

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

16(4)

**Rational Pharmacotherapy in Cardiology**

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2020



Оптимизация программы преабилитации  
пациентов с ИБС при коронарном шунтировании

Жесткость сосудистой стенки при ожирении  
и фибрилляции предсердий

Профиль МНО у пациентов с неклапанной фибрилляцией  
предсердий, получающих антикоагулянты

Фенотипы артериального давления у больных с артериальной  
гипертонией и хроническими болезнями органов дыхания

COVID-19 пневмония у больных с хроническими миокардитами

Сон и ожирение

Приверженность к медикаментозной терапии у пациентов с ХСН

Усиленная наружная контрпульсация в лечении пациентов с ИБС

Эпикардальная жировая ткань как новая цель  
терапевтических вмешательств

Телоциты и фибрилляция предсердий

Какой прямой антикоагулянт более эффективен и безопасен  
при назначении больным с фибрилляцией предсердий

Сердечно-сосудистая коморбидность:  
управление рисками ишемических событий

Представлен в Scopus, Web of Science, EMBASE, DOAJ, Index Copernicus,  
Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования



[www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.com)

РФК



# СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

Эта болезнь может коснуться каждой семьи.

Каждую минуту в России погибает один пациент с ХСН, и смертность от нее примерно в 10 раз выше смертности от инфаркта миокарда<sup>1,2</sup>.

Сегодня наиболее эффективный подход, позволяющий взять под контроль ХСН, состоит в сочетании медицинского лечения и активного участия самого пациента в изменении своего образа жизни<sup>3</sup>.

Помогите своим пациентам и их членам семьи узнать больше о заболевании. Это поможет снизить проявление симптомов сердечной недостаточности и замедлить прогрессирование заболевания.



## МОЛОДЫСЕРДЦЕМ.РФ

Источники:

1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(56). DOI: 10.18087 / cardio. 2475
2. <http://med-info.ru/content/view/6032>
3. [https://www.heartfailurematters.org/ru\\_RU/Что-можете-сделать-вы%3F/RU-What-can-you-do](https://www.heartfailurematters.org/ru_RU/Что-можете-сделать-вы%3F/RU-What-can-you-do)

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. 1328225/LCZ/All/0420/1

# ЭКВАМЕР®

АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

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

**Эквимер®** – единственная  
тройная фиксированная  
комбинация для комплекс-  
ной терапии пациентов  
с артериальной гипертонией  
и дислипидемией<sup>1,2</sup>



## ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

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

5 мг + 10 мг + 10 мг



5 мг + 10 мг + 20 мг



10 мг + 20 мг + 10 мг



10 мг + 20 мг + 20 мг



1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>

2. См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквимер®.

3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10–15.

4. Карпов Ю.А. РМЖ. 2015; 27: 1581–83.

5. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34: 2194.

**ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»**

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

Для медицинских и фармацевтических работников.



**ГЕДЕОН РИХТЕР**

**ЕСТЬ  
ОСЛОЖНЕНИЯ\***



**ВЫБИРАЙТЕ  
ФЕЛОДИП**



**ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ  
И ПЕРЕНОСИМОСТИ  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
ПАЦИЕНТОВ С АГ  
И СОПУТСТВУЮЩИМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ<sup>1-3</sup>**



- Суточный контроль АД при однократном приеме<sup>2, 3</sup>
- На **26%** реже, в сравнении с амлодипином, вызывает отеки<sup>4</sup>
- Доказано снижение риска развития сердечно-сосудистых событий на **33%**, в отличие от лерканидипина<sup>5, 6</sup>

\* Под осложнениями понимается риск возникновения отеков. По данным исследования Schaefer RM, Aldons PM, Burgess ED et al. Improved tolerability of felodipine compared with amlodipine in elderly hypertensives, вероятность возникновения отеков на фелодипине ниже на 26%, чем на амлодипине.

1. Инструкция по применению препарата Фелодип. 2. Weber MA, Goldberg AJ, Faison EP et al. Extended-release felodipine in patients with mild to moderate hypertension. Felodipine ER Dose-Response Study Group. Clin Pharmacol Ther 1994; 55 (3): 346–52. 3. Blank, eld R. P., et. al Fluid matters choosing antihypertensive: hypotension that data speak volumes. J. AM. Board Fam Med 2005; 18 (2): 113–24. 4. Schaefer RM, Aldons PM, Burgess ED et al. Improved tolerability of felodipine compared with amlodipine in elderly hypertensives: a randomised, double-blind study in 535 patients, focusing on vasodilatory adverse events. The International Study Group. Int J Clin Pract 1998; 52 (6): 381–6. 5. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients // J Hypertens. 2005 Dec; 23 (12): 2157–72. 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/> не найдено информации в открытых источниках. Дата обращения: 20.05.2020.

#### Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Фелодип.

**Регистрационный номер:** ПН013365/01 от 26.08.2010. **Торговое наименование:** Фелодип, МНН: фелодипин. **Действующее вещество:** фелодипин 2,500 мг/5,000 мг/10,000 мг. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия (в том числе стенокардия Принцметала). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фелодипину и к другим производным дигидропиридинового ряда; нестабильная стенокардия; острый инфаркт миокарда и в течение одного месяца после перенесенного инфаркта миокарда, кардиогенный шок; клинически значимый аортальный стеноз; беременность; период грудного вскармливания; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; выраженная артериальная гипотензия; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); непереносимость лактозы, дефицит лактазы; глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** печеночная и/или почечная недостаточность, возраст старше 65 лет. **Способ применения и дозы:** препарат лучше всего принимать утром внутрь, перед едой или после легкого завтрака. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, нельзя раскусывать, делить или размельчать. Артериальная гипертензия. Взрослые (в том числе пожилые пациенты): доза всегда определяется индивидуально. Терапия начинается с дозы 5 мг 1 раз в день. В случае необходимости дозу можно увеличить; обычно поддерживающая доза составляет 5-10 мг 1 раз в день. Для определения индивидуальной дозы лучше всего использовать таблетки с содержанием фелодипина 2,5 мг. У пожилых пациентов или пациентов с нарушением функции печени рекомендуемая начальная доза 2,5 мг 1 раз в день. Стабильная стенокардия. Взрослые: доза всегда определяется индивидуально. Лечение начинается с дозы 5 мг 1 раз в день, в случае необходимости можно увеличить дