для расчета	
Шкала IMPROVE	Недостаточно данных для расчета	
Риск геморрагических осложнений у онкологических пациентов	Недостаточно данных для расчета	
Клиренс креатинина (мл/мин)	50-80	70,98
Принятое решение		
Низкомолекулярный гепарин (Клексан 40 мг 1 р/сут п/к) в сочетании с механической профилактикой		
НМГ – низкомолекулярный гепарин; НФГ – нефракционированный гепарин; ВТЭО – внутрибольничные тромбозомболические осложнения; п/к – подкожно; н/о – не обосновано		

Таким образом, ТГВ и ТЭЛА представляют собой важнейшую медико-социальную проблему, с которой сталкиваются врачи практически всех специальностей. Несмотря на наличие клинических рекомендаций по профилактике ВТЭО, существует разрыв между научными знаниями о данной проблеме и клинической практикой. Возможным инструментом имплементации клинических руководств в ежедневную практику могут служить СППР, эффективность которых подтверждает-

ся в клинических исследованиях. В основе СППР должны быть национальные и международные клинические рекомендации, а условием для эффективного использования СППР можно считать сопряжение с другими медицинскими информационными системами, которые врач использует в повседневной практике.

Работа выполнена в рамках Гранта
РФФИ 13-07-12061.

Литература

1. Marik P.E., Plante L.A. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359(19):2025-33.
2. Streiff M.B., Brady J.P., Grant A.M. et al. CDC Grand Rounds: preventing hospital-associated venous thromboembolism. *Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63(9): 190-3.
3. Tapson V.F. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358 (10): 1037-52.
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756-64.
5. Saveliev V. Kiriynko AI, Andriyashkin VV, et al. Summary of the project "The grounds of safety of venous thromboembolic complications." *Phlebology* 2011; (4): 4-9. Russian (Савельев В.С., Кириенко А.И., Андрияшкин В.В. и др. Итоги проекта "Территория безопасности от венозных тромбозных осложнений". *Флебология* 2011; (4): 4-9).
6. Matsuo H., Matsumura M., Nakajima Y. et al. Frequency of deep vein thrombosis among hospitalized non-surgical Japanese patients with congestive heart failure. *J Cardiol* 2014. [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.jjcc.2014.02.028.
7. Sulimov VA, Belentsi SM, Golovin NI, et al. Russian international registry data ENDORSE, dedicated to the identification of patients at risk of deep vein thrombosis in hospitals with the capability of emergency medical care. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2008, (3): 6-16. Russian (Сулимов В.А., Беленцов С.М., Головина Н.И., и др. Российские данные международного регистра ENDORSE, посвященного выявлению больных с риском тромбоза глубоких вен в стационарах, располагающих возможностями оказания экстренной медицинской помощи. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2008; (3): 6-16).
8. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F. et al.; ENDORSE Investigators. Venous thrombo-embolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371 (9610): 387-94.
9. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 suppl):e419S-e494S.
10. Gould M., Garcia D.A., Wren S.M., et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 suppl):e227S-e277S.
11. Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S. et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 suppl):e195S-e226S.
12. Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A., et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 suppl):e278S-e325S.
13. King's College Hospital NHS Foundation Trust. Annual Report and Accounts 2012/13. Available at: <http://www.kch.nhs.uk/Doc/corp%20-%20267.1%20-%20kch%20annual%20report%2012-13.pdf>. Accessed by 10.08.2014.
14. Stead W. Growth in facts affecting provider decisions versus human cognitive capacity // IOM Meeting, Washington, USA; October 8, 2007
15. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, Huang W, Zayarny M, Emery L, Anderson FA Jr; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371(9610):387-94.
16. Anderson FA Jr, Goldhaber SZ, Tapson VF, Bergmann JF, Kakkar AK, Deslandes B, Huang W, Cohen AT; ENDORSE Investigators. Improving Practices in US Hospitals to Prevent Venous Thromboembolism: lessons from ENDORSE. *Am J Med* 2010; 123(12): 1099-1106.e8.
17. Osheroff JA, Teich JM, Middleton B, Steen EB, Wright A, Detmer DE. A roadmap for national action on clinical decision support. *J Am Med Inform Assoc* 2007;14(2):141-5.
18. Russian clinical guidelines. Prevention of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopedics (2012). *Traumatology and orthopedics of Russia* 2012; suol 1 (63): 1-24. Russian (Российские клинические рекомендации. Профилактика венозных тромбозных осложнений в травматологии и ортопедии (2012). *Травматология и ортопедия России* 2012; приложение 1(63): 1-24).
19. Russian clinical practice guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolic complications in cancer patients (2012). Available at: http://www.phlebo-union.ru/db.img/vte_in_oncology_final_04.05.2011.pdf. Accessed by 08/10/2014. Russian (Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозных осложнений у онкологических больных (2012). Доступно на: http://www.phlebo-union.ru/db.img/vte_in_oncology_final_04.05.2011.pdf. Проверено 10.08.2014)
20. Russian clinical recommendations. Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology (2013). Available at: <http://www.ncagip.ru/upload/obrazovanie/14.pdf>. Accessed by 08/10/2014. Russian (Российские клинические рекомендации. Профилактика венозных тромбозных осложнений в акушерстве и гинекологии (2013). Доступно на: <http://www.ncagip.ru/upload/obrazovanie/14.pdf>. Проверено 10.08.2014).
21. Nazarenko GI Kleimenova EB, Zhukov M. and others. Automation System clinical guidelines and audit treatment. *Doctor and Information Technology* 2014 (2): 23-32. Russian (Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Жуйков М.Ю. и др. Система автоматизации клинических руководств и аудита лечения. *Врач и Информационные Технологии* 2014; (2):23-32).
22. Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2)(suppl):53S-70S.
23. Umscheid C.A., Hanish A., Chittams J. et al. Effectiveness of a novel and scalable clinical decision support intervention to improve venous thromboembolism prophylaxis: a quasi-experimental study. *BMC Med Inform Decis Mak* 2012; 12:92.
24. Galanter W.L., Thambi M., Rosencranz H. et al. Effects of clinical decision support on venous thromboembolism risk assessment, prophylaxis, and prevention at a university teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67(15): 1265-73.
25. Amland R.C., Dean B.B., Yu H.-T. et al. Computerized clinical decision support to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients: proximal outcomes from a multiyear quality improvement project. *J Healthcare Qual* 2014 doi: 10.1111/jhq.12069
26. Fuzinato F., Waldemar F.S., Wajner A. et al. A clinical decision support system for venous thromboembolism prophylaxis at a general hospital in a middle-income country. *J Bras Pneumol* 2013; 39(2):138-46.

Поступила: 15.07.2014
Принята в печать: 24.07.2014

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ КАТЕТЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Е.А. Беликов*, К.В. Давтян, О.Н. Ткачева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Обсуждается проблема профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергшихся катетерной изоляции устьев легочных вен. Представлен обзор данных литературы по этой проблеме, освещен взгляд на данную проблему с учетом появления «новых» антикоагулянтных лекарственных средств.

Ключевые слова: антикоагулянты, фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения.

Modern approaches to anticoagulant therapy during catheter ablation treatment of non-valvular atrial fibrillation

E.A. Belikov*, K.V. Davtyan, O.N. Tkacheva

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation during catheter pulmonary veins isolation is discussed. This subject review is presented with special consideration to new anticoagulants.

Key words: anticoagulants, atrial fibrillation, thromboembolic complications.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):432-437

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): belikovcardio@gmail.com

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений ритма сердца, в популяции ее частота достигает 1-2%. Несмотря на отсутствие данных о положительном влиянии синусового ритма на прогноз и продолжительность жизни в сравнении с контролем частоты сердечных сокращений, ряд пациентов, страдающих мерцательной аритмией, испытывают тягостные симптомы, ухудшающие качество жизни. Это требует от современной медицины разработки и совершенствования антиаритмической стратегии ведения таких больных [1]. Одним из наиболее прогрессивных и все более распространяющимся методом воздействия на ФП является катетерное лечение. В основе последнего лежит устранение потенциально аритмогенных очагов левого предсердия (в большинстве случаев изоляция мышечных муфт легочных вен от миокарда левого предсердия) при помощи воздействия физической энергии (радиочастотная энергия или холод). Неоспоримыми преимуществами данного метода лечения является малая инвазивность, и, соответственно, хорошая переносимость больными, непродолжительное пребывание в ста-

ционаре, отсутствие необходимости в реабилитационных мероприятиях. Вместе с тем существует аспект катетерного лечения, который необходимо учитывать как при отборе больных для данного вмешательства, так и во время интра- и постоперационного ведения – это тромбоэмболические (ТЭ) осложнения.

В настоящий момент не существует единого проспективного рандомизированного исследования, мощность которого позволила бы оценить частоту ТЭ осложнений катетерного лечения ФП. Однако по данным различных центров и ретроспективных многоцентровых исследований частота ТЭ катетерного лечения ВП может варьироваться в пределах 0-7% [2]. Так Cappato R. с соавт. проанализировали частоту ТЭ осложнений при почти 21 тысяче процедур радиочастотной абляции (РЧА) ФП, выполненных в 521 центре в период с 2003 по 2006 гг. Частота симптомных тромбоэмболических событий по результатам данного анализа составила 0,94% [3].

Тромбогенный риск катетерного вмешательства может быть объяснен рядом причин: повреждением эндотелия левого предсердия и высвобождением тканевых факторов свертывания крови, транссептальным расположением электродов, эффектом оглушения левого предсердия с отсутствием его механической систолы [2].

Совершенствование техники катетерного вмешательства позволяет снизить риск ТЭ осложнений, однако не позволяет свести его к нулю.

В качестве примера можно привести исследование Herrera С. и др. [4]. В данной работе сравнивалась частота ТЭ осложнений, в том числе бессимптомные це-

Сведения об авторах:

Беликов Евгений Александрович – врач кардиолог, аспирант лаборатории рентгенхирургических методов диагностики и лечения нарушений ритма сердца ГНИЦ ПМ

Давтян Карпет Владимирович – д.м.н., руководитель той же лаборатории

Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, первый заместитель директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ

ребральные эмболии, у 74 пациентов, подвергшихся катетерному лечению: РЧА, РЧА с использованием циркулярного катетера PVAC, криоабляция.

Протокол антикоагулянтного сопровождения был одинаков для всех пациентов: все пациенты находились на терапии варфарином в течение 4 нед до процедуры, переходная терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) за 2-3 дня до процедуры и до достижения целевых значений МНО после вмешательства. Всем пациентам выполнялась чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭХО КГ) за 24 час до вмешательства, применение гепарина во время процедуры с достижением активированного времени свертывания более 300 сек. Результаты данной работы показали, что при столь тщательной и активной антикоагулянтной терапии, клинически проявившиеся ТЭ осложнений не были зарегистрированы, в тоже время частота «немых» инсультов достигла 4,3% при криоабляции, 7,4% – при РЧА и 37% – при РЧА с использованием циркулярного катетера PVAC ($p=0,003$) [4].

Риск ТЭ осложнений катетерного лечения ФП определил ключевой принцип проведения таких процедур: все пациенты подвергающиеся катетерному лечению ФП, независимо от риска ТЭ событий должны получать антикоагулянтную терапию как во время процедуры, так и в дальнейшем неограниченно долго, за исключением больных, имеющих 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. Необходимость антикоагулянтной терапии у больных с ФП в отсутствие клапанного поражения сердца определена рекомендациями по ведению пациентов с ФП [5, 6]. Для пациентов, имеющих 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, антикоагулянтная терапия предпочтительней, чем антиагрегантная (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) [5, 6].

Антикоагулянтная терапия до проведения катетерного лечения

Необходимость в приеме антикоагулянтной терапии до проведения абляции определяется риском ТЭ событий, оцененного по шкале CHA₂DS₂-VASc, и выбор конкретного препарата и дозы осуществляется на основании имеющихся рекомендаций по лечению пациентов с ФП [2,4,5, 6].

На основании результатов исследований RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE с целью профилактики ТЭ событий у пациентов с ФП, помимо антагонистов витамина К (варфарин), могут быть использованы «новые» антикоагулянты препараты (АК): ингибитор тромбина (дабигатран) и блокаторы фактора Ха (ривароксабан и апиксабан).

В случае низкого риска ТЭ осложнений (0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc), необходимости в обязательной антикоагулянтной терапии до проведения катетерного лечения нет. Для исключения тромбоза полости левого

предсердия рекомендовано проведение ЧП ЭХО КГ накануне процедуры [2].

Однако не стоит исключать, что ряд пациентов имеет непереносимость тех или иных лекарственных средств, некоторые пациенты имеют лабильные значения МНО на фоне приема варфарина или резистентность к нему [7]. В связи с этим может быть целесообразно тестирование антикоагулянтного препарата до проведения процедуры.

Антикоагулянтная терапия во время проведения катетерного лечения

Вопрос о необходимости и сроках отмены пероральных антикоагулянтов и использования т.н. «bridge» терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) или нефракционированным гепарином до проведения абляции длительное время подвергался изучению.

По данным 9 исследований, анализирующих более 27 тыс. процедур радиочастотной абляции, проведение РЧА на фоне приема варфарина и целевых значений МНО способствует снижению риска ТЭ осложнений [относительный риск (ОР) 0,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,05-0,23; $p < 0,001$] [8].

Вместе с тем данные об увеличении частоты «больших» геморрагических осложнений получены не были. Более того, частота «малых» геморрагических осложнений так же была меньше при проведении абляции на фоне МНО 2-3 без «bridge» терапии гепарином (ОР 0,38; 95%, ДИ 0,21-0,71; $p=0,002$) [8].

В апреле 2014 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования COMPARE. В данном исследовании сравнивалась частота развития ТЭ осложнений в течение 48 час после РЧА при непрерывной терапии варфарином и при использовании «bridge» терапии. Всего было включено 1584 пациента, рандомизированных в две сопоставимые группы: непрерывная терапия варфарином ($n=794$) или «bridge» терапия ($n=790$). По результатам данной работы было показано, что «bridge» терапия является независимым предиктором развития ТЭ осложнений в ранние сроки после РЧА (ОР 1,3; 95% ДИ 1,1-55,6; $p < 0,001$).

В группе «bridge» терапии отмечено 4,9% острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторных ишемических атак (ТИА) против 0,25% в группе непрерывной терапии варфарином ($p < 0,001$) [9].

Тем не менее, согласно имеющимся рекомендациям допустимо проведение абляции как на непрерывной терапии антагонистами витамина К на фоне целевых значений МНО, так и на терапии НМГ при МНО $< 1,8$ [2]. Отсутствие жестких рекомендаций может быть объяснено невозможностью некоторых центров проводить лечебные мероприятия в случае развития больших геморрагических осложнений: гемотрансфузии, перикардиоцентез, операции на «открытом» сердце.

Что касается «новых» антикоагулянтных препаратов, то в настоящий момент отсутствуют результаты рандомизированных исследований об их применении во время катетерного лечения ФП, и их включение в Рекомендации основано на согласованном мнении экспертов (уровень доказательности С) и единичных небольших исследованиях [6, 10].

Схемы и протоколы проведения катетерного лечения на фоне «новых» антикоагулянтов в настоящий момент активно изучаются.

В ряде работ было показано, что частота геморрагических осложнений во время абляции ФП жестко коррелирует со временем отмены «нового» антикоагулянтного препарата и начала терапии НМГ.

Так Lakkireddy D. и соавт. было проведено ретроспективное исследование на основании данных регистра РЧА в 8 крупных медицинских центрах США [11]. Всего были проанализированы результаты РЧА у 290 пациентов, 145 из которых принимали дабигатран в периоперационном периоде, остальные – варфарин. РЧА выполнялась на фоне отмены дабигатрана утром в день операции, в группе варфарина РЧА выполнялась на фоне МНО 2,0–3,0. В группе дабигатрана отмечено 6% больших кровотечений и 14% всех геморрагических осложнений против, соответственно 1% ($p=0,019$) и 6% ($p=0,031$) в группе варфарина. Различия по частоте ТЭ осложнений были незначимы: 2,1% в группе дабигатрана против 0% в группе варфарина ($p=0,31$). Суммарная частота геморрагических и ТЭ осложнений составила 16% в группе дабигатрана против 6% в группе варфарина ($p=0,009$) (табл. 1) [11].

В подобной же работе Winkle R.A. и др. в 2011 г. не получили значимых различий в частоте геморрагических и ТЭ осложнений в сравнении с непрерывной терапией варфарином при отмене дабигатрана за 36 час и возобновлении через 22 час после РЧА: ни одного случая ОНМК, ТИА или системной эмболии, геморрагического осложнений во время РЧА и в течение 30 дней после РЧА. Анализ проводился у 123 больных, принимающих дабигатран в постоперационном периоде,

56 из которых принимали варфарин и до РЧА, 34 – дабигатран, 26 – аспирин, 7 – не получали антикоагулянтной/антиагрегантной терапии до РЧА [12].

Существенным недостатком данных работ является их ретроспективный анализ, исключительно клиническая оценка конечных точек без использования результатов инструментального обследования (к примеру, МРТ головного мозга).

В работе Lakkireddy D. и соавт. [13], несмотря на сопоставимость групп по возрасту, полу, риску ТЭ событий по шкале CHADS₂, размеру левого предсердия и фракции выброса левого желудочка, только 57% пациентов имели пароксизмальную форму ФП, остальные – персистирующую. В реальной же клинической практике персистирующая форма ФП сопряжена с большим объемом ЛП, часто – с необходимостью нанесения дополнительных линейных воздействий и, соответственно, с большей площадью повреждения эндотелия ЛП, что приводит к большей частоте развития ТЭ осложнений. Это так же было показано в исследовании COMPARE: 0,87% ТЭ осложнений при РЧА пароксизмальной формы ФП, 2,3% – при персистирующей форме и 8,75% – при длительно персистирующей форме ФП [9]. Таким образом, изучение эффективности и безопасности АК препарата одновременно при нескольких типах ФП требует включения большего количества пациентов и оценку дополнительных конечных точек.

В настоящий момент активно осуществляется изучение возможности проведения катетерного лечения на фоне терапии блокаторами Ха фактора.

На сегодняшний день можно привести результаты работы Lakkireddy и соавт., в которой проспективно оценивались данные регистра 8 центров Северной Америки. Всего проанализировано 642 пациента, у 50% из которых была выполнена РЧА на фоне непрерывной терапии ривароксabanом, и у 50% – на фоне терапии варфарином и целевых значений МНО. Так же как и в исследовании дабигатрана группы были сопоставимы по полу, возрасту, типу ФП (51% – пароксизмальная форма).

Таблица 1. Сравнение безопасности и эффективности дабигатрана и варфарина во время РЧА ФП [11]

Конечная точка	Дабигатран (n=145)	Варфарин (n=145)	Всего (n=290)	p
«Большие» геморрагические осложнения, n (%)	9 (6)	1 (1)	10 (3)	0,019
Тампонада сердца во время РЧА, n (%)	6 (4)	1 (1)	7 (2)	0,12
Тампонада сердца после РЧА, n (%)	3 (2)	0 (0)	3 (1)	0,25
«Малые» геморрагические осложнения, n (%)	12 (8)	8 (6)	20 (7)	0,35
Гематома, n (%)	6 (4)	5 (3)	11 (4)	0,76
Выпот в полость перикарда, n (%)	6 (4)	4 (3)	10 (3)	0,75
Всего геморрагических осложнений, n (%)	20 (14)	9 (6)	29 (10)	0,031
ТЭ осложнения (ОНМК/ТИА), n (%)	3 (2)	0 (0)	3 (1)	0,25
Суммарная частота осложнений, n (%)	23 (16)	9 (6)	32 (11)	0,009

РЧА – радиочастотная абляция; ТЭ – тромбэмболический; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака

При этом не было получено различий между ривароксабаном и варфарином по частоте больших кровотечений (1,6% и 1,9%, соответственно; $p=0,772$), малых кровотечения (5% и 5,9%, соответственно; $p=0,602$), ТЭ осложнений (по 0,3% в каждой группе; $p=1,0$) в течение первых 30 дней после абляции [13].

К недостаткам данной работы так же можно отнести исключительно клиническую оценку конечных точек, объединение в одну группу как пациентов с пароксизмальной, так и с персистирующей формой ФП, а также наблюдение пациентов в течение 30 дней, несмотря на необходимость приема АК не менее 2 мес после катетерного лечения ФП.

Результаты изучения использования апиксабана в подобной ситуации в настоящий момент отсутствуют.

Независимо от выбранной антикоагулянтной стратегии согласно имеющимся рекомендациям катетерное лечение ФП на фоне «bridge» терапии должно сопровождаться внутривенным введением гепарина с достижением и поддержанием активированного времени свертывания (ABC) на уровне 300-350 сек [2, 6].

Данные показатели могут быть объяснены результатами ряда исследовательских работ, в которых было показано, что частота тромбообразования на электродах выявленного при помощи внутрисердечного УЗИ значительно уменьшается при $ABC \geq 300$ секунд [14].

Антикоагулянтная терапия после катетерного лечения ФП

Как было уже сказано, все пациенты, подвергшиеся катетерному лечению ФП, нуждаются в антикоагулянтной терапии: больные, имеющие 0 баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc – в течение не менее 2 мес после вмешательства, а больные, имеющие ≥ 1 балла по шкале CHA_2DS_2-VASc , несмотря на проведенное вмешательство, нуждаются в неограниченно долгой терапии пероральными антикоагулянтами. Для пациентов, имеющих 1 балл, возможна антиагрегантная терапия при условии высокого риска геморрагических осложнений и/или предпочтениях пациента. Возможно, эта рекомендация может быть изменена после окончания исследования CABANA.

Результаты многих работ показали, что возобновление терапии антикоагулянтными препаратами эффективно и безопасно через 4 час после достижения гемостаза из мест пункций и при отсутствии данных о развитии геморрагических осложнений.

Согласно существующим Рекомендациям в качестве лекарственного препарата может быть использован любой из имеющихся пероральных антикоагулянтов [2, 6]. Вместе с тем, отсутствие в данный период достаточной доказательной базы об использовании «новых» антикоагулянтных препаратов заставляет сомневаться в безопасности и эффективности их применения.

В определенной степени недостаток информации об использовании «новых» АК обусловлен отсутствием единой схемы по антикоагулянтному сопровождению катетерного лечения ФП, отсутствием рандомизированных исследований, относительно низкой частотой клинически проявившихся ТЭ осложнений.

Однако, изучение «немых» церебральных эмболий дает противоречивые результаты.

По данным мета-анализа Shurrah M. при суммарной оценке 11 исследований, включающих 3841 пациента (1463 пациента, принимающих дабигатран, 223 из которых – по непрерывной схеме, остальные – принимающие варфарин), не было получено значимых различий в частоте развития ТЭ осложнений после РЧА (0,6% против 0,1%; ОР 2,51; 95% ДИ 0,78-8,11; $p=0,12$) [15]. Но это – данные лишь мета-анализа суммарных результатов исследований с различными протоколами.

Eitel C. и соавт. провели проспективное, обсервационное исследование, включившее 259 пациентов, подвергшихся катетерному лечению ФП, 94% из которых принимали дабигатран в постоперационном периоде, остальные находились на терапии ривароксабаном. Результаты 3-х мес наблюдения показали отсутствие ТЭ и геморрагических событий в 3-х мес периоде наблюдения в обеих группах [16].

Вместе с тем, в работе Ichiki H. исследовалась частота «немых» инсультов через сут после РЧА у 210 пациентов, опять же – как с пароксизмальной формой ($n=111$), так и персистирующей ($n=99$). У 110 пациентов была выполнена РЧА изоляция устьев легочных вен с комбинацией с РЧА фракционированных предсердных потенциалов, остальным – только РЧА фракционированных предсердных потенциалов. Уже данный факт не позволяет экстраполировать полученные результаты в целом на последствия катетерного лечения. Частота бессимптомных церебральных эмболий составила 2,5% в группе дабигатрана против 11,1% в группе варфарина ($p<0,05$) [17]. Следует отметить, что выявление «немых» эмболий при помощи МРТ выполнялось не позднее 10 сут после РЧА, частота же их развития через 2 мес не оценивалась. Наиболее строгими предикторами развития бессимптомных церебральных эмболий были проведение электрической кардиоверсии во время РЧА, риск ТЭ событий по шкале CHADS₂, терапия дабигатраном, фракция выброса левого желудочка, концентрация NT-pro BNP (Табл. 2).

Существует ряд некрупных исследований, оценивающих частоту «немых» инсультов через 30 дней после РЧА, однако, данные работы являются пилотными исследованиями с малой мощностью, и их результаты не являются достоверными.

Мы не нашли результатов исследований частоты бессимптомных церебральных эмболий в постопера-

Таблица 2. Влияние различных факторов на частоту развития бессимптомных церебральных эмболий во время РЧА ФП [16]

Фактор	Не выявлены немые ТЭ	Выявлены немые ТЭ	p
Возраст, лет	60 ± 10	62 ± 11	0,35
Пол (муж), n (%)	143 (78%)	23 (88%)	0,30
CHADS2, баллы	1,0 ± 1,0	1,4 ± 1,1	< 0,05
НЕ пароксизмальная форма ФП, n (%)	83(45%)	16(62%)	0,14
Сахарный диабет, n (%)	25(14%)	6(23%)	0,23
Артериальная гипертония, n (%)	91 (49%)	17(65%)	0,15
ИБС, n (%)	11 (6%)	3 (12%)	0,39
КШ, n (%)	10 (5%)	5 (19%)	< 0,05
Варфарин/Дабигатран, n	162/22	18/8	< 0,05
NT-проBNP до РЧА, пг/мл	360,5 ± 459,8	559,8 ± 540,0	< 0,05
СРБ до РЧА, мг/дл	0,12 ± 0,23	0,09 ± 0,07	0,10
Объем ЛП, мл	68,3 ± 23,3	76,0 ± 25,4	0,13
ФВ ЛЖ, %	65,0 ± 10,0	58,9 ± 11,1	< 0,01
Длительность процедуры, мин	222 ± 51	243 ± 43	< 0,05
Время воздействия, мин	88,9 ± 24,8	91,8 ± 23,6	0,29
ЭИТ во время РЧА, n (%)	18(10%)	9(35%)	< 0,01
Использование циркулярного катетера, n (%)	93 (51%)	14 (54%)	0,21
Время нахождения циркулярного катетера в ЛП, мин	28 ± 41	26 ± 39	0,98

ФП – фибрилляция предсердий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КШ – коронарное шунтирование; РЧА – радиочастотная абляция; СРБ – С-реактивный белок; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭИТ – электроимпульсная терапия; ТЭ – тромбоемболии

ционном периоде катетерного лечения ФП на фоне терапии ривароксабаном и апиксабаном.

В настоящий момент проводится рандомизированное исследование, посвященное эффективности и безопасности терапии ривароксабаном в постоперационном периоде РЧА ФП (VENTUR AF), ожидаемая дата его окончания – сентябрь 2014 г [18]. В исследование планируется включить 250 пациентов, рандомизированных в группу непрерывной терапии ривароксабаном 20 мг/сут и в группу непрерывной терапии варфарином. Одним из критериев включения в данное исследование является наличие любой формы ФП, кроме постоянной, что ставит под сомнение возможность получения достоверных результатов, учитывая данные исследования COMPARE, упомянутого выше.

Одним из критериев исключения является «большое» геморрагическое событие или ТЭ событие в 12-ти мес периоде до РЧА, что исключает из участия в исследовании пациентов с крайне высоким риском ТЭ событий, которые не являются редкостью в клинической практике. Период наблюдения в данном исследовании составляет 30 ± 5 дней после РЧА, что опять же с учетом имеющихся рекомендаций, не позволяет оценить частоту ТЭ ослож-

нений на протяжении всего периода высокого ТЭ риска. В данной работе отсутствуют суррогатные конечные точки (динамика уровня D-димера, показатель глобальных коагулологических тестов), отсутствует МРТ контроль бессимптомных церебральных эмболий [18].

Заключение

Катетерное лечение, являясь наиболее современным и перспективным методом лечения неклапанной ФП, все больше внедряется в клиническую практику. Потенциальные риски развития осложнений, в первую очередь тромбоемболических и геморрагических, требуют изучения и совершенствования схемы антикоагулянтного сопровождения процедуры. Появление и распространение «новых» антикоагулянтных средств дает надежду на снижение частоты осложнений катетерного вмешательства, но требует проведения масштабных, рандомизированных исследований по их использованию в подобных случаях.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. RSSA guidelines for the VNOA electrophysiological studies, catheter ablation and implantable use of antiarrhythmic devices. Available at: <http://www.vnoa.ru/literature/Recommend2013.pdf>. Accessed by 20.08.2014. Russian (Клинические рекомендации ВНОА по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Доступно на: <http://www.vnoa.ru/literature/Recommend2013.pdf>. Проверено 20.08.2014).
2. Calkins H, Brugada J, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. J Interv Card Electrophysiol 2012;33(2):171-257
3. Cappato R, Calkins H, Chen S et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. Circ arrhythm electrophysiol 2010;3:32-8.
4. Siklody CH, Deneke T, Hocini M et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. J Am Coll Cardiol 2011;58(7):681-8.
5. Camm AJ, Lip G, De Caterina R et al. Atrial fibrillation (management of) 2010 and focused update (2012), ESC clinical practice guidelines. Eur Heart J 2012;33:2719-47.
6. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. 2012 RSC/RSSA/RACVS guideline. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Accessed by 06.08.2014. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, АССХ (2012). Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 06.08.2014).
7. Pisters RI, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010;138(5):1093-100.
8. Tapanainen JM, Braunschweig F, Schwieler J et al. Continuous warfarin therapy is safe and feasible in catheter ablation of atrial fibrillation. Scand Cardiovasc J 2013;47(2):109-13.
9. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. Circulation 2014;129(25):2638-44.
10. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J 2013;34(27):2094-106.
11. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, et al. Feasibility and safety of dabigatran versus warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. J Am Coll Cardiol 2012;59(13):1168-74.
12. Winkle RA, Mead H, Engel G, et al. Safety of Dabigatran Versus Warfarin for Periprocedural Anticoagulation in Patients Undergoing Ablation for Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2012;60(12):1118-19.
13. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L et al. Feasibility and Safety of Uninterrupted Rivaroxaban for Periprocedural Anticoagulation in Patients Undergoing Radiofrequency Ablation for Atrial fibrillation results From a Multicenter Prospective Registry. J Am Coll Cardiol 2014;63(10):982-8.
14. Ren JF, Marchlinski F, Callans D, et al. Left atrial thrombus associated With ablation for atrial fibrillation: identification with intracardiac Echocardiography. J Am Coll Cardiol 2004;43(10):1861-7.
15. Shurrab M, Morillo C.A.Schulman S, et al. Safety and efficacy of dabigatran compared with warfarin for patients undergoing radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis. Canadian Journal Of Cardiology 2013;29(10):1203-10.
16. Eitel C, Koch J, Sommer P, et al. Novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. EP Europace 2013;15(11):1587-93.
17. Ichiki H, Oketani N, Ishida S, et al. The incidence of asymptomatic cerebral microthromboembolism after atrial fibrillation ablation: comparison of warfarin and dabigatran. Pacing and Clinical Electrophysiology 2013;36(11):1328-35.
18. Registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01729871?term=venture&rank=2>. Accessed by 20.08.2014.

Поступила: 25.05.2014

Принята в печать: 24.07.2014

СТАТИНЫ И ЧРЕСКОЖНЫЕ КОРОНАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА. ФОКУС НА АТОРВАСТАТИН

Н.Г. Гоголашвили^{1,2*}

1 Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г

2 Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Обсуждаются возможности аторвастатина в снижении риска развития перипроцедурного инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений у больных с чрескожными коронарными вмешательствами.

Ключевые слова: статины, аторвастатин, чрескожные коронарные вмешательства, периперационный инфаркт миокарда.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):438-443

Statins and percutaneous coronary intervention. Focus on the atorvastatin

N.G. Gogolashvili^{1,2*}

¹ Scientific Research Institute of Medical Problems of the North. Partizana Zheleznyaka ul. 3G, Krasnoyarsk, 660022 Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

The possibility of atorvastatin in reducing the risk of periprocedural myocardial infarction and other cardiovascular events in patients with percutaneous coronary intervention is discussed.

Key words: statins, atorvastatin, percutaneous coronary intervention, perioperative myocardial infarction.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):438-443

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio@impn.ru

Введение

В настоящее время чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) являются одним из основных методов реваскуляризации у больных ишемической болезнью сердца [1]. В Российской Федерации количество выполняемых ЧКВ постоянно увеличивается. Если в 2001 г. в России было выполнено 3895 ЧКВ, то в 2011 г. – 62329 ЧКВ, из которых 40% – по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) [2]. В этой ситуации большое значение имеет проведение адекватной медикаментозной терапии, позволяющей снижать риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе – перипроцедурных инфарктов миокарда (ИМ) у больных с ЧКВ.

Во всем мире широко обсуждаются возможности использования статинов перед выполнением ЧКВ [3-6]. Одним из наиболее изученных препаратов этого класса в данной клинической ситуации является аторвастатин, анализу доказательной базы которого посвящена эта публикация.

Эффективность статинов у больных с ЧКВ

В ряде ранних исследований изучалось влияние статинов на уровни маркеров некроза миокарда непосредственно после ЧКВ, повышение которых, как правило, ассоциируется с увеличением частоты неблагоприятных исходов [7,8].

В одно из таких исследований был включен 451 пациент с планируемым ЧКВ, исходно не получавших ста-

тины. Рандомизация проводилась в группу получавших статины до ЧКВ (226 человек) и контрольную группу, не получавшую статины (225 человек). Терапия статинами начиналась в среднем за 17 ± 8 дней, минимум за 3 дня до процедуры ЧКВ. Большинство пациентов (84%) получали статины в течение 2 и более нед. Аторвастатин получало 29%, правастатин – 29%, симвастатин – 39%, флувастатин – 3% пациентов. После процедуры ЧКВ всем пациентам назначались статины. До процедуры ЧКВ, а также через 6 и 12 час после выполнения ЧКВ определялись уровни МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) и тропонина I (TnI). Назначение статинов до ЧКВ в этом исследовании значительно снижало как уровень КФК-МВ и TnI, так и частоту повышения уровней этих показателей выше 5 верхних пределов нормы (ВПН). Так, медиана значений КФК-МВ после ЧКВ составила 1,70 (1,10-3,70) нг/мл в группе статинов и 2,20 (1,30-5,60) нг/мл в группе контроля ($p=0,015$). Медиана значений TnI в группе статинов также была ниже в сравнении с контролем: 0,13 (0,05-0,45) нг/мл и 0,21 (0,06-0,85) нг/мл, соответственно ($p=0,033$). Повышение уровней КФК-МВ и TnI выше 5 ВПН в группе статинов отмечалось достоверно реже, чем в контрольной группе: 8% и 15,6% ($p=0,01$); 23,5% и 32% ($p=0,043$), соответственно. После выполненного ЧКВ диагноз ИМ был выставлен у 5% больных группы статинов и у 18% – группы контроля ($p=0,025$). На основании полученных данных авторы сделали вывод о возможности статинов снижать риск развития нежелательных событий связанных с ЧКВ, в частности, перипроцедурного ИМ [9].

На данный момент выполнено несколько мета-анализов, в которых оценивалась эффективность статинов, назначенных перед ЧКВ. В мета-анализ Winchester D.E.

Сведения об авторе:

Гоголашвили Николай Гамлетович – д.м.н.,

зав. кардиологическим отделением клиники НИИ медицинских проблем Севера; профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Института последипломного образования КрасГМУ

и соавт. [10] было включено 21 исследование, в ходе которых были получены данные об эффективности статинов у 4805 пациентов. В этом мета-анализе отдельно оценивалась эффективность статинов, назначенных перед процедурами ЧКВ, коронарного шунтирования (КШ) и несердечных хирургических процедур, включая вмешательства на периферических сосудах. Первичной конечной точкой была частота развития перипроцедурного ИМ. В когорту ЧКВ вошли данные 10 исследований: по 1 исследованию с розувастатином в дозе 40 мг/сут [11], симвастатином в дозе 80 мг/сут [12], правастатином в дозе 40 мг/сут [13], 1 исследование с различными статинами [9] и 6 исследований с аторвастатином в дозах 5-80 мг/сут [14-19].

В когорте ЧКВ назначение статинов перед вмешательством достоверно снизило частоту перипроцедурного ИМ по сравнению с контролем: 7,5% против 13,3% ($p < 0,0001$), относительный риск (ОР) составил 0,57, при 95% доверительном интервале (ДИ): 0,46-0,70 ($p < 0,0001$). Необходимо отметить, что в разных исследованиях группы контроля формировались различным образом: плацебо или лечение, которое пациенты получали до ЧКВ, или низкие дозы статинов. Из 10 исследований вошедших в когорту ЧКВ, только 3 исследования с аторвастатином относились к плацебо-контролируемым [14-16]. Отдельный анализ результатов этих исследований показал более выраженный эффект статинов, чем в когорте ЧКВ в целом: риск развития перипроцедурного ИМ снизился на 64% (ОР 0,34; 95% ДИ 0,19-0,60).

В двух последующих мета-анализах оценивалась эффективность статинов только у больных с выполненными ЧКВ.

В мета-анализ Zhang F. и соавт. [20] было включено 6 исследований [9, 11, 14, 15, 17, 18] с 2088 пациентами, из которых 1051 пациент получали статины в предоперационный период, а 1037 пациентов составили группу контроля. Перипроцедурный ИМ значительно реже выявлялся в группе статинов, чем в группе контроля: 7,7% и 14,2%, соответственно (ОР 0,51, 95% ДИ 0,38-0,67; $p < 0,001$). В течение 1 мес наблюдения частота комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации) также значительно реже отмечалась в группе статинов в сравнении с контролем: 8,0% и 15,3%, соответственно (ОР 0,48, 95% ДИ 0,36-0,64; $p < 0,001$).

Наиболее крупный мета-анализ был выполнен Patti G. и соавт. [21]. В этот мета-анализ были включены данные, полученные в 13 рандомизированных исследованиях, объединивших 3341 пациента. В 8 исследованиях изучалась эффективность аторвастатина в дозах 5-80 мг/сут [14-19, 22, 23], в 2 исследованиях изучалась эффективность розувастатина в дозе 40 мг/сут [11, 24]. Также в данный мета-анализ были включены по 1 исследованию с симвастатином в дозе 80 мг/сут [12], права-

статином в дозе 40 мг/сут [13] и 1 исследование с различными статинами [9]. До процедуры ЧКВ 1692 пациента получали высокие дозы статинов. Группу контроля составили 1649 пациентов, не принимавшие статины или принимавшие низкие дозы этих препаратов. В большинстве исследований высокие дозы статинов назначались незадолго до процедуры ЧКВ – медиана времени от момента назначения статинов до процедуры ЧКВ составила всего 0,5 сут.

Первичной конечной точкой была частота развития перипроцедурного ИМ, который диагностировался на основании повышения значения КФК-МВ выше 3 ВПН. В течение 1 мес наблюдения также оценивалась частота комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации). В группе статинов частота периоперационного ИМ была значимо ниже в сравнении с контролем: 7,0% и 11,9%, соответственно (ОР 0,56; 95% ДИ 0,44-0,71; $p < 0,00001$). Частота комбинированной конечной точки также была значимо ниже в группе статинов, чем в группе контроля: 7,4% против 12,6% (ОР 0,56; 95% ДИ 0,44-0,71; $p < 0,00001$). Авторы данного мета-анализа высказали мнение, что эффективность высоких доз статинов перед процедурой ЧКВ не связана с гиполипидемическими эффектами этих препаратов, поскольку за тот короткий срок, который использовались последние (медиана времени – 0,5 сут) добиться какого-либо значимого влияния на атерогенные фракции липидного спектра невозможно.

Возможности аторвастатина в снижении риска развития перипроцедурного ИМ и других сердечно-сосудистых осложнений у больных, подвергшихся ЧКВ

Наибольшее количество исследований, в которых изучалась эффективность статинов, назначаемых до процедуры ЧКВ, было проведено с аторвастатином. Необходимо также отметить, что эффективность аторвастатина изучалась как у больных со стабильной стенокардией и плановым ЧКВ, так и у больных с острым коронарным синдромом.

Одним из первых исследований, в которых оценивалась эффективность статинов в снижении риска периоперационного ИМ, стало исследование ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) – рандомизированное, проспективное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, выполненное в 2 центрах. В исследование было включено 153 пациента со стабильной стенокардией, не принимавшие статины, которым планировалась процедура ЧКВ. За 7 дней до ЧКВ пациенты рандомизировались к приему аторвастатина в дозе 40 мг/сут ($n=76$) или плацебо ($n=77$). После проведенного вмешательства все пациенты получали аторвастатин в дозе 40 мг/сут. До процедуры ЧКВ, а также через 8 и 24 час после нее опре-

делялись уровни КФК-МВ, TnI, миоглобина. Первичной конечной точкой была частота развития перипроцедурного ИМ, диагностируемого в случае повышения значений КФК-МВ выше 2 ВПН. К вторичным конечным точкам относили любое повышение выше нормальных значений КФК-МВ, TnI, миоглобина, а также пиковые значения этих показателей. В качестве вторичной конечной точки также оценивалась частота больших кардиоваскулярных событий (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации) в течение 1 мес наблюдения. В группе atorvastatina частота ИМ составила 5%, в группе плацебо – 18% ($p=0,025$). В группе atorvastatina значимо реже отмечалось повышение всех маркеров некроза миокарда выше нормальных значений: 12% и 35% для КФК-МВ ($p=0,001$), 20% и 48% для TnI ($p=0,0004$), 22% и 51% для миоглобина ($p=0,0005$). Частота больших кардиоваскулярных событий в течение 1 мес наблюдения также была достоверно ниже в группе atorvastatina по сравнению с группой плацебо: 5% и 18%, соответственно ($p=0,025$). Проведенный многофакторный анализ с учетом возраста, пола, использования бета-блокаторов, ингибиторов АПФ и некоторых других факторов показал, что применение atorvastatina значимо снижает риск перипроцедурного ИМ на 81% (ОР 0,19; 95% ДИ 0,05-0,57). Использование бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ риск периперационного ИМ не снижало [14].

В исследование NAPLES (Novel Approaches for Preventing or Limiting Events) II было включено 668 пациентов со стабильной стенокардией и планируемым ЧКВ [18]. В течение 24 час до ЧКВ пациенты были рандомизированы в группу atorvastatina в дозе 80 мг/сут или в группу контроля, получавшую ранее назначенную терапию. После вмешательства все больные получали atorvastatin в дозе 20 мг/сут. Определение уровней КФК-МВ, Tn I проводилось до процедуры ЧКВ, а также через 8 и 24 час после нее. Первичной конечной точкой была частота перипроцедурного ИМ, диагностируемого при изолированном повышении уровня КФК-МВ выше 3 ВПН или в сочетании с ангинозным синдромом, изменениями сегмента ST, зубца Т. Вторичными конечными точками были выбраны: частота повышения уровней Tn I более 3 ВПН и частота нежелательных событий (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации). Как и в исследовании ARMYDA назначение atorvastatina привело к значимому снижению частоты перипроцедурного ИМ в сравнении с контролем: 9,5% и 15,8%, соответственно (ОР 0,56; 95% ДИ: 0,35-0,89; $p=0,014$). Частота повышения уровней TnI выше 3 ВПН составила 26,6% в группе atorvastatina и 39,1% в группе контроля (ОР 0,56; 95% ДИ 0,40-0,78; $p=0,001$). Комбинированная конечная точка (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации) была зарегистрирована у 10% пациентов в группе atorvastatina и у 15,7% пациентов группы конт-

роля (ОР 0,63; 95% ДИ 0,39-0,95; $p=0,029$). Вторичный анализ показал более выраженный кардиопротективный эффект atorvastatina в подгруппе пациентов с повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ). Результаты аналогичные результатам ARMYDA и NAPLES II были получены и в ряде других исследований [19].

С atorvastатином были выполнены также исследования у больных с ОКС, которым ЧКВ выполнялось в ранние сроки от развития заболевания.

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Acute Coronary Syndromes) был включен 171 пациент с ОКС без подъема сегмента ST, которым в течение 48 час выполнялась коронарография [15]. Пациенты рандомизировались к приему atorvastatina в дозе 80 мг за 12 час до ЧКВ и 40 мг за 2 час перед ЧКВ ($n=86$) или плацебо ($n=85$). После выполнения ЧКВ все пациенты принимали atorvastatin в дозе 40 мг/сут. До процедуры ЧКВ, а также через 8 и 24 час после вмешательства определялись уровни КФК-МВ, TnI, миоглобина. Первичной конечной точкой была определена сумма событий: смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации в течение 30 дней от проведения вмешательства. У пациентов с нормальными исходными уровнями КФК-МВ критерием перипроцедурного ИМ было повышение уровня данного маркера выше 2 ВПН, у пациентов с повышенными уровнями КФК-МВ – повышение уровня в 2 раза от исходного. За 30 дней наблюдения первичная конечная точка отмечалась у 5% пациентов в группе atorvastatina и у 17% пациентов в группе плацебо ($p=0,01$). Из отдельных компонентов первичной конечной точки значимо реже в группе atorvastatina регистрировался ИМ: 5% и 15% ($p=0,04$). Кроме того, в группе atorvastatina по сравнению с группой плацебо реже наблюдалось повышение уровней КФК-МВ (7% и 27%; $p=0,001$) и TnI (41% и 58%; $p=0,039$), соответственно. Снижение риска неблагоприятных событий в группе atorvastatina по данным многофакторного анализа составило 88% (ОР 0,12; 95% ДИ 0,05-0,50; $p=0,004$).

Аналогичные результаты были получены в исследовании Hara H. и соавт., выполненного в Японии. Назначение больным с ОКС без подъема сегмента ST atorvastatina в дозе 20 мг до ЧКВ привело к достоверному снижению уровня КФК, которое было интерпретировано авторами как снижение риска периперационного повреждения миокарда [23].

Во всех вышеперечисленных исследованиях эффект atorvastatina оценивался в группах пациентов, длительно не получавших статины до процедуры ЧКВ. Эффективность atorvastatina в группе пациентов, находящихся на длительной терапии статинами до ЧКВ, была наглядно продемонстрирована в исследовании ARMYDA-RECAPTURE [16]. В данное исследование было включено 383 пациента как со стабильной стенокардией (53%),

так и с ОКС без подъема сегмента ST (47%). Все пациенты до ЧКВ получали длительную терапию статинами (в 55% случаев – аторвастатин). До ЧКВ больные рандомизировались в группу аторвастатина (80 мг за 12 час до процедуры и 40 мг – непосредственно перед вмешательством) – 192 пациента, и в группу плацебо – 191 пациент. После ЧКВ все пациенты получали аторвастатин в дозе 40 мг/сут. Первичная конечная точка (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации в течение 30 дней от проведения вмешательства) была выявлена у 3,7% пациентов группы аторвастатина и у 9,4% пациентов группы плацебо ($p=0,037$). Мультивариабельный анализ показал снижение риска развития неблагоприятных событий на фоне приема аторвастатина на 50% (ОР 0,50; 95% ДИ 0,20-0,80; $p=0,039$). Еще более выраженным эффект аторвастатина оказался в подгруппе пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Снижение риска у этих пациентов составило 82% (ОР 0,18; 95% ДИ 0,10-0,83; $p=0,027$). Результаты исследования ARMYDA-RECAPTURE представляются крайне актуальными, поскольку в отдельных исследованиях не удалось показать благоприятный эффект статинов, назначенных до ЧКВ пациентам, ранее получавшим эти препараты [25,26].

В литературе широко обсуждается вопрос об оптимальных дозах аторвастатина как до процедуры ЧКВ, так и после вмешательства. С одной стороны, в большинстве исследований, закончившихся с положительными результатами, использовалась максимальная доза аторвастатина – 80 мг/сут. Исключение составляют: исследование ARMYDA (доза аторвастатина – 40 мг/сут) и исследование Hara H. и соавт. (доза аторвастатина – 20 мг/сут). В то же время, в исследовании STATIN STEMI (Efficacy of High Dose atorvaSTATIN Loading Before Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST Elevation Myocardial Infarction) не было получено доказательств преимущества дозы аторвастатина 80 мг/сут в сравнении с дозой 10 мг/сут [22]. В это исследование был включен 171 пациент с ОКС с подъемом сегмента ST, рандомизация проводилась непосредственно перед ЧКВ. В группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут, отмечалось более выраженное улучшение перфузии миокарда после ЧКВ, определенное по более редкой необходимости проведения корректирующего тромболитического: 26,9% и 34,1% ($p=0,01$), а также более выраженной обратной динамике сегмента ST: 61,8% и 50,6% от исходного уровня ($p=0,01$). Однако, достоверных различий в частоте первичной конечной точки (смерть, нефатальный ИМ, повторная реваскуляризация в течение 30 дней) выявлено не было: 5,8% и 10,6%; ($p=0,26$).

Диаметрально противоположные результаты были получены в исследовании Sun Y. и соавт. [27]. В данное исследование было включено 80 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Рандомизация производилась в 4 группы: группу контроля (аторвастатин 40 мг/сут), груп-

пу «низкой нагрузки» (аторвастатин 40 мг/сут+аторвастатин 80 мг за 12 час до ЧКВ), группу «средней нагрузки» (аторвастатин 40 мг/сут+аторвастатин 80 мг за 12 час до ЧКВ+аторвастатин 40 мг за 2-4 часа до ЧКВ), группу «высокой нагрузки» (аторвастатин 40 мг/сут+аторвастатин 80 мг за 12 час до ЧКВ+аторвастатин 60 мг за 2-4 час до ЧКВ). Оценивалась частота повышения уровней маркеров некроза миокарда и частота больших коронарных событий (БКС), к которым относили: смерть, ИМ, потребность в реваскуляризации за 30 дней наблюдения. Результаты исследования показали обратную зависимость между используемой дозой аторвастатина и частотой БКС. В группе контроля частота последних составила 40%, в группе «низкой нагрузки» – 25%, в группе «средней нагрузки» – 10%, в группе «высокой нагрузки» – 0% ($p<0,05$ между всеми группами).

Таким образом, оптимальной дозой аторвастатина, скорее всего, является доза 80 мг за 12 час перед ЧКВ, с дополнительным приемом 40 мг аторвастатина за 2 час до процедуры, на что указывают ряд авторов [28-31] и согласительные документы отдельных профессиональных сообществ [1,32,33].

Более сложным является вопрос об оптимальных дозах аторвастатина после ЧКВ. Все выполненные на данный момент исследования длились не более 30 дней, исключением является небольшое исследование Kinoshita M. и соавт., в ходе которого частота БКС оценивалась в течение 6 мес [19]. В этой ситуации определенный интерес могут представлять ретроспективные анализы крупных исследований с аторвастатином. Так, в ретроспективный анализ исследования TNT (the Treating to New Targets) были включены данные 5407 пациентов с проведенным ЧКВ до включения в исследование. За период наблюдения (4,9 года) первое большое кардиоваскулярное событие развилось у 230 пациентов (8,6%), получавших дозу аторвастатина 80 мг/сут и у 289 пациентов (10,6%), получавших дозу аторвастатина 10 мг/сут (ОР 0,79; 95% ДИ 0,67-0,94; $p=0,008$). Повторная реваскуляризация (ЧКВ или КШ) была выполнена у 466 пациентов (17,3%) и у 624 пациентов (22,9%), соответственно (ОР 0,73; 95% ДИ 0,65-0,82; $p<0,0001$). В группе, получавшей аторвастатин в дозе 80 мг/сут, на момент окончания исследования уровень холестерина – липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) был значительно ниже, чем в группе сравнения [34].

Аналогичные результаты были получены в ходе ретроспективного анализа данных исследования PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) – PCI-PROVE IT. В исследование PROVE IT-TIMI 22 с целью сравнения эффективности интенсивного режима (аторвастатин 80 мг/сут) и стандартного режима (правастатин 40 мг/сут) терапии статинами было включено 4162 пациента с ОКС [35]. Рандомизация проводилась в течение

10 дней от момента госпитализации. В группу аторвастатина было рандомизировано 2099 пациентов, в группу правастатина – 2063 пациента). За 2 года наблюдения частота первичной конечной точки в группе аторвастатина составила 22,4%, в группе правастатина – 26,3% ($p=0,005$).

В ходе ретроспективного анализа данных этого исследования (PCI-PROVE IT) была оценена частота первичной конечной точки (смерть от всех причин, ИМ, необходимость в госпитализации по поводу развития нестабильной стенокардии, реваскуляризация в течение 30 дней от рандомизации, инсульт) у 2868 пациентов с проведенным ЧКВ перед рандомизацией [36]. В группе аторвастатина ($n=1442$) частота первичной конечной точки оказалась значительно ниже, чем в группе правастатина ($n=1425$): 21,5% и 26,5% соответственно. Снижение риска развития неблагоприятных событий в группе аторвастатина составило 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,67-0,91; $p=0,001$). Значимо реже в группе аторвастатина, в сравнении с группой правастатина, отмечалась и комбинированная вторичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, повторная ишемия, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии): 15,4% и 20,1% (ОР 0,73; 95% ДИ: 0,61-0,87; $p=0,001$).

Таким образом, результаты ретроспективных анализов данных исследований TNT и PROVE IT-TIMI 22 (PCI-PROVE IT) показали, что у пациентов с проведенным ЧКВ аторвастатин в дозе 80 мг/сут превосходит по эффективности аторвастатин в дозе 10 мг/сут и правастатин в дозе 40 мг/сут в снижении риска развития ССО.

Необходимо отметить, что благоприятные эффекты аторвастатина, назначаемого перед операциями реваскуляризации, продемонстрированы не только у пациентов с ЧКВ.

В исследовании ARMYDA-3 изучалась эффективность аторвастатина у больных с перенесенным коронарным шунтированием в профилактике возникновения фибрилляции предсердий [37], развитие которой ассоциирует с увеличением неблагоприятных исходов [38-40]. Назначение аторвастатина в дозе 40 мг/сут за 7 дней до операции КШ в сравнении с плацебо достоверно снижало частоту послеоперационной фибрилляции предсердий (35% против 57%; $p=0,003$).

В исследовании ARMYDA-9 CAROTID (Clopidogrel and Atorvastatin Treatment During Carotid Artery Stenting) оценивалась эффективность клопидогрела и аторвастатина (факторный протокол 2x2) у больных с проведенным стентированием сонных артерий [41]. В исследование было включено 156 пациентов, длительно принимавших статины до вмешательства. Пациенты рандомизировались на получение 600 мг ($n=78$) или 300 мг ($n=78$) клопидогрела за 6 час до вмешательства, а также на получение аторвастатина ($n=76$) в дозе 80 мг/сут и 40 мг за 12 час до процедуры, и лечение без аторвастатина ($n=80$). Длительность исследования составила 30 дней. Первичная конечная точка (транзиторная ише-

мическая атака/инсульт, новые поражения головного мозга, выявленные по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии) значимо реже наблюдалась в группе аторвастатина, в сравнении с контролем: 18,4% против 35% ($p=0,031$). По данным многофакторного анализа в группе аторвастатина снижение риска развития вышеперечисленных событий составило 77% (ОР 0,23; 95% ДИ 0,07-0,69; $p=0,009$).

Необходимо также отметить возможности аторвастатина в снижении риска развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН), достаточно частого осложнения после проведения коронарографии [42], обуславливающего удлинение сроков госпитализации, увеличение затрат на лечение и более высокий риск смерти [43,44]. В исследовании ARMYDA-CIN [Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Contrast-Induced Nephropathy] был включен 241 пациент с ОКС. Рандомизация проводилась в группу аторвастатина (80 мг за 12 час до ЧКВ и дополнительно 40 мг за 2 час до ЧКВ) и группу плацебо. В группу аторвастатина было рандомизировано 120 больных, в группу плацебо – 121 больной. После вмешательства все пациенты получали аторвастатин в дозе 40 мг/сут. Первичной конечной точкой была частота развития КИН, диагностируемая в случае повышения уровня креатинина сыворотки более чем на 0,5 мг/дл (44,2 мкмоль/л) от исходного уровня или более чем на 25% от исходного уровня [45]. Первичная конечная точка значимо реже отмечалась в группе аторвастатина (5%), чем в группе плацебо (13,2%), ($p=0,046$). По данным многофакторного анализа терапия аторвастатином снизила риск развития КИН на 66% (ОР 0,34; 95% ДИ 0,12-0,97; $p=0,043$).

Заключение

Выбор статина в конкретной клинической ситуации является непростой задачей, особенно с учетом того, что в данный момент отсутствует единая точка зрения о критериях этого выбора. Некоторые авторы основным критерием выбора считают наличие доказательной базы у отдельного препарата в конкретной клинической ситуации [28,46], другие авторы считают основным критерием выбора выраженность гипوليлипидемического эффекта отдельного статина [47].

Представленный обзор исследований с аторвастатином у больных с ЧКВ свидетельствует, что именно аторвастатин является наиболее изученным статином в данной клинической ситуации, показавшим свою эффективность в отношении целого ряда клинических исходов – твердых конечных точек. Эффективность аторвастатина продемонстрирована у больных со стабильной стенокардией и плановым ЧКВ, у больных с ОКС и ЧКВ, выполняемым в ранние сроки от развития заболевания, как у не получавших статины до ЧКВ, так и у пациентов, находящихся на длительной терапии статинами до вмешательства. Использование аторвастатина до ЧКВ, а

также в течение неопределенно долгого времени после ЧКВ рекомендовано экспертами ряда российских профессиональных сообществ [32].

Литература

- Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. J Am Coll Cardiol 2011;58:e44-122.
- Alekyan BG, Abrosimov AV. The current state of endovascular treatment of acute coronary syndrome and its development prospects in the Russian Federation. Complex Problems of Cardiovascular Disease 2013; (1): 5-9. Russian (Алекян Б. Г., Абросимов А. В. Современное состояние рентгенэндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома и перспективы его развития в Российской Федерации. Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний 2013; (1):5-9).
- Melfi R., Nusca A., Patti G., Di Sciascio G. Statins and their role in pre-percutaneous coronary intervention. Curr Cardiol Rep 2010;12(4):295-301.
- Nusca A., Melfi R., Patti G., Sciascio G.D. Statin loading before percutaneous coronary intervention: proposed mechanisms and applications. Future Cardiol 2010;6(5):579-89.
- Mega S., Nusca A., Patti G. Prevention of complications after percutaneous coronary interventions with statins. Recent Prog Med 2012;103(1):5-10.
- Guarini G, Marzilli M. Defining the role of high-dose statins in PCI. Am J Cardiovasc Drugs 2013;13(3):189-97.
- Blankenship J.C., Haldis T., Feit F. et al. Angiographic adverse events, creatine kinase-MB elevation, and ischemic end points complicating percutaneous coronary intervention (a REPLACE-2 substudy). Am J Cardiol 2006;97(11):1591-6.
- Jang S., Jin H.Y., Seo J.S. et al. Prognostic value of creatine kinase-myocardial band isoenzyme elevation following percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. Catheter Cardiovasc Interv 2013;81(6):959-67.
- Briguori C., Colombo A., Airolidi F. et al. Statin administration before percutaneous coronary intervention: impact on periprocedural myocardial infarction. Eur Heart J 2004;25:1822-8.
- Winchester D.E., Wen X., Xie L., Bavy A.A. Evidence of pre-procedural statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2010;56:1099-109.
- Yun K.H., Jeong M.H., Oh S.K. et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. Int J Cardiol 2009;137:246-51.
- Jia X.W., Fu X.H., Zhang J. et al. Intensive cholesterol lowering with statin improves the outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. Chin Med J (Engl) 2009;122:659-64.
- Bozbas H., Yildirim A., Mermer S. et al. Does pravastatin therapy affect cardiac enzyme levels after percutaneous coronary intervention? Adv Ther 2007;24:493-504.
- Pasceri V., Patti G., Nusca A. et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. Circulation 2004;110:674-8.
- Patti G., Pasceri V., Colonna G. et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. J Am Coll Cardiol 2007;49:1272-8.
- Di Sciascio G., Patti G., Pasceri V. et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. J Am Coll Cardiol 2009;54:558-65.
- Veselka J., Zemanek D., Hajek P. et al. Effect of two-day atorvastatin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention: a single-center, prospective, and randomized study. Am J Cardiol 2009;104:630-3.
- Briguori C., Visconti G., Focaccio A. et al. Novel approaches for preventing or limiting events (NAPLES) II trial impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2009;54:2157-63.
- Kinoshita M., Matsumura S., Sueyoshi K. et al. Randomized trial of statin administration for myocardial injury: is intensive lipid-lowering more beneficial than moderate lipid-lowering before percutaneous coronary intervention? Circ J 2007;71:1225-8.
- Zhang F., Dong L., Ge J. Effect of statins pretreatment on periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. Ann Med 2010;42(3):171-7.
- Patti G., Cannon C.P., Murphy S.A. et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. Circulation 2011;123:1622-32.
- Kim J.S., Kim J., Choi D. et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. JACC Cardiovasc Interv 2010;3:332-9.
- Hara H., Nakamura M., Yokouchi I. et al. Aggressive statin therapy in multicenter and effectiveness for the reduction of intramyocardial damage caused by non-ST elevation acute coronary syndrome: AMERICA study. Ther Adv Cardiovasc Dis 2009;3:357-65.
- Cay S., Cagirci G., Sen N. et al. Prevention of peri-procedural myocardial injury using a single high loading dose of rosuvastatin. Cardiovasc Drugs Ther 2010;24:41-7.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- Zemánek D., Branny M., Martinkovičová L. et al. Effect of seven-day atorvastatin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction following percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term statin therapy. A randomized study. International Journal of Cardiology 2013;168(3):2494-97.
- Veselka J., Hajek P., Tomašev P. et al. Effect of rosuvastatin therapy on troponin I release following percutaneous coronary intervention in nonemergency patients (from the TIP 3 Study). American Journal of Cardiology 2014; 113(3): 446-51.
- Sun Y., Qi G., Gao Y. et al. Effect of different loading doses of atorvastatin on percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. Can J Cardiol 2010;26:481-5.
- Lavie C. J., Milani R.V. High-dose atorvastatin in acute coronary and cerebrovascular syndromes. J Am Coll Cardiol 2010; 3(3): 332-42.
- Norris D.M., Anderson J.R. Statin loading before percutaneous coronary intervention to reduce periprocedural myocardial infarction. Cardiology in Review 2012;20: 319-24.
- Leoncini M., Toso A., Maioli M. et al. Statin treatment before percutaneous coronary intervention. J Thorac Dis 2013;5(3):335-42.
- Semenova AE, Kuharchuk VV. Intensive therapy with atorvastatin. Improving the effectiveness of treatment. Dyslipidemia and Atherosclerosis 2011; (2): 36-42. Russian (Семенова А. Е., Кухарчук В. В. Интенсивная терапия atorvastатином. Повышение эффективности лечения. Атеросклероз и Дислипидемия 2011; (2): 36-42).
- Oganov RG, Buziashevii YI, Kuharchuk VV et al. Council of RSSC, NSCRP, NAAS Experts. Optimizing statin treatment of patients at high and very high cardiovascular risk. Kardiosomatika 2011 (4): 80-6. Russian (Оганов Р.Г., Бузиашвили Ю.И., Кухарчук В.В. и соавт. Заключение Совета экспертов ВНОК, НОА, РосОКР, НАБИ. Оптимизация терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Кардиосоматика 2011; (4): 80-6).
- Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (Vth revision). Available at: http://noatero.ru/sites/default/files/full_guidelines.pdf. Accessed by: 08.30.2014. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Доступно на: http://noatero.ru/sites/default/files/full_guidelines.pdf. Проверено 30.08.2014).
- Johnson C., Waters D.D., DeMicco D.A. et al. Comparison of effectiveness of atorvastatin 10 mg versus 80 mg in reducing major cardiovascular events and repeat revascularization in patients with previous percutaneous coronary intervention (post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] Study). Am J Cardiol 2008;102:1312-7.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504.
- Gibson C.M., Pride Y.B., Hochberg C.P. et al. Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: A PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy -Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) Substudy. J Am Coll Cardiol 2009; 54(24):2290-5.
- Patti G., Chello M., Candura D. et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 study. Circulation 2006; 114:1455-61.
- Maisel W.H., Rawn J., Stevenson W.G. Atrial fibrillation after cardiac surgery. Ann Intern Med 2001;135:1061-73.
- Hogue C.W. Jr, Creswell L.L., Guterman D.D., Fleisher LA; American College of Chest Physicians. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. Chest 2005;128:9-16.
- Mariscalco G., Klersy C., Zanobini M. et al. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. Circulation 2008;118:1612-8.
- Patti G., Tomai F., Melfi R. et al. Strategies of clopidogrel load and atorvastatin reload to prevent ischemic cerebral events in patients undergoing protected carotid stenting: Results of the randomized ARMYDA-9 CAROTID study. J Am Coll Cardiol 2013;61(13):1379-87.
- Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G. et al. for the NEPHRIC Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. N Engl J Med 2003;348:491-499.
- Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E. et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation 2002;105:2259-2264.
- McCullough P.A. Contrast-induced acute kidney injury. J Am Coll Cardiol 2008;51:1419-28.
- Patti G., Ricottini E., Nusca A. et al. Short-term, high-dose Atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty-contrast-induced nephropathy] trial. Am J Cardiol 2011;108:1-7.
- Gogolashvili NG. Atorvastatin or rosuvastatin? Choice from the perspective of evidence-based medicine. Cardiology 2012; 51 (7): 84-92. Russian (Гоголашвили Н.Г. Аторвастатин или розувастатин? Выбор с позиции доказательной медицины. Кардиология 2012;51(7):84-92).
- Gilyarevsky SR. What is the selection of an optimal regimen of intensive statin therapy with evidence-based medicine? Russian Journal of Medicine 2013; 21 (4): 220-24. Russian (Гильяревский С.Р. Что такое выбор оптимального режима интенсивной терапии статином с позиции доказательной медицины? Русский Медицинский Журнал 2013; 21(4):220-24).

Поступила: 25.08.2014

Принята в печать: 25.08.2014

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ: БЕЗОПАСНОСТЬ В ФОКУСЕ ВНИМАНИЯ

Д.А. Напалков*, А.А. Соколова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2

Проводится сравнительный анализ пероральных антикоагулянтов – антагонистов витамина К и препаратов нового поколения, включающих дабигатран, ривароксабан и апиксабан, с позиции безопасности терапии. Показано, что в целом профиль безопасности новых пероральных антикоагулянтов существенно лучше профиля антагонистов витамина К, но требует учета особых клинических ситуаций, предрасполагающих к повышенному риску кровотечений.

Ключевые слова: антикоагулянты, фибрилляция предсердий, профилактика тромбозов, варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):444–447

New oral anticoagulants: focus on the safety

D.A. Napalkov*, A.A. Sokolova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Comparative analysis of oral anticoagulants (vitamin K antagonists and new drugs, including dabigatran, rivaroxaban and apixaban) is presented from the standpoint of safety. The safety profile of the new oral anticoagulants is significantly better than vitamin K antagonists profile, but requires consideration of special clinical situations that predispose to an increased risk of bleeding.

Key words: anticoagulants, atrial fibrillation, prevention of thromboembolism, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):444–447

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

Современные подходы к антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной этиологии обуславливают необходимость назначения антикоагулянтов, в частности, из группы новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), у пациентов с высоким риском развития инсульта. Для этой цели врачам практического здравоохранения рекомендуется использовать шкалу CHA₂DS₂-VASc [1, 2].

В то же время многие факторы риска развития инсульта сами же являются факторами риска геморрагических осложнений (кровотечений). Данный риск рекомендуется оценивать по шкале HASBLED [1, 2] (табл. 1).

С целью анализа вклада каждого из вышеперечисленных факторов в риск кровотечений и учета этих факторов при принятии клинического решения был проведен поиск по доступным сетевым медицинским ресурсам для получения соответствующей информации.

Артериальная гипертензия и кровотечения при приеме пероральных антикоагулянтов

Влияние уровня артериального давления (АД) на риск геморрагических осложнений на фоне приема антикоагулянтов показано на примере данных исследо-

ваний SPORTIF III и V [3]. У пациентов риск кровотечения достоверно возрастал с повышением уровня пульсового АД: при его среднем значении 10,0-46,7 мм рт.ст. риск крупных кровотечений составлял 1,95%, при 46,8-53,4 мм рт.ст. – 1,78%, при 53,5-60,7 мм рт.ст. – 2,29%, а при 60,8-110,0 мм рт.ст. он был максимальным (2,72%). Кроме того, была отмечена корреляция между частотой геморрагического инсульта и уровнем систолического АД: так, в группе с уровнем систолического АД 84,0-122,6 мм рт.ст. риск кровоизлияния

**Таблица 1. Шкала оценки риска развития кровотечений
HAS-BLED [1,2]**

Параметр	Баллы
Артериальная гипертензия (систолическое АД > 160 мм рт.ст.)	1
Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина > 2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АСТ/АЛТ > 3 раз от верхней границы нормы)	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин ≥ 200 мкмоль/л)	1
Перенесенный инсульт или ТИА	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в т.ч. анемия)	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое или < 60% времени в терапевтическом диапазоне)	1
Возраст > 65 лет	1
Злоупотребление алкоголем или прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)	1
При сумме баллов более 3 риск развития кровотечения считается высоким. АД – артериальное давление; АСТ/АЛТ – аспарагиновая/аланиновая трансаминазы; ТИА – транзиторная ишемическая атака; МНО – международное нормализованное отношение; НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты	

Сведения об авторах:

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Соколова Анна Александровна – врач лечебно-диагностического отделения университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

в мозг составлял 0,04% в год, а в группе 140,8-191,7 мм рт.ст. – 0,32% в год.

Таким образом, наличие АГ, действительно, является дополнительным фактором риска кровотечений, причем, в меньшей степени – в ходе клинических исследований, и в большей степени – в рутинной клинической практике. В связи с этим можно рекомендовать более тщательный и жесткий контроль за достижением целевых цифр АД у пациентов, находящихся на терапии антикоагулянтами.

Нарушение функции печени и кровотечения при приеме пероральных антикоагулянтов

В первую очередь следует отметить, что нарушенная функция печени или хроническая печеночная недостаточность, встречающаяся у 3% пациентов с ФП, является фактором риска развития печеночной коагулопатии. Печень является органом, в котором синтезируется множество факторов свертывающей системы крови. Поражения и заболевания печени могут вызывать различные нарушения гемостаза, в частности, увеличение протромбинового времени (ПВ) [4]. Так, в исследовании Landefeld et al. была предпринята попытка выявить предикторы крупных кровотечений у 411 пациентов, находящихся на длительной терапии антагонистом витамина К (АВК) варфарином. Геморрагические события достоверно коррелировали с ухудшением функции печени [5]. В исследовании Bridgen et al. в ходе наблюдения за пациентами, получающими варфарин, повышение показателя международного нормализованного отношения (МНО) >6,0 (целевые значения 2,0-3,0) было зафиксировано у 65 человек; при этом была выявлена достоверная корреляция между выраженным повышением МНО и наличием поражения печени алкогольной или иной этиологии [6].

С учетом преимущественного выведения почками (на 80%) достаточно безопасным потенциалом у пациентов с нарушением функции печени, которым требуется проведение антикоагулянтной терапии, обладает прямой ингибитор тромбина дабигатран. Несмотря на то, что применение дабигатрана не приводит к гепатотоксичности, у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени его необходимо применять с осторожностью. Следует также помнить о том, что пациенты с активным процессом в печени и повышением уровня печеночных ферментов в 2 раза и более выше верхней границы нормы в исследования не включались.

В исследовании, сравнивавшем концентрации НОАК в плазме у пациентов с умеренным нарушением функции печени, однократный прием ингибитора Ха фактора ривароксабана в дозе 10 мг увеличивал площадь под кривой (AUC) в 2,27 раза. При приеме другого ингибитора Ха фактора апиксабана в дозе 5 мг AUC уве-

личивалась в 1,09 раза, а на дабигатране 150 мг – снижалась на 5,6%. Таким образом, ривароксабан целесообразно использовать у пациентов с нарушениями функции печени и клиническими признаками коагулопатии, которая приводит к клинически значимому риску возникновения кровотечения. Но, как правило, использование ривароксабана у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности не ограничивается. Клинических данных, полученных у пациентов с печеночной недостаточностью средней тяжести, немного, и они указывают на достоверное изменение фармакокинетических и фармакодинамических характеристик. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью клинические данные отсутствуют.

Апиксабан может применяться у пациентов с классом В по Чайлд-Пью, но с осторожностью, а также у пациентов с повышением уровня печеночных трансаминаз не более чем в 2 раза выше нормы. Данный препарат, в свою очередь, так же, как и ривароксабан, не рекомендован пациентам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) и противопоказан при коагулопатиях и высоком риске кровотечений [7].

НОАК могут быть причиной транзиторного повышения печеночных трансаминаз у 2% пациентов, и данное осложнение требует отмены или уменьшения дозы (если это возможно) препарата. Нормализация трансаминаз происходит обычно в течение 3 нед.

Тем не менее, в целом, препараты, блокирующие Ха фактор свертывания крови, не обладают гепатотоксичностью.

Нарушение функции почек и кровотечения при приеме пероральных антикоагулянтов

Сочетание ФП и хронической болезни почек (ХБП) у пациентов встречается довольно часто. По некоторым данным у трети пациентов с ФП имеются умеренные или тяжелые нарушения функции почек, а примерно у 15% пациентов с ХБП выявляется ФП [8].

Что касается применения варфарина, то исторически считается, что контроль целевых показателей МНО у пациентов с ХБП представляет определенные трудности. Однако четкие указания на этот факт в больших когортах пациентов отсутствуют.

Следует отдельно рассмотреть пациентов с ХБП 3 и 4 стадии, которые включались в основные исследования, сравнивавшие новое и старое поколение пероральных антикоагулянтов.

У пациентов с ХБП 3 стадии [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30-59 мл/мин], встречающейся в популяции возрастных больных наиболее часто, была отмечена большая частота кровотечений среди тех, кто получал варфарин, в сравнении с другими подгруппами пациентов. Однако остается не вполне ясным тот факт,

сохранилась ли данная тенденция после коррекции показателей по возрасту и причине развития ХБП. Так, в исследовании ROCKET-AF крупные кровотечения были зафиксированы у 3,2% у пациентов с СКФ >50 мл/мин (средний возраст – 71 год) и у 4,7% пациентов с СКФ 30-49 мл/мин, однако средний возраст в данной группе был существенно выше – 79 лет [9]. В исследовании ARISTOTLE число крупных кровотечений в когорте больных на варфарине с СКФ 25-50 мл/мин было в 2 раза больше у пациентов с более высоким расчетным почечным показателем (6,4% против 2,5% в год) [10]. В исследовании RE-LY аналогичная тенденция была отмечена и в когорте пациентов, получавших варфарин: частота крупных кровотечений у пациентов с СКФ 30-49 мл/мин составила 5,4% в год, в то время как при СКФ ≥50 мл/мин – 3,2% в год [11].

Что касается НОАК, то, например, по дабигатрану в исследовании RE-LY был сделан вывод о том, что, хотя препарат в дозе 110 мг оказался в целом более безопасным, чем варфарин, но в подгруппе пациентов с СКФ 30-49 мл/мин крупные кровотечения на дабигатране 110 мг и варфарине регистрировались с одинаковой частотой. Таким образом, дабигатран у пациентов со сниженной функцией почек следует назначать с большой осторожностью [12].

В исследовании ARISTOTLE у пациентов с СКФ 25-50 мл/мин в группе варфарина было зарегистрировано в 2 раза больше крупных кровотечений (6,7%), по сравнению с пациентами, у которых СКФ составляла >50 мл/мин [10].

В исследовании ROCKET-AF у пациентов, имеющих ХБП, была отмечена одинаковая частота крупных и клинически значимых малых кровотечений в группе ривароксабана (пациентам с ХБП 3 стадии он назначался в сниженной дозе 15 мг/сут) и варфарина с некоторой тенденцией (правда, не достигающей статистической значимости) к снижению частоты внутричерепных кровоизлияний у пациентов группы ривароксабана [9].

В табл. 2 представлены подходы к антикоагулянтной терапии и дозировка препаратов у пациентов с ФП, имеющих ХБП.

Необходимо помнить о том, что, согласно рекомендациям, назначать НОАК пациентам с СКФ менее 30 мл/мин нецелесообразно [1,2].

Пожилые пациенты (>65 лет) и кровотечения при приеме пероральных антикоагулянтов

Необходимо учитывать, что у целого ряда пожилых пациентов имеется снижение функции почек, и в этом случае принцип выбора антикоагулянтов может основываться на фактах, приведенных выше.

В исследованиях ROCKET-AF и ARISTOTLE с апиксабаном и ривароксабаном не было выявлено каких-либо

Таблица 2. Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП и ХБП [13]

Стадия ХБП	Антикоагулянтная терапия
3 стадия (СКФ 30-59 мл/мин)	Варфарин (целевое МНО 2-3) Дабигатран 110 мг или 150 мг 2 р/сут Апиксабан 5 мг 2 р/сут Ривароксабан 15 мг 1 р/сут (при СКФ 30-49 мл/мин) Ривароксабан 20 мг 1 р/сут (при СКФ 50-60 мл/мин)
4 стадия (СКФ 15-30 мл/мин)	Варфарин (целевое МНО 2-3) Ривароксабан 15 мг 1 р/сут Апиксабан 2,5 мг 2 р/сут
Терминальная стадия ХБП (СКФ < 15 мл/мин)	Первичная профилактика – антикоагулянты не нужны Вторичная профилактика – варфарин (целевое МНО 2-3)
ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МНО – международное нормализованное отношение	

особенностей при сравнении безопасности проводимой терапии с варфарином: меньшее число тяжелых кровотечений – основная тенденция [9, 10].

В исследовании RE-LY с дабигатраном и варфарином частота крупных кровотечений у лиц старше 75 лет была достоверно выше, чем у более молодых пациентов. Причем в данной возрастной группе частота крупных кровотечений на дабигатране 110 мг 2 р/сут и варфарине была сопоставимой, а при сравнении дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут и варфарина была отмечена тенденция (хотя и не достигающая достоверности) к большей частоте кровотечений на максимальной дозе прямого ингибитора тромбина. Тем не менее, частота внутричерепных кровоизлияний у пожилых пациентов была достоверно ниже на обеих дозах дабигатрана в сравнении с группой варфарина [12].

Совместный прием НОАК и антиагрегантов, риск ишемической болезни сердца

Риск кровотечения повышается при совместном приеме антикоагулянтов с антиагрегантами. Известно, что двойная антитромботическая терапия увеличивает риск кровотечений примерно на 60%, поэтому в настоящее время считается целесообразным прекращение приема аспирина у больных с ФП и стабильной стенокардией на фоне приема антикоагулянтов при отсутствии недавно перенесенного коронарного события (в течение последнего года) или при повышенном риске кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Согласно рекомендациям, при стабильном течении ИБС и отсутствии обострений заболеваний, развивающихся на фоне атеросклероза, пациентам с ФП можно проводить терапию только пероральными антикоагулянтами [1,2]. Стоит отметить, что в случае выбора ривароксабана можно избежать двойной антитромботической терапии и назначить только антикоагулянт (ривароксабан) без ацетил-

салициловой кислоты (АСК), что, по-видимому, связано со свойствами ривароксабана уменьшать коронарные риски. Учитывая существующие данные о тенденции к большей частоте ИМ у пациентов, принимающих дабигатран, в сравнении с варфарином в случае его выбора, двойной антитромботической терапии избежать нельзя. Эксперты полагают, что дабигатран необходимо использовать в сочетании с АСК, что может приводить к увеличению риска кровотечения, в связи с чем доза препарата должна быть уменьшена до 110 мг/сут.

Тенденция к большей частоте ИМ у пациентов, принимающих дабигатран, подтверждается данными мета-анализа Loke YK et al. [14], в который было включено 27 рандомизированных клинических исследований. Применение дабигатрана сопровождалось достоверным повышением числа коронарных событий при объединенном анализе 9 исследований [отношение шансов (ОШ) 1,45; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,14-1,86]. Повышение коронарного риска не было отмечено при проведении объединенного анализа 9 исследований с апиксабаном (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,78-1,03) и 9 исследований с ривароксабаном (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,72-0,93). В другом мета-анализе (28 исследований; 138948 пациентов) риск ИМ или острого коронарного синдрома также оказался выше на дабигатране (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,04-1,63; $p=0,0021$), нейтральным – на апиксабане и ниже – на ривароксабане (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,69-0,89; $p<0,001$) [15]. Эти данные позволяют в настоящее время рассматривать ривароксабан как препарат выбора среди НОАК у пациентов с ФП и высоким коронарным риском (спустя 1 год после острого коронарного синдрома).

Пероральные антикоагулянты: общие выводы с позиций безопасности у пациентов с ФП

Недавно был опубликован мета-анализ сравнения риска кровотечений на ривароксабане и на антагонистах

витамина К (варфарин, аценокумарол, фенпрокумон и флюиндион) [16], в который были включены 5 исследований и 23063 пациентов. Пациенты получали терапию по поводу ФП неклапанной этиологии ($n=14\,264$), тромбоза глубоких вен ($n=3967$) и тромбозомболии легочной артерии ($n=4832$). В результате было показано, что на фоне приема ривароксабана и антагонистов витамина К число крупных и клинически значимых некрупных кровотечений было сопоставимо (ОШ 0,99; 95%-й ДИ 0,93-1,06). В то же время, на ривароксабане отмечается достоверно меньшее число фатальных кровотечений (ОШ 0,48; 95%-й ДИ 0,31-0,74).

Возвращаясь к НОАК в целом, отметим, что в одном из последних больших мета-анализов по сравнительной эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов (включая дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и варфарин) были получены следующие данные [17]: применение НОАК в сравнении с варфарином достоверно снижало число внутричерепных кровоизлияний – на 52%, в сочетании с достоверным увеличением желудочно-кишечных кровотечений – на 25%. Число крупных кровотечений было достоверно меньше на терапии НОАК при сравнении с лечением варфарином – у пациентов моложе 75 лет (на 21%), женщин (на 25%), без сахарного диабета (на 29%), имеющих 0-1 балл по шкале CHADS₂ (на 40%), прежде не получавших терапию варфарином (на 16%) и с плохим контролем МНО (на 31%).

Данные подгруппы могут рассматриваться в качестве приоритетных при первичном выборе назначения НОАК или варфарина, но, в любом случае, подобное решение должно приниматься при всестороннем анализе конкретной клинической ситуации лечащим врачом.

Данная публикация выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ для поддержки молодых ученых - докторов наук МД-417.2013.7.

Литература

1. Camm AG, Lip GH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-2747.
2. National guidelines for diagnosis and treatment of atrial fibrillation (2012). Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Accessed by 04/28/2014. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2012). Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 28.04.2014).
3. Lip GH, Frison L, Grind M on behalf of the SPORTIF Investigators. Effects of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28: 752-9.
4. Mammen EF. Coagulation abnormalities in liver disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1247-57.
5. Landefeld CS, Cook EF, Flatley M, et al. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med* 1987; 82: 703-13.
6. Briggden ML, Kay C, Le A et al. Audit of the frequency and clinical response to excessive oral anticoagulation in an outpatient population. *Am J Hematol* 1998; 59: 22-7.
7. Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52 (4): 243-54.
8. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159: 1102-1107.
9. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387-94.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
12. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-72.
13. Hart RG, Eikelboom JW, Ingram AJ, Herzog CA. Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 569-78.
14. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. *Br J Clin Pharmacol* 2014; Mar 11. doi: 10.1111/bcp.12376.
15. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomized trials. *BMJ Open* 2012; 2:e001592. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001592.
16. Wasserlauf G, Grandi SM, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of rivaroxaban and bleeding risk. *Am J Cardiol* 2013; 112(3):454-60.
17. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2014; 383(9921):955-62.

Поступила: 25.06.2014
Принята в печать: 27.06.2014

ИЗУЧЕНИЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТ, У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТОМ И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯМИ

А.Д. Эрлих*, Н.А. Грацианский

Научно исследовательский институт физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России. 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

Представлен обзор клинических исследований, посвященных изучению применения препаратов, содержащих этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), у пациентов с инсультом и его последствиями. Несмотря на отсутствие ясных доказательств для использования нейропротекторов при инсульте, препараты, содержащие ЭМГПС, широко используются в рутинной клинической практике в России. Подавляющее большинство клинических исследований препаратов, содержащих ЭМГПС, были небольшими, нерандомизированным и имели «мягкие» конечные точки. Во многих работах результаты представлены без соответствующих статистических сравнений. В различных исследованиях с препаратами, содержащими ЭМГПС, использовались разные схемы введения препаратов, зачастую, не описанные в инструкции к препаратам и Федеральном руководстве. Ни в одном из исследований не была показана связь использования препаратов, содержащих ЭМГПС, с уменьшением летальности после инсульта. Существующие исследования не дают веских оснований для широкого клинического использования препаратов, содержащих ЭМГПС, у пациентов с инсультом и его последствиями.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат, инсульт, исследования.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):448–456

Evidence base of ethylmethylhydroxypyridine succinate use in patients with stroke and its consequences

A.D. Ehrlich*, N.A. Gratsianskii

Scientific Research Institute of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency. Malaya Pirogovskaya ul. 1a, Moscow, 119435 Russia

Review of clinical studies on the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) medications in patients with stroke and its consequences is presented. EMHPS drugs are widely used in routine clinical practice in Russia, despite the absence of clear evidence of neuroprotection in stroke. Most clinical studies of EMHPS drugs were small, nonrandomized and had "soft" endpoints. The results in many papers are presented without appropriate statistical comparisons. In many studies of EMHPS drugs different administration regimens were used that are often not described in the drug instructions and the federal guidelines. Correlation between EMHPS use and decreasing mortality after stroke was not shown in any of the studies. Existing studies have not provided compelling evidence for widespread clinical use of EMHPS drugs in patients with stroke and its consequences.

Key words: ethylmethylhydroxypyridine succinate, stroke, trials.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):448–456

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexey.erlich@gmail.com

Введение

Основанием для применения различных медицинских вмешательств, особенно при распространенных заболеваниях и состояниях, являются результаты клинических исследований, выполненных в соответствии определенными требованиями.

В зависимости от дизайна исследования представляют данные разной степени убедительности (надежности). На основании принципов доказательной медицины профессиональные медицинские сообщества формируют и обновляют руководства для врачей и организаторов здравоохранения. Считается, что более строгое следование таким руководствам сопровождается лучшими результатами лечения.

Инсульт – социально значимое заболевание с высокой смертностью и вероятностью инвалидизации. Правила лечения инсульта описаны в документах различ-

ных медицинских обществ, среди которых наиболее авторитетны руководства Американских ассоциаций инсульта и сердца (American Stroke Association, American Heart Association [AHA/ASA]) [1, 2], и Европейской организации по инсульту (European Stroke Organization - ESO) [3]. Последний документ особенно привлекателен для России, так как, во-первых, с ESO ассоциированы соответствующие российские профессиональные группы, а во-вторых, в его подготовке принимали участие российские специалисты.

Существуют определенные несоответствия между положениями международных руководств и стандартами медицинской помощи больным с инсультом, утвержденными Министерством здравоохранения России. В первую очередь, это несоответствие касается так называемых нейропротективных препаратов. В Европейском руководстве постулировано, что «в настоящее время отсутствуют рекомендации лечить больных острым ишемическим инсультом нейропротективными веществами» [3], а в руководстве AHA/ASA – что «в настоящее время нет вмешательств с предполагаемым нейропротективным действием, которые имели бы эффективность в отношении улучшения исходов после ин-

Сведения об авторах:

Эрлих Алексей Дмитриевич – д.м.н., с.н.с. лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины ФМБА РФ

Грацианский Николай Андреевич – д.м.н., профессор, руководитель той же лаборатории

сульта, поэтому ни одно из них не может быть рекомендовано» [1].

В обновленном руководстве АНА/ASA (2013) по ведению больных с инсультом сказано, что «в настоящее время никакой фармакологический агент с предполагаемым нейропротективным действием не продемонстрировал эффективности в отношении улучшения исходов после ишемического инсульта, поэтому другие нейропротективные агенты не рекомендованы» [2]. В последнем (2014) руководстве АНА/ASA по вторичной профилактике инсульта нейропротекторы не упоминаются вообще [4].

При этом в стандартах Минздрава, утвержденных приказом № 513 от 01.08.2007 г. [5], нейропротекторы включены в список медикаментов, которые следует использовать. Практика показывает, что больным с инсультом и после него врачи, как правило, назначают различные нейропротекторы, при этом одними из наиболее часто применяемых являются препараты, содержащие этилметилгидроксипиридинасукцинат (ЭМГПС). Более того, лекарства, содержащие ЭМГПС, упоминаются в Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств как средства для терапии ишемического инсульта в остром периоде [6, 7]. ЭМГПС включен также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), утвержденный правительством РФ [8].

Частота применения ЭМГПС, а также других ноотропных и нейропротективных препаратов в широкой отечественной медицинской практике, включение ЭМГПС в перечень ЖНВЛП и в официальные стандарты лечения не должны оставлять сомнений в том, что его эффективность убедительно подтверждена в качественных клинических испытаниях. Как уже было отмечено, согласно мнению экспертов – авторов авторитетных руководств, в клинических испытаниях не было получено данных, которые могли бы сформировать рекомендацию использовать эти средства в лечении инсульта.

Возникает вопрос, насколько в действительности хорошо изучена клиническая эффективность ЭМГПС, и сопоставимо ли качество проведенных испытаний с теми, на основании которых было сочтено целесообразным рекомендовать нейропротекторы для лечения инсульта. Например, с SAINT-II [9] – испытанием антиоксиданта NXY-059, давшим отрицательный результат, несмотря на многократную демонстрацию положительного действия NXY-059 в доклинических, мелких клинических исследованиях, и даже в одном крупном рандомизированном двойном слепом испытании с данными модифицированной шкалы Ранкина на 90 сут инсульта в качестве первичной конечной точки, и включившем 1772 пациента (SAINTI).

ЦЕЛЬЮ настоящего обзора была оценка качества доказательной базы применения препаратов, содержащих ЭМГПС, для лечения ишемического инсульта и его последствий.

Краткое описание препаратов

Основными препаратами, содержащими ЭМГПС, являются Мексидол, Мексикор, Мексиприм, Медомексин, Нейрокс. Согласно инструкции по применению Мексидола, этот препарат является антиоксидантом, оказывающим антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие [10]. При остром нарушении мозгового кровообращения рекомендуется его введение в/в капельно по 200-500 мг 2-4 р/сут первые 10-14 дней, затем в/м по 200-250 мг 2-3 р/сут 2 нед. Мексикор, Мексиприм, Медомексин и Нейрокс при остром инсульте их применяют в первые 2-4 дня в/в капельно по 200-300 мг 2-3 р/сут, затем в/м по 100 мг 3 р/сут. Продолжительность лечения составляет 10-14 дней.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств [6, 7] предлагает следующую схему использования препаратов, содержащих ЭМГПС, при остром инсульте: 200-300 мг/сут внутривенно капельно в течение 7-10 сут.

Общая характеристика исследований препаратов, содержащих ЭМГПС, при инсульте

Поиск материала проведен в поисковых медицинских ресурсах Medscape.com и PubMed.gov (запросы «mexidol stroke», «mexicor stroke», «mexiprim stroke»), в научной электронной библиотеке Elibrary.ru, а также на интернет-сайтах, поддерживаемых производителями препаратов (www.mexidol.ru, www.mexicor.ru, www.mexiprim.ru). Все опубликованные работы были проведены в России или республиках бывшего СССР. Среди всех исследований у больных с острым инсультом с препаратами, содержащими ЭМГПС, 4 были рандомизированными, из них одно – двойным слепым, плацебо-контролируемым.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

Единственным исследованием, дизайн которого позволял получить данные высокой степени убедительности, было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности ЭМГПС в остром периоде ишемического инсульта [11]. В него включались пациенты с ишемическим инсультом в первые сут после его начала, длительность лечения составила 14 дней, а длительность наблюдения – 21 день. Кроме оценки клинических показателей по шкалам NIH и Бартела, проводилось изучение ЭЭГ и лабораторных показателей антиоксидантной активности.

При анализе этой работы возникает несколько вопросов к ее организационной части: число включенных больных было небольшим ($n=51$), и в результате рандомизации число больных в группах, получавших исследуемый препарат и плацебо, отличалось более чем на 10% (24 и 27 человек, соответственно). Кроме того, в основной группе и группе плацебо отмечалось большое различие больных по возрасту (66 и 73 года, соответственно), и полу (46% и 70% женщин, соответственно). Невозможно оценить, насколько это различие могло повлиять на конечные результаты, так как статистический анализ между исходными клиническими данными в статье не приведен. Единственным оцененным различием между группами в 1-е сут инсульта (если эти данные можно считать исходными) было значение по шкале NIH среди пациентов, поступивших в первые 6 час от начала инсульта, которое было статистически значимо выше в группе исследуемого препарата. Но данные об исходном значении по шкале NIH у всех включенных больных в работе не приведены, поэтому сложно оценить, насколько различие между группами по этому показателю к 14-му дню болезни отражает «достоверное ускорение регресса неврологических нарушений».

Основной клинический результат работы – уменьшение клинического балла по шкале NIH среди больных, поступивших в первые 6 час развития инсульта. Хотя различие между группами по этому показателю к 14-му дню лечения было незначимым, уменьшение балла по шкале NIH в группе активного препарата было более значительным, чем в группе плацебо. При этом, обращает на себя явное несоответствие значений, приведенных в таблицах, и этих же показателей, отраженных в рисунках. Так, в одной из таблиц указано, что различие в среднем значении шкалы NIH между 1 и 14 днем в группах активного препарата и плацебо составляет 5,1 и 1,7, соответственно, а на рисунке с теми же данными – около 3 и 1 балла.

В исследовании не было выявлено значимых различий между группами по показателям летальности (не приведены числовые данные), но отмечено, что в основной группе к 21-му дню от инсульта был достоверно выше средний балл по шкале Бартела (не приведены исходные значения этого показателя). Таким образом, выводы об «эффективности» ЭМГПС в исследуемой группе больных можно считать недостаточно убедительными.

Оценивая двойное слепое рандомизированное сравнение ЭМГПС и плацебо, можно сказать, что недостатки его организации и представления результатов снижают достоверность данных, приведенных в этой работе, и во многом затрудняют их интерпретацию.

Другие исследования препаратов, содержащих ЭМГПС, при остром инсульте, обозначенные как рандомизированные

Исследование, в которое было включено 112 пациентов с ишемическим инсультом в 1-е сут от его начала, было обозначено, как рандомизированное [12], однако, в методической части указано, что больных «разделили на две группы» – не рандомизировали, а просто разделили. Группы эти, хотя и «были сопоставимы по возрасту и полу», также содержали отличающееся число больных: 59 человек в дополнении к основной терапии получали ЭМГПС и холина альфосцерат, а 53 – не получали. На 10-й день лечения смертность в основной и контрольной группах составила 27% и 42%, соответственно, а частота благоприятных исходов – 73% и 58%. Но из-за отсутствия сравнения полученных данных статистическими методами нельзя сделать заключение, насколько эти различия неслучайны, и насколько реально они являются проявлением действия изучаемого препарата. Поэтому заключение о том, что «применение комбинации Глиатилина и Мексидола значительно повышает эффективность терапии ОНМК» не имеет под собой веских оснований.

Более того, в статье есть указания на нарушение заведенного протокола. Больные должны были получать ЭМГПС в виде 4 мл 5% раствора, разведенного на 0,9% растворе хлорида натрия внутривенно, но описывая безопасность лечения, автор пишет, что «Мексидол в неразведенном виде... у 17% больных вызывал першение в горле, кашель». Однако, неразведенное введение препарата не было предусмотрено протоколом.

Эта работа, была, по-видимому, частью более масштабного исследования, проведенного по той же схеме (292 больных: основная группа – 157, контрольная – 135) [13]. И в этой работе нет ни одного сравнения с использованием статистических методов. То есть, судить о связи изучаемого препарата с каким-либо влиянием на клинические проявления течения инсульта невозможно. Также не ясно, почему в работе, которая проводилась, по-видимому, в одно время в одном учреждении, но на меньшей группе, летальность в основной и контрольной группах была 27% и 42%, а на большей группе – 11,4% и 19,5%, соответственно.

В еще одном исследовании с препаратом, содержащим ЭМГПС [14] изучались пациенты с ишемическим инсультом, рандомизированные к приему ЭМГПС ($n=40$) или в контрольную группу ($n=20$). Эта работа являлась суммированием двух исследований, проведенных в разное время, в каждое из которых были рандомизированы по 20 пациентов в основную группу и по 10 – в группу контроля [15, 16]. Однако не ясно, как были рандомизированы пациенты при объединении групп. Кроме того, рандомизированные группы по ходу исследования были изменены. Как отмечают авторы, по разным причинам из исследования были ис-

ключены 7 пациентов, которые «в соответствии с протоколом...были заменены другими». Методическая часть работы вызывает также вопрос в связи с указанием на то, что «в 1/3 случаев в первые сутки имела место дезориентированность в месте, времени и/или собственной личности». То есть, возможно, подписание информированного согласия у этих пациентов и включение их в исследование проводилось на 2-е сут (согласно критериям допускалось включение до 48 час от инсульта). Однако, при анализе всех исходных результатов указывается, что они получены в 1-е сут инсульта. Это показывает, что у части включенных больных процедуры исследования проводились до подписания информированного согласия.

Результаты исследования показали, что степень снижения тяжести инсульта по Американской шкале отмечалась как в группе контроля, так и в основной группе, но была более выраженной в последней. Схожие результаты получены в отношении изменений показателей когнитивного дефицита, а также в отношении динамики значений шкал Бартела и Рэнкина. В заключении авторы, хотя и делают вывод, что «показанием к назначению препарата должно стать наличие острого ишемического инсульта», отмечают, что «целесообразно продолжить детальные исследования эффективности Мексикора...».

Еще одно рандомизированное исследование также опубликовано в виде отчета на сайте www.mexicor.ru [17]. В него было включено 19 пациентов с ишемическим инсультом, рандомизированные для получения Мексикора ($n=12$) и Мексидола ($n=7$). Статистического сравнения исходных клинических и демографических характеристик в работе не представлено, но приведено сравнение по исходным неврологическим нарушениям. По результатам работы было выявлено уменьшение выраженности неврологических проявлений инсульта, но без достоверных различий между группами. Автор сделал следующее заключение: «Вопрос о том, в какой степени прием Мексикора (или Мексидола) способствует улучшению состояния у больных ишемическим инсультом, остается не ясным. Улучшение состояния больных ишемическим инсультом могло быть вызвано не только приемом Мексикора или Мексидола, но и естественным регрессом неврологических нарушений в остром периоде заболевания».

Нерандомизированные исследования ЭМГПС при остром инсульте

Первой работой в этой части обзора будет исследование Спасенникова Б.А. и соавт. (1990), по результатам которого Мексидол был запатентован для лечения острого инсульта. Материал этой работы изложен в виде описания изобретения к авторскому свидетельству [18]. Это исследование было открытым – 79

пациентов получали ЭМГПС, 52 – составили группу контроля. Несмотря на отсутствие сравнения исходных характеристик, в ходе лечения в основной группе (6-10 дней) выраженность неврологических симптомов (по шкале Мэтью) и значение индекса Бартела были достоверно меньше, чем в группе контроля. В работе нет статистического сравнения показателей летальности в группах, но авторы отмечают «уменьшение летальности» при введении изучаемого препарата.

В другом открытом исследовании, также не дающим возможность оценить его результаты из-за отсутствия статистических сравнений [19], участвовали 80 больных с ишемическим инсультом, 50 из которых получали ЭМГПС, а 30 составили группу сравнения. Динамика уменьшения проявлений инсульта оценивалась по шкалам NIH и Рэнкина. Отсутствие статистических сравнений не помешало авторам не только говорить о «позитивной динамике» у больных в основной группе, но и утверждать, что «результаты проведенного исследования с позиций доказательной медицины позволяют рекомендовать отечественный синтетический антиоксидант Мексидол...в комплексном лечении ишемического инсульта».

В работе, содержащей эти же материалы, опубликованной спустя 2 года под другим названием [20], уже было представлено статистическое сравнение: к 11-му дню лечения в основной группе значение шкалы Рэнкина снизилось с 3,9 до 2,16, а в контрольной – с 4,0 до 2,5 ($p<0,05$). Однако, в работе не описаны методы статистического анализа, и было не ясно, если это « $p<0,05$ » относится к различию между группами к 11 дню, было ли само снижение среднего балла шкалы статистически значимым, или нет. Кроме того, утверждение, что «удельный вес больных, которые по окончании курса лечения имели независимую двигательную активность, в основной группе в сравнении с контрольной был выше» оказалось также лишено не только статистического различия, но и цифрового выражения.

В еще одно исследование [21] также включались пациенты с ишемическим инсультом ($n=200$) – 120 из них в дополнение к основной терапии получали ЭМГПС, а 80 – не получали. В этой работе критерии эффективности лечения оценивались по собственной авторской шкале, описания которой не было, а ссылки на источник не приведены. Клинические результаты показывают, что к 21-м сут болезни достоверно уменьшалось число баллов по шкале Федина (автор исследования) по сравнению с «фоновым исследованием» как в основной группе, так и в контрольной.

Очень удивляет, что в другой работе этих же авторов, выполненной на другом числе больных ($n=293$) [22], некоторые приведенные результаты абсолютно, до десятых долей совпадают с результатами в предыдущей работе.

Из оцененных исследований два были выполнены в Украине. В одно из них, также открытое и нерандомизированное [23], было включено 39 больных с острым инсультом и после перенесенного инсульта, получавших ЭМГПС, и 52 больных, составивших группу контроля, которым изучаемый препарат не назначался «по многим причинам, в том числе и материальным». Сами авторы отмечают, что «данная группа не была полностью репрезентативной». Полученные результаты описаны преимущественно общими словами, например, что «у всех пациентов было отмечено улучшение состояния», и не приведен статистический анализ. При этом авторы делают вывод, что «анализ свидетельствует о значительно выраженной положительной динамике инсульта у лиц, которым в комплексном лечении был применен Мексидол, что позволяет вполне аргументировано высказать мнение о целесообразности использования Мексидола при инсульте».

В другой работе [24] авторы разделили 78 больных в острейшем периоде острого ишемического инсульта на 2 группы: 43 больных в дополнение к основному лечению получали ЭМГПС, а 35 – не получали. При этом исследуемая группа была выбрана из более крупной группы больных с ишемическим и геморрагическим инсультом, предварительно разделенных для получения или неполучения ЭМГПС (64 и 52 больных, соответственно), и сопоставимых по полу, возрасту и тяжести инсульта. О сопоставимости изучаемых групп в статье не говорится. Для оценки клинической эффективности применяли шкалу Глазго и Скандинавскую шкалу инсультов. Различия между группами также не было сравнено статистическими методами, поэтому оценить клиническую значимость изучаемого препарата оказалось невозможно. В первую очередь, это касается показателя летальности: 14,06% в основной группе и 21,2% в контрольной группе. Вызывает вопросы сама цифра 14,06%. Если в группе из 43 больных умерли 6 человек, то летальность – 13,95%, если 7 – то 16,27%. Остается непонятно, почему в статье приведена цифра 14,06%. Оказалось, что эта цифра – показатель летальности среди больных со всеми инсультами – ишемическими и геморрагическими. В этой группе из 64 больных умерло 9 человек, что как раз и составляет 14,06%. Таким образом, результаты этой работы также остаются неясными для интерпретации.

Не было статистической обработки результатов еще в одной работе, посвященной изучению ЭМГПС [25].

Наиболее поздняя работа, изучающая ЭМГПС при остром инсульте, опубликована в 2012 г [26]. В ней 116 больных с тромболитической терапией (ТЛТ) по поводу ишемического инсульта, были разделены на группы: открыто получавших ЭМГПС (n=46) и контрольную (n=70). В качестве критериев оценки использовались шкала NIH и индекс Бартел. В работе не приведено

сравнение исходных клинических показателей между группами, а также почти нет статистических сравнений, которые используются один раз: «в основной группе число пациентов с увеличением двигательной активности возросло в 2 раза ($p<0,05$), в контрольной группе – в 1,6 раз». Изложение результатов косвенно указывает на схожую эффективность лечения в группах сравнения: «уже к 10-му дню терапии в основной группе больных на 36% снизилась балльная оценка дефицита, в группе контроля также наблюдалась отчетливая положительная тенденция»; или «полное восстановление неврологических функций к 21-му дню – «малый» инсульт был у 7 (15%) пациентов в основной группе и у 8 (11%) в контрольной». Представленное число осложнений также не было оценено статистическими методами, за исключением показателя геморрагической трансформации инсульта, который не различался между группами. При этом авторы делают вывод, что «применение Мексидола при ТЛТ...позволяет уменьшить размеры ишемического очага, увеличить длительность периода терапевтического окна, уменьшить число соматических осложнений».

Нерандомизированные исследования других препаратов, содержащих ЭМГПС, при остром инсульте

В исследовании, где оценивалась эффективность разных дозировок ЭМГПС в остром периоде ишемического инсульта, было включено 120 пациентов [27]. Они были разделены на 3 группы (40 человек в каждой): группа А – ЭМГПС в стандартной дозе; группа Б – ЭМГПС в удвоенной дозе; группа С – группа контроля. В качестве критериев эффективности оценивались различные специальные шкалы неврологических изменений. В работе не представлено сравнение исходных демографических и анамнестических показателей. К 15-му дню наблюдения во всех группах произошло достоверное снижение значения шкал NIHSS, шкалы Оргогозо, а также улучшение по результатам теста «10 слов». Не проводилось статистическое сравнение между группами по результатам теста «Рисование часов», по данным опросника Гамильтона. Значению теста MMSE к 15-му дню достоверно увеличилось в основных группах, но не в группе контроля. Результаты работы показывают, что для всех групп было выявлено достоверное увеличение значения шкалы Рэнкина и индекса Бартела. При этом на рисунке, иллюстрирующем динамику значений индекса Бартела, его значение между группами в 1-й день инсульта достоверно различалось.

Две другие статьи этой группы авторов [28, 29], по всей видимости, представляют результаты этого же исследования этих же пациентов. В них сравниваются только пациенты, получавшие стандартную дозу ЭМГПС и группа контроля. На то, что эти работы выполнены именно на этих пациентах, указывает совпадение по-

лученных результатов. Однако, значения шкалы MMSE через 15 дней в группах ЭМГПС и контроля в этих работах не совпадают: в одной 27,8 и 24,6, соответственно, а в другой – 27,2 и 24,3, соответственно.

Эффективность ЭМГПС у пациентов с нефатальным ишемическим инсультом также изучалась в небольшом нерандомизированном открытом исследовании (n=30; по 10 пациентов в группах, получавших ЭМГПС, метилэтилпиридинол и группе контроля) [30]. В качестве критериев эффективности оценивалось значение шкал психического статуса, лобной дисфункции, а также шкалы MMSE до начала лечения и через 14 дней. Численно значение всех трех шкал после лечения оказалось наивысшим в группе пациентов, получавших ЭМГПС, но статистического сравнения показателей нет. Отмечено, что «число больных с улучшением когнитивных функций после лечения» в группе ЭМГПС достоверно было на 25% выше, чем в группе контроля. Число пациентов с улучшением не приводится, но учитывая, что в каждой подгруппе было по 10 пациентов, можно предположить, что улучшение отмечено у 8 пациентов в группе ЭМГПС и 6 пациентов в группе контроля. Ясно, что малая выборка в этом исследовании снижает ценность полученных результатов.

Дозировка препарата

При анализе исследований, в которых препараты, содержащие ЭМГПС, изучались у больных с острым инсультом [11-30], обращает на себя внимание различие в дозировках и схемах применения препаратов (табл. 1). Ни в одном исследовании изучаемые препараты ЭМГПС не вводились так, как это требуется по инструкции к препарату [31]. Только в одном исследовании [17] ЭМГПС вводился по схеме, приведенной

в Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств [7].

Закключение

Настоящий анализ посвящен изучению материалов об эффективности препаратов, содержащих ЭМГПС, у пациентов с острым инсультом. Основной целью была оценка качества доказательной базы для использования этих препаратов. Результаты анализа показали, что из всех исследований лишь одно по дизайну было организовано как двойное слепое плацебо-контролируемое (табл. 2). Практически во всех работах в качестве критериев эффективности препаратов, содержащих ЭМГПС, использовались «мягкие» конечные точки в виде изменения комплексных показателей восстановления неврологического дефицита. Данные о госпитальной летальности пациентов с инсультом приведены только в одной работе [12], но без указания о статистическом различии показателя. При этом представленный уровень летальности близок к тому, который получен у пациентов с инсультом в нескольких российских наблюдательных исследованиях – 27-32% [32].

Несмотря на широкую распространенность инсульта в России, и кажущуюся возможность изучить эффективность препаратов на больших когортах пациентов, во все изученные исследования было включено не очень много человек. Во всех работах, кроме одной, исследуемый препарат получали менее 100 больных.

Изучение представленных работ выявило в них целый ряд недостатков, относящихся к методической части. Так во многих работах не представлен статистический анализ результатов, в других были явные дефекты этого анализа. Несмотря на то, что некоторые исследования были организованы как рандомизирован-

Таблица 1. Схемы использования препаратов, содержащих ЭМГПС, в различных исследованиях у больных с острым инсультом

Автор	В/в	Дни	В/м	Дни	Внутрь	Дни
Скворцова В.И. [11]	300 мг	3	100 мг 3 р/сут	4-14	-	-
Серегин В.И. [12]	200 мг 2 р/сут	10	-	-	-	-
Серегин В.И. [13]	200 мг 2 р/сут	10-15	-	-	125 мг 3 р/сут	16-30
Луцкий М.А. [19]	300 мг 2 р/сут 100 мг 2 р/сут	5 6-8	100 мг/сут	9-10	-	-
Федин А.И. [21],	300 мг 100 мг	10 11-21	-	-	-	-
Евсеев В.Н. [22]	250 мг	10	-	-	125 мг 3 р/сут	11-21
Шевченко Л.А. [23]	200-600 мг	14-18	100-200 мг*	-	250-500 мг*	-
Островская Т.В. [24]	200 мг	7	100 мг 3 р/сут	8-14	-	-
Кандыба Д.В. [25]	-	-	200 мг*	10	*	-
Чефранова Ж.Ю. [26]	500 мг	21	-	-	-	-
Михин В.П. [14]	100 мг 2 р/сут	7	200 мг	7	100 мг 3 р/сут	7
Парфенов В.А. [17]	100 мг 2 р/сут	7	200 мг	7	100 мг 3 р/сут	7
*у части больных						

Таблица 2. Сводная таблица исследований, в которых изучалась эффективность препаратов, содержащих ЭМГПС, у пациентов с острым инсультом

№	Автор	Дизайн	Число больных	Конечные точки	Результаты	Примечания
1	Скворцова В.И. и соавт. [11]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	51 (24 – ЭМГПС; 27 – плацебо)	Изменение значения шкалы NIH на 14-е сут и шкалы Бартела на 21-е сут	В основной группе к 14-му дню достоверно больше уменьшение шкалы NIH, у больных с инсультом в первые 6 ч – значение шкалы NIH в основной и контрольной группах различались недостоверно, значение шкалы Бартел – достоверно выше в основной группе	Не приведены данные о сравнении абсолютного значения шкалы NIH у всех пациентов к 14-му дню, нет данных о сравнении исходного значения шкал, а также другие сравнительные характеристики групп (кроме возраста)
2	Серегин В.И. и соавт. [12]	Рандомизированное, открытое	11 (59 – ЭМГПС + холина альфосцерат; 53 – контроль)	Госпитальная летальность	Госпитальная летальность: в основной группе – 27%, в группе контроля – 42%	Процедура рандомизации описана как «больных разделили на две группы»; нет данных о статистическом сравнении результатов
3	Серегин В.И. и соавт. [13]	Рандомизированное, открытое	292 (157 – ЭМГПС + холина альфосцерат; 135 – контроль)	Госпитальная летальность	Госпитальная летальность в основной группе – 11,4%, в группе контроля – 19,5%	Нет статистического сравнения исходных характеристик и результатов
4	Михин В.П. и соавт. [14]	Рандомизированное, открытое	40 (20 – ЭМГПС; 20 – контроль)	Изменение значения шкал Бартел, Рэнкина, Американской шкалы на 21-й день; оценка когнитивных функций	Достоверное снижение значения Американской шкалы, шкал Рэнкина и Бартел, и в основной группе, и в группе контроля; более выражено в основной группе	Исключение пациентов из рандомизированных групп после рандомизации. Нет статистического сравнения при оценке когнитивных функций
5	Парфенов В.А. [17]	Рандомизированное, открытое	19 (12 – Мексикор; 7 – Мексидол)	Изменение значения шкал Бартел, Рэнкина, Американской шкалы на 21-й день; оценка когнитивных функций	Не выявлено достоверных изменений между группами сравнения по изучаемым показателям	Нет статистического сравнения исходных характеристик
6	Спасенников Б.А. и соавт. [18]	Нерандомизированное, открытое	131 (79 – Мексидол; 52 – контроль)	Госпитальная летальность изменение неврологических симптомов по шкале Мэтью; значение шкалы Бартел	Госпитальная летальность в основной группе 31,5%, в группе контроля – 52,5%. Достоверно большее значение шкалы Мэтью и достоверно меньшее значение шкалы Бартел в основной группе	Нет статистического сравнения исходных показателей и показателей летальности
7	Луцкий М.А. и соавт. [19]	Нерандомизированное, открытое	80 (50 – ЭМГПС; 30 – контроль)	Изменение значений шкал NIH и Рэнкин на 11-й день	Уменьшение значения шкал в основной группе и контрольной группе	Нет статистического сравнения результатов
8	Луцкий М.А. [20]	Нерандомизированное, открытое	80 (50 – ЭМГПС; 30 – контроль)	Изменение значений шкал NIH и Рэнкин на 11-й день	Уменьшение значения шкал в основной и контрольной группах	Неоднозначность в интерпретации данных
9	Федин А.И. и соавт. [21]	Нерандомизированное, открытое	200 (120 – ЭМГПС; 80 – контроль)	Изменение значения шкалы Федина к 21-му дню	Достоверное снижение значения шкалы Федина в основной и контрольной группах	Абсолютное совпадение представленных значений с данными исследования Федина А.И. и соавт. [21]
10	Евсеев В.Н. и соавт. [22]	Нерандомизированное, открытое	293 (164 – ЭМГПС; 129 – контроль)	Изменение значения шкалы Федина к 21-му дню	Достоверное снижение значения шкалы Федина в основной и контрольной группах	Абсолютное совпадение представленных значений с данными исследования Федина А.И. и соавт. [21]
11	Шевченко Л.А. и соавт. [23]	Нерандомизированное, открытое	91 (39 – ЭМГПС; 52 – контроль)	Общая оценка состояния	Улучшение состояния	Нет статистического анализа сравнения. Результаты описаны общими словами.
12	Островская Т.В. и соавт. [24]	Нерандомизированное, открытое	78 (43 – ЭМГПС; 35 – контроль)	Госпитальная летальность. Изменение значения Скандинавской шкалы инсультов	Летальность в основной группе 14,06%, в группе плацебо – 21,2%. Уменьшение неврологического дефицита в основной и контрольной группах	Нет статистического сравнения полученных результатов. Неоднозначность представленных результатов.
13	Чефранова Ж.Ю. и соавт. [26]	Нерандомизированное, открытое	116 (46 – ЭМГПС; 70 – контроль)	Изменение значения шкалы NIH и шкалы Бартела к 10-му и 21-му дню	Уменьшение значения шкал NIH и Бартел в основной и контрольной группах	Нет статистического сравнения исходных характеристик
14	Фирсов А.А. и соавт. [27]	Нерандомизированное, открытое	120 (40 – стандартная доза ЭМГПС; 40 – двойная доза ЭМГПС; 40 – контроль)	Изменение значения шкалы NIH и других шкал и индексов, характеризующих восстановление неврологических функций на 8-й и 15-й день	Достоверное уменьшение к 15-му дню значений шкалы NIH, достоверное увеличение значений шкал Бартел и Рэнкин во всех группах. Достоверное увеличение показателей теста MMSE в основных группах, но не в контроле.	Не для всех показателей представлены данные статистической обработки. Имелись остротные различия в исходном значении шкалы Бартел.
15	Сидорова С.А. и соавт. [30]	Нерандомизированное, открытое	30 (10 – ЭМГПС; 10 – метилэтилпиридинол; 10 – контроль)	Изменение значения шкал психического статуса, лобной дисфункции, шкалы MMSE к 14-му дню	Наибольшее значение изучаемых шкал в группе ЭМГПС	Нет статистического сравнения полученных результатов

ные, только в одном из них описана процедура рандомизации. В большинстве работ не было представлено сравнение исходных характеристик, которое могло бы подтвердить равномерность проведенной рандомизации и исходную сопоставимость групп. В одной работе рандомизированные пациенты, исключенные из исследования, были заменены другими, что противоречит логике рандомизированного исследования.

Совершенно неожиданным оказался тот факт, что практически во всех исследованиях у пациентов с инсультом использовались различные схемы введения препаратов, содержащих ЭМГПС (табл. 1). При этом в большинстве работ применялись схемы, не описанные ни в инструкциях к препаратам, ни в Федеральном руководстве.

Не было ни одного исследования, которое бы продемонстрировало, что использование препаратов, содержащих ЭМГПС, влияет на клинические исходы заболевания, и прежде всего, на летальность. Во всех исследованиях, где оценивалась летальность, она либо не различалась у пациентов принимавших или не принимавших изучаемые препараты, либо выявленные различия не были оценены с использованием статистических методов.

Таким образом, проведенный анализ показал, что достаточно убедительного обоснования использования препаратов, содержащих ЭМГПС, в клинической практике не существует. Большинство работ отличались малыми объемами выборок, либо неудовлетворительной характеристикой участников и методов их лечения, либо дефектами методологии, либо недостаточной обоснованностью сделанных заключений (либо и тем, и другим, и третьим).

Наиболее простое объяснение отсутствия упоминания препаратов ЭМГПС в международных руководствах по

лечению инсульта – малое знакомство иностранных экспертов с материалами, опубликованными на русском языке. Хотя очень маловероятно, что знакомство с материалами клинического изучения ЭМГПС привело бы к появлению в авторитетных руководствах какой-нибудь определенной рекомендации в отношении применения ЭМГПС. Согласно представленному здесь анализу, причина этого существенно отличается от той, по которой отсутствуют рекомендации применять другие препараты с ноотропными и нейропротекторными свойствами.

Во вступлении было отмечено, что такие рекомендации отсутствуют, так как эффективность нейропротекторов не подтверждена в проведенных качественных клинических испытаниях. По механизму действия очевидно, что к ЭМГПС ближе всего антиоксидант NXY-059, изученный в испытании SAINT-II [9]. С многочисленными оговорками можно хотя бы частично распространить его результаты (если их рассматривать как результаты испытания сильного антиоксиданта вообще) на ЭМГПС. Определенная рекомендация в отношении использования ЭМГПС может быть дана только после выполнения крупных рандомизированных клинических испытаний со строгими критериями включения, желательно с «твердыми» клиническими или объективно количественно характеризруемыми «суррогатными» конечными точками, и на фоне современного общепринятого лечения. Подробно принципы планирования испытаний нейропротекторов при остром ишемическом инсульте в современных условиях были недавно изложены М. Tymianski [33].

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. *Stroke* 2007; 38: 1655-711.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870-947.
- Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(5): 457-507.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45. Published online May 1, 2014.
- Standard of care for patients with stroke. Available at: roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1192526325.43811-17602.doc. Accessed by 31.05.2014. Russian (Стандарт медицинской помощи больным с инсультом. Доступно на: roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1192526325.43811-17602.doc. Проверено 31.05.2014);
- Federal guidelines on the use of medicines. XIIIth release. Moscow: ECHO; 2012: 303. Russian (Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. XIII выпуск. М.: ЭХО; 2012: 303);
- Federal guidelines on the use of medicines. XVth release. Moscow: ECHO; 2014: 316. Russian (Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. XV выпуск. М.: ЭХО; 2014: 316);
- A list of vital and essential drugs in 2012. Available on http://www.rg.ru/pril/56/00/49/2199-r_perechen.pdf. Confirmed for 2014 <http://pravo.gov.ru:8080/page.aspx?81002>. Accessed by 12.06.2014. Russian (Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год. Доступно на: http://www.rg.ru/pril/56/00/49/2199-r_perechen.pdf. Подтвержден на 2014 год <http://pravo.gov.ru:8080/page.aspx?81002>. Проверено 12.06.2014).
- Shuaib A, Lees K.R., M.D., Lyden P. et al. for the SAINT III Trial Investigators. NXY-059 for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2007; 357: 562-71.
- Handbook Vidal. Drugs in Russia. Moscow: AstraFarmServis; 2011: B-855. Russian (Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: АстраФармСервис; 2011: Б-855).
- Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Daffodilis YR, et al. Randomized, double blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety mexidol in complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Insult* 2006; 18: 48-54. Russian (Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.И. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Инсульт* 2006; 18: 48-54);
- Seregin VI. Application gliatilin and mexidol intensive therapy of severe acute ischemic stroke. *Farmateka* 2006; (5): 56-8. Russian (Серегин В.И. Применение глиатилина и мексидола в интенсивной терапии тяжелого острого ишемического инсульта. *Фарматека* 2006; (5): 56-8);
- Seregin VI. Experience of using the native preparation "Mexidol" in patients with acute stroke. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2006; suppl 1: 78-81. Russian (Серегин В.И. Опыт применения отечественного препарата «Мексидол» у больных с острым инсультом. *Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины* 2006; прил. 1: 78-81);
- Mikhlin VP, Laskov VB, Sidorov SA, et al. Report №3 (combined) on the results of clinical studies of the effectiveness and safety of the drug Mexicor (Mexicorum) in patients with acute and chronic forms of cerebral vascular insufficiency (expansion of indications for use in neurology). Available at: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_6.pdf. Accessed by 31.05.2014. Russian (Михлин В.П., Ласков В.Б., Сидоров С.А. и др. Отчет № 3 (объединенный) о результатах клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Мексикор (Mexicorum) у больных при острых и хронических формах сосудистой мозговой недостаточности (расширение показаний для применения в неврологии). Доступно на: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_6.pdf. Проверено 31.05.2014);
- Mihlin VP, Laskov VB, Sidorov SA, et al. Report on the results of clinical studies of the effectiveness and safety of the drug Mexicor (Mexicorum) in patients with acute and chronic forms of cerebral vascular insufficiency (expansion of indications for use in neurology). Available at: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_4.pdf. Accessed by 31.05.2014. Russian (Михлин В.П., Ласков В.Б., Сидоров С.А. и др. Отчет о результатах клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Мексикор (Mexicorum) у больных при острых и хронических формах сосудистой мозговой недостаточности (расширение показаний для применения в неврологии). Доступно на: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_4.pdf. Проверено 31.05.2014);
- Mihlin VP, Laskov VB, Sidorov SA, et al. Report № 2 on the results of clinical studies of the effectiveness and safety of the drug Mexicor (Mexicorum) in patients with acute and chronic forms of cerebral vascular insufficiency (expansion of indications for use in neurology). Available at: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_5.pdf. Accessed by 31.05.2014. Russian (Михлин В.П., Ласков В.Б., Сидоров С.А. и др. Отчет № 2 о результатах клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Мексикор (Mexicorum) у больных при острых и хронических формах сосудистой мозговой недостаточности (расширение показаний для применения в неврологии). Доступно на: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_5.pdf. Проверено 31.05.2014);
- Parfenov VA. Report the clinical efficacy and safety of the drug Mexicor in ischemic stroke. Available at: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_3.pdf. Accessed by 31.05.2014. Russian (Парфенов В.А. Отчет клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Мексикор при ишемическом инсульте. Доступно на: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_3.pdf. Проверено 31.05.2014);
- The method of treating ischemic cerebral stroke in the acute period (SU Patent 1,600,775). Available at: <http://www.findpatent.ru/patent/160/1600775.html>. Accessed by 31.05.2014. Russian (Способ лечения ишемического церебрального инсульта в остром периоде (Патент SU 1600775). Доступно на: <http://www.findpatent.ru/patent/160/1600775.html>. Проверено 31.05.2014);
- Lutsik MA, Nazarenko EA, Razinkin KA. Application of domestic anti-oxidant - Mexidol drug in treatment of ischemic stroke. *Russian Journal of Medicine* 2008; 12 (16): 3-6. Russian (Луцкий М.А., Назаренко Е.А., Разинкин К.А. Применение отечественного антиоксиданта – препарата Мексидол в комплексном лечении ишемического инсульта. *Русский Медицинский Журнал* 2008; 12 (16): 3-6);
- Lutsik MA. Analysis of the effectiveness mexidol in complex treatment of patients with ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry* 2010; 4 (2): 57-9. Russian (Луцкий М.А. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. *Журнал Неврологии и Психиатрии* 2010; 4 (2): 57-9);
- Fedin AI, Evseev VN, Kuznetsov OR, Rumyantseva SA. Antioxidant therapy for ischemic stroke. *Clinico-electrophysiological correlation. Russian Journal of Medicine* 2009; 5 (17): 2-4. Russian (Федин А.И., Евсеев В.Н., Кузнецов О.Р., Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия ишемического инсульта. Клинико-электрофизиологические корреляции. *Русский Медицинский Журнал* 2009; 5 (17): 2-4);
- Evseev VN, Rumyantseva SA, Silina OP, et al. Cerebral ischemia and its correction antioxidants. *Russian Journal of Medicine* 2011; 19 (5): 325-9. Russian (Евсеев В.Н., Румянцева С.А., Силина О.П., и др. Церебральная ишемия и ее коррекция антиоксидантами. *Русский Медицинский Журнал* 2011; 19 (5): 325-9);
- Shevchenko LA, Krivocheev RV, Evdokimov VA. On the therapeutic efficacy mexidol in complex treatment of patients suffering from stroke. *International Journal of Neurology* 2006; 2 (6). Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2570>. Accessed by 31.05.2014. Ukrainian (Шевченко Л.А., Кривошеев Р.В., Евдокимов В.А. К вопросу о терапевтической эффективности мексидола в комплексном лечении больных, страдающих мозговыми инсультами. *Международный Неврологический Журнал* 2006; 2 (6). Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2570>. Проверено 31.05.2014);
- Ostrovskaya TV, Chernii VI, Gorodnik IA, et al. Study of mexidol influence on the functional state of the CNS in patients with ischemic stroke. *International Journal of Neurological*, 2005; 4 (4). Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/2665. Accessed by 31.05.2014. Ukrainian (Островская Т.В., Черный В.И., Городник И.А. и соавт. Исследование влияния мексидола на функциональное состояние ЦНС у больных ишемическим инсультом. *Международный неврологический журнал*, 2005; 4 (4). Доступно на: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/2665. Проверено 31.05.2014);
- Kandiba DV, Zhulev NM, Sokurenko GY, et al. Application of mexidol in complex conservative and angiographic treatment of ischemic cerebrovascular extracranial origin. *Farmateka* 2006; (7): 120-5. Russian (Кандыба Д.В., Жулев Н.М., Сокуренок Г.Ю. и др. Применение мексидола в комплексном консервативном и ангиохирургическом лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения экстракраниального генеза. *Фарматека* 2006; (7): 120-5);
- Chefranova ZH, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Evaluating the effectiveness of mexidol in combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry* 2012; 112 (4): 49-52. Russian (Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. *Журнал Неврологии и Психиатрии* 2012; 112 (4): 49-52);
- Firsov AA, Pyataev NA, Davidkin VI, et al. Report on the results of clinical research "Clinical comparative study of the efficacy and safety of two doses of the drug Mexicor in patients with acute ischemic stroke." Available at: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2011_1.pdf. Accessed by 31.05.2014. Russian (Фирсов А.А., Пятаев Н.А., Давыдкин В.И. и соавт. Отчет о результатах клинического исследования "Клиническое сравнительное исследование эффективности и безопасности двух дозировок препарата Мексикор у больных в остром периоде ишемического инсульта". Доступно на: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2011_1.pdf. Проверено 31.05.2014);
- Firsov AA, Smirnov MV, Usanova TA. Metabolic cytoprotective therapy in acute ischemic stroke. *Polyclinic* 2011; (1): 7-9. Russian (Фирсов А.А., Смирнов М.В., Усанова Т.А. Метаболическая цитопротекторная терапия в острый период ишемического инсульта. *Поликлиника* 2011; (1): 7-9);
- Firsov AA, Smirnov MV, Usanova TA, Pyataev NA. Cognitive dysfunction in acute ischemic stroke and efficacy of cytoprotective therapy. *Medical Almanac* 2011; 1 (14): 84-6. Russian (Фирсов А.А., Смирнов М.В., Усанова Т.А., Пятаев Н.А. Когнитивная дисфункция в остром периоде ишемического инсульта и эффективность цитопротекторной терапии. *Медицинский Альманах* 2011; 1 (14): 84-6);
- Sidorova SA, Karachevchev VI, Manukhina EV et al. Effectiveness of antioxidant therapy in patients with acute ischemic stroke. Success of modern natural science, 2007; 4 (6): 102-3. Russian (Сидорова С.А., Карачевчев В.И., Манухина Е.В. и соавт. Эффективность антиоксидантной терапии у больных с острым ишемическим инсультом. *Успехи Современного Естествознания* 2007; 4 (6): 102-3);
- Drug Usage Mexidol®. Available at: http://www.mexidol.ru/files/instruction_rastvir_nov.pdf. Accessed by 31.05.2014. Russian (Инструкция по применению препарата Мексидол®. Доступно на: http://www.mexidol.ru/files/instruction_rastvir_nov.pdf. Проверено 31.05.2014);
- Suslina ZA, Varakin YY, Vereshchagin NV. Clinical and epidemiological research - a promising direction of studying cerebral pathology (first post). *Annals of Neurology* 2009; (3): 4-11. Russian (Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения церебральной патологии (сообщение первое). *Анналы Неврологии* 2009; (3): 4-11).
- Tymianski M. Novel Approaches to Neuroprotection Trials in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2013; 44: 2942-2950.

Поступила: 28.05.2014

Принята в печать: 30.05.2014

К ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА ЕВГЕНИЯ ВЛАДИМИРОВИЧА ШЛЯХТО

29 июня 2014 года исполнилось 60 лет Евгению Владимировичу Шляхто, академику РАН, заслуженному деятелю науки РФ, директору Федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова Минздрава РФ, президенту Российского кардиологического общества.

Евгений Владимирович родился в 1954 г. в городе Погар Брянской области. Свой самостоятельный жизненный путь будущий одаренный врач, признанный ученый и блестящий организатор начал с поступления в 1-й Ленинградский Медицинский институт имени академика И.П.Павлова. После окончания института в 1977 г. он принял предложение заведующего кафедрой факультетской терапии Владимира Андреевича Алмазова остаться на кафедре в качестве клинического ординатора. В течение всего своего профессионального пути Евгений Владимирович не расставался с родной кафедрой, работая на ней в качестве врача-реаниматолога (1980 г.), ассистента (1984 г.), доцента (1991 г.), профессора (1991 г.) и, наконец, заведующего (1997 г.) В должности заведующего кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф.Ланга Первого Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова Евгений Владимирович работает и поныне, продолжая традиции, заложенные своими предшественниками: талантливым учеником С.П.Боткина Михаилом Матвеевичем Волковым и его последователями – Георгием Федоровичем Лангом, Татьяной Сергеевной Истмановой, Владимиром Андреевичем Алмазовым. Сегодня кафедра представляет собой крупное учебное, научное и лечебно-диагностическое подразделение университета. Клиника кафедры получила развитие как многопрофильное лечебное учреждение, включающее терапевтическое, кардиологическое, эндокринное и гематологическое отделения, отделение интенсивной терапии. На базе кафедры созданы и успешно работают Институт сердечно-сосудистых заболеваний, директором которого также является Евгений Владимирович Шляхто, а также Центр эндокринологии, объединившие профильные научные, учебные и лечебно-диагностические подразделения университета.

В 1980 г. по инициативе Владимира Андреевича Алмазова в Ленинграде был основан НИИ кардиологии Минздрава РФ. Необходимость его организации возникла еще в 70-е годы в связи с ростом заболеваемости, инвалидности и смертности населения от болезней системы кровообращения. Для решения проблемы сердечно-сосудистых заболеваний по инициативе академика Е. И. Чазова в СССР была создана специализированная кардиологическая служба. В 1977 г. в соответствии с Постановлением Совета Министров СССР вслед за первым институтом кардиологии в Москве стали создаваться республиканские НИИ кардиологии, в том числе и Институт кардиологии РСФСР в Ленинграде. После смерти В. И. Алмазова в 2001 г. директо-



ром института был назначен Евгений Владимирович Шляхто, а в следующем году учреждению было присвоено имя его основателя.

Новый этап в судьбе института ознаменовался включением его, как объекта строительства, в перечень поручений Президента Российской Федерации В. В. Путина по подготовке к 300-летию основания Санкт-Петербурга. В конце 2001 г. строительство, начатое еще в 1998 г. и остановленное из-за недостатка финансирования, было возобновлено. Торжественное открытие нового клинко-поликлинического комплекса состоялось 1 сентября 2006 г. с введением в строй поликлиники, рассчитанной на 360 посещений в сутки, и крупнейшей в Санкт-Петербурге станции переливания крови и ее компонентов (до 6000 л в год). В связи с необходимостью развития дополнительных научно-исследовательских направлений и расширением научных и технических возможностей в 2006 г. институт был переименован в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения России.

В 2008 г. началось строительство Федерального специализированного перинатального центра в составе ФГБУ «ФЦСКЭ им В.А.Алмазова», и уже 1 ноября 2010 г. он начал прием пациенток. 25 мая 2009 г. в новом операционном блоке клинко-поликлинического комплекса выполнены первые кардиохирургические вмешательства. С 2010 г. по инициативе и при научно-методическом руководстве

Е.В. Шляхто в Центре Алмазова успешно проводятся операции по пересадке сердца. С декабря 2013 г. медицинский центр получил новое название – ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава РФ.

Сегодня Центр Алмазова – одно из ведущих научно-лечебных учреждений страны, осуществляющее фундаментальные и прикладные исследования в области кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, гематологии, ревматологии, эндокринологии, педиатрии, молекулярной биологии и генетики, клеточных, информационных и нанотехнологий; оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи населению; подготовку научных, врачебных кадров в рамках создания современной системы непрерывного последипломного медицинского образования.

На базе ФМИЦ им. В.А.Алмазова создается научно-образовательный медицинский кластер, концепция которого была одобрена решением Научного совета Минздрава России под председательством Министра здравоохранения РФ В.И.Скворцовой 11 февраля 2014 г. Научно-образовательный кластер создается в целях формирования базы для инновационного развития медицинской науки и здравоохранения, обеспечения опережающего научно-технологического развития, подготовки кадров и ускоренного внедрения в практику здравоохранения научных разработок, проведения полного трансляционного цикла научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, включая создание препаратов и промышленных образцов техники по приоритетным направлениям развития науки и техники.

Евгений Владимирович Шляхто является признанным научным авторитетом, внесшим крупный вклад в развитие науки, подготовку научно-педагогических кадров. Им создана известная в России и за рубежом научная школа, отличительными чертами которой является междисциплинарный подход к комплексному решению актуальных научно-практических проблем современной медицины. Учениками Е.В. Шляхто, под его непосредственным руководством и при научном консультировании защищено 20 докторских и 56 кандидатских диссертаций.

Результаты многолетних исследований Е.В. Шляхто в области диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний обобщены более чем в 700 публикациях, 16 изобретениях и 2 открытиях, в монографиях, таких как: «Пограничная артериальная гипертензия» (1992), «Почки и артериальная гипертензия» (1999), «Метаболический сердечно-сосудистый синдром» (1999), «Гипертоническая болезнь» (2001), «Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия» (2008), «Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии» (2009), «Барорецепторный рефлекс и долговременная регуляция артериального давления» (2011), и учебниках для ВУЗов: «Болезни органов кровообращения» (1997), «Эндокринология» (2005, 2-е издание – 2007), «Внутренние болезни» (2000, 2008), «Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты» (2013). По инициативе и под редакцией Е.В. Шляхто осуществлено издание с переводом на русский язык Европейского руководства по сердечно-сосудистым заболеваниям (2010).

Новое направление работы Е.В. Шляхто – исследования в области нанотехнологий и наноматериалов, направленные на создание медицинских технологий «прорывно-

го характера», имеющих фундаментальное значение для научного обеспечения высокотехнологичной помощи больным с сердечно-сосудистыми, эндокринными заболеваниями и болезнями крови. Под руководством Е.В. Шляхто в Центре Алмазова ведутся интенсивные исследования в области трансляционной медицины: технологий молекулярной диагностики, разработка диагностических средств персонализации терапии, клеточной и тканевой инженерии для терапевтических целей, создание биосовместимых материалов и тканеинженерных конструкций, организован банк биологических образцов – тканей, клеток и генетического материала. Результатом этих работ стали книги «Нанотехнологии в биологии и медицине» (2009), «Трансляционная медицина» (2010).

В составе коллектива авторов Е.В. Шляхто в 2009 г. стал лауреатом премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за «Комплекс работ по созданию и внедрению в Российской Федерации современных методов диагностики, лечения и реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью различного генеза». Среди других наград академика Шляхто – премия Правительства Санкт-Петербурга и Санкт-Петербургского Научного центра РАН за выдающиеся достижения в области науки и техники в номинации «физиология и медицина» – премия имени И.П. Павлова (2011), VI Ежегодная национальная премия «Известность» в номинации «Здоровье» (2011). В 2009 г. Евгений Владимирович был награжден Почетной грамотой Правительства Российской Федерации за большой вклад в развитие здравоохранения и многолетнюю плодотворную деятельность, в 2012 г. – орденом Почета за достигнутые трудовые успехи и многолетнюю добросовестную работу. Среди наград 2014 г. – премия Правительства Санкт-Петербурга за выдающиеся достижения в области высшего и среднего образования в номинации «Научные достижения, способствующие повышению качества подготовки специалистов и кадров высшей квалификации» и медаль Министерства здравоохранения РФ «За заслуги перед отечественным здравоохранением».

Академик Шляхто уделяет значительное внимание общественно-научной и организационной работе, направленной на повышение авторитета российской науки: он – президент Российского кардиологического общества, главный редактор журналов «Российский кардиологический журнал», «Трансляционная медицина», входит в состав редакционных коллегий ряда других российских и зарубежных журналов.

Деятельность Евгения Владимировича отличают целенаправленное движение вперед, высокий темп и стремление к развитию даже в самых сложных ситуациях. Глубокие знания и отличная интуиция, большой опыт клинической работы, высокая работоспособность, требовательное отношение к себе и коллегам, талант педагога и блестящий дар организатора позволяют ему добиваться наилучших результатов в кратчайшие сроки, служить примером для всех, кто его окружает.

Редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» поздравляет Евгения Владимировича с юбилеем и искренне желает крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов, новых достижений в научной и клинической деятельности и простого человеческого счастья!

ПОЗДРАВЛЯЕМ ПРОФЕССОРА НАТАЛИЮ ВЛАДИМИРОВНУ ПЕРОВУ

В августе 2014 г. ведущий научный сотрудник отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, доктор медицинских наук, профессор Наталья Владимировна Перова отметила знаменательную дату.

Наталья Владимировна Перова – известный ученый и признанный лидер в области изучения патогенеза атеросклероза, диагностики и лечения дислипидемий. Этим проблемам она посвятила всю свою научно-педагогическую деятельность, работая более 50 лет в одном и том же научном учреждении и отделе. Н.В. Перова стояла у истоков создания отечественной клинической липидологии. С ее участием опубликованы более 500 научных работ, среди которых – статьи в ведущих российских и международных журналах, монографии, руководства и методические рекомендации для врачей. Наиболее значимых результатов Н.В. Перова и возглавляемый ею в 1982-2010 г.г. коллектив отдела достигли в области изучения механизмов транспорта липидов в составе липопротеинов плазмы крови.

Большой вклад внесла Наталья Владимировна в создание и развитие школы специалистов по клинической липидологии. Под ее руководством защищено 3 докторских и 22 кандидатских диссертации.

Будучи врачом-кардиологом, Н.В. Перова даже экспериментальные исследования обмена и транспорта липидных компонентов плазмы крови строила в интересах практической медицины. Результаты ее активной и плодотворной работы имеют большую значимость для практического здравоохранения, позволяя осуществлять диагностику риска ранних форм атеросклеротических заболеваний, их первичную и вторичную профилактику, немедикаментозное и медикаментозное лечение.

Н.В. Перова – широко известный ученый не только в России, но и в мировом научном сообществе, активный организатор и участник международного сотрудничества в области кардиологии. В результате совместных научных исследований с зарубежными учеными были выявлены особенности спектра липопротеидов в российской популяции, объяснившие более высокую смертность в России от заболеваний, связанных с атеросклерозом. Результаты этой работы легли в основу создания в СССР сети кардиологических центров, проведения в них кооперативных эпидемиологических и профилактических программ.

Наталья Владимировна активно работает в сфере последипломного образования врачей, читая лекции на



научно-практических конференциях для врачей в Москве и в других городах России и выступая с докладами на российских и международных конференциях. Она активный член редколлегии и постоянный автор журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» с первых дней его создания. Н.В. Перова широко известна как пропагандист медицинских знаний среди населения, особенно по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, их медикаментозной и немедикаментозной коррекции.

Наталья Владимировна – добрый, отзывчивый человек, элегантная женщина. С ней всегда приятно общаться. Наталья Владимировна никогда не откажет в помощи и добром совете. Благодаря этим качествам она снискала любовь и уважение коллег и учеников.

Коллеги и друзья от всей души поздравляют Наталью Владимировну со знаменательной датой и выражают признательность и благодарность за ее подвижнический труд, желают доброго здоровья, плодотворной работы, неиссякаемой творческой энергии, счастья и благополучия.

*Редакционная коллегия журнала
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
с большим удовольствием присоединяется
к этим поздравлениям!*

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ КАЗАНЬ, 24–26 СЕНТЯБРЯ 2014

Уважаемый коллега,
приглашаем Вас принять участие в симпозиуме, посвященном
10-летию журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии»

ПРОГРЕСС В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЗА ПОСЛЕДНЕЕ ДЕСЯТИЛЕТие

который состоится 25 сентября 2014 г., 08:45–10:15
в гостиничном торгово-развлекательном комплексе «Корстон-Казань»,
зал «Лермонтов», по адресу: Казань, ул. Ершова, 1а

Председатели:

академик РАН, профессор Оганов Р.Г. (Москва),
профессор Бойцов С.А. (Москва)

1. Профессор Бойцов С.А. (Москва)
Какая стратегия профилактики неинфекционных заболеваний сейчас важнее?
2. Профессор Марцевич С.Ю. (Москва)
Медикаментозная терапия больных с высоким сердечно-сосудистым риском: клинические рекомендации и реальная практика
3. Профессор Дощицин В.Л. (Москва)
Дискутабельные аспекты медикаментозной терапии аритмий сердца
4. Профессор Гиляревский С.Р. (Москва)
Болезни-«сироты» в кардиологии и некоммерческие подходы к фармакологической терапии: опыт последнего десятилетия

НОВАЯ ЭРА ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

В настоящее время в России осуществляется подготовка к кардинальной перестройке системы постдипломного медицинского образования и переходу к современной модели непрерывного медицинского образования. Медицинская наука развивается очень динамично, новые клинические рекомендации появляются каждый год, поэтому обучение 1 раз в пять лет – это устаревшая модель, которая вряд ли приемлема для современного врача. Многие врачи занимаются самообразованием, изучая литературу и посещая образовательные мероприятия (конгрессы, конференции, школы и др.), но до настоящего времени это была личная инициатива врачей и руководителей учреждений здравоохранения, в то время как в западных странах это – общепринятый стандарт последипломного обучения.

В настоящее время в 9 регионах РФ реализуется пилотный проект по отработке принципов непрерывного медицинского образования для последующего внедрения этой системы по всей территории РФ. В рамках модели непрерывного образования часть образовательных часов (образовательных кредитов) необходимо набрать за счет посещения аккредитованных конференций/конгрессов/школ, еще часть образовательных кредитов получить за счет прохождения дистанционного обучения через Интернет, и только часть времени проучиться традиционным способом в ВУЗе с последующим продлением сертификата.

Российское кардиологическое общество (РКО) – активный участник пилотного проекта по непрерывному медицинскому образованию. Мероприятия РКО аккредитуются в Координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования МЗ РФ, и за их посещение участникам начисляются образовательные кредиты. Кроме того, эксперты РКО разрабатывают модули для дистанционного обучения в рамках непрерывного образования.

В РКО создана Дирекция образовательных программ, в ее Экспертный совет вошли ведущие эксперты в области кардиологии, которые будут определять стратегию развития образовательной деятельности в обществе. Директор образовательных программ РКО А.В. Концевая получила приглашение войти в состав Образовательного комитета Правления Европейского общества кардиологов, что позволит «изнутри» познакомиться со всеми образовательными технологиями и подходами, используемыми в образовательной деятельности на европейском уровне для последующего их применения в рамках образовательной деятельности РКО.

Общественные организации, членами которых являются ведущие эксперты, в будущем станут одним из драйверов постдипломного образования врачей, так как именно в таких организациях формируются новейшие знания из разных областей медицины. РКО будет расширять свое участие в постдипломном образовании врачей, предлагая новые технологии и формы обучения.

IV НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ КАВКАЗА

28-29 октября 2014 г.

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в IV научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа, которая состоится в г. Владикавказе 28-29 октября 2014 г. в честь 75-летнего юбилея Северо-Осетинской государственной медицинской академии.

Тематика конференции

- Совершенствование организации помощи терапевтическим и кардиологическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации кардиологических больных
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики.
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Желудочно-кишечные патологии
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

Научная программа конференции включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.cardioprogress.ru за 15 дней до начала конференции.

Информация о IV Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа размещена на официальном сайте Форума www.cardioprogress.ru, а также на сайтах партнеров:

www.rosradio.ru, www.rpcardio.ru,
www.bionika-media.ru, www.medvestnik.ru,
www.pharmvestnik.ru

Тезисы

В рамках конференции планируется издание сборника тезисов. Материалы конференции будут опубликованы в журнале, рекомендованном ВАК РФ (Кардиоваскулярная терапия и профилактика).

Стоимость опубликования одних тезисов (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов:

Фонд содействия развитию кардиологии
«Кардиопрогресс». 127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6 корпус 2, оф. 213.

ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179.

р/с № 40703810938120000359

в ОАО «Сбербанк России» г. Москва,

БИК 044525225, к/с 30101810400000000225.

Указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах IV Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа.

**ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены
Оргкомитетом до 12 октября 2014 г.**

**Убедительная просьба – заблаговременно
подавайте ваши тезисы.**

**Тезисы, полученные позднее указанной даты,
рассматриваться не будут.**

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов – 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Шрифт Times New Roman – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

Последовательность действий для направления тезисов:

1) Сохранить файл с тезисами как

ИвановИИМосква1

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

2) Создать файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, фамилия имя отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

3) Тезисы направить в **электронном виде** в формате Word на tesisi.cardio@gmail.com. В теме письма указать **ТезисыИвановИИМосква1**. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы).
- файл с информацией о контактном лице.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Сидоров С.С.

Областная клиническая больница, Рязань (точку не ставить)

Наиболее интересные научные работы и тезисы будут отобраны для представления в виде устных и стендовых докладов.

По вопросам, связанным с приемом тезисов и участием в научной программе обращаться к Балановой Юлии Андреевне. Тел. 8 926 1267691, E-mail: tesisi.cardio@gmail.com

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com

Финансово-административные вопросы решает Фонд содействия развитию кардиологии «Кардио-прогресс».

127106, Москва, Гостиничный проезд,
дом 6 корпус 2, оф. 213.

ИНН/КПП 7715491092/771501001.

ОГРН 1127799005179.

р/с 40703810938120000359

ОАО «Сбербанк России» г. Москва,

БИК 044525225 к/с 30101810400000000225.

Ответственный – вице президент Фонда Мамедов Мехман Ниязи оглы, действующий на основании доверенности от 10.04.2012 г. E-mail: mmamedov@mail.ru, тел. 8 926 2283309

Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе в IV Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа не требуются. При этом все зарегистрированные делегаты получают портфель участника, включая именной бейдж, сертификат и научные материалы конференции без оплаты. Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму по электронной почте: registraciya.cardio@gmail.com

Проживание

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения конференции гостиницах. По вопросам бронирования гостиницы обращаться к Абасовой Анжеле Юрьевне 8 988 8752775, 8 (8672) 537728, sogma@yandex.ru

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 261

Мамедов Мехман Ниязи оглы, д.м.н., профессор

Тел. 8 926 2283309, 8 (499) 5536903

E-mail: mmamedov@mail.ru

362019 г.Владикавказ, ул.Пушкинская, 40.

Тел. 8 (8672)53-03-97

E-mail: sogma.rso@gmail.com

Болиева Лаура Зелимхановна,

д.м.н., профессор

Проректор по лечебной работе

Телефон: 8 918 8264000, 8 (8672) 539460

E-mail: bolievalz@mail.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Владикавказ, 28-29 октября 2014 г.

(заполняйте форму печатными буквами)

*Фамилия _____ *Имя _____ *Отчество _____

*Должность _____ *Ученая степень _____ *Ученое звание _____

*Место работы _____

*Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

*Телефон: служебный с кодом города _____ Тел. домашний (с кодом города): _____

Факс с кодом города _____ E-mail _____

Просьба поставить в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 20 октября 2014 г. на электронный адрес:

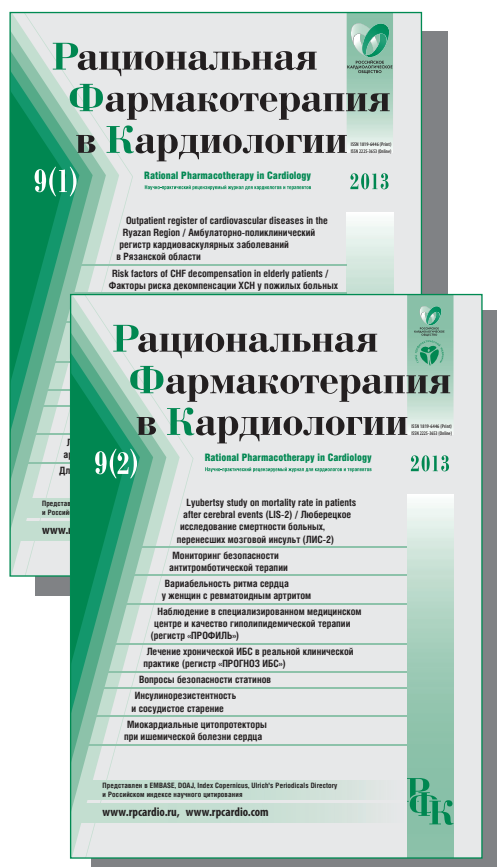
registraciya.cardio@gmail.com

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к

Ковригиной Марине Николаевне (Москва). Тел: 8(963)990-6006, E-mail: marikmel@yandex.ru

и к Кадзаевой Елене Викторовне (Владикавказ) Тел: 8(867)253-4221, 8(919)420-1254; E-mail: kadzaeva@list.ru.

* - обязательно к заполнению



Уважаемые Читатели!

Подписаться на журнал

«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» на первое полугодие 2015 г. (3 номера) Вы можете не только через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169) или «Пресса России» (индексы 81306, 81309), но и через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на первое полугодие 2015 г. (3 номера)
Для индивидуальных подписчиков	570 руб
Для предприятий и организаций	870 руб

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Плательщик (подпись) _____

Кассир

Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Плательщик (подпись) _____

Кассир



Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ 2015 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на первое полугодие 2015 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: **107076 Москва, Стромьнка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;**
 - по электронной почте (сканированные копии документов): **rpc@sticom.ru**

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. **(495) 585 4415**

E-mail: **rpc@sticom.ru**

Информация о плательщике:

_____ (Ф.И.О., адрес плательщика)

_____ (ИНН налогоплательщика)

№ _____ (номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

_____ (Ф.И.О., адрес плательщика)

_____ (ИНН налогоплательщика)

№ _____ (номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне Бланка Вам надо заполнить только поле

«Ф.И.О., адрес плательщика»

Анкета читателя

Фамилия.....

Имя.....

Отчество.....

Почтовый индекс.....

Адрес доставки (подробно).....

.....

.....

.....

Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций

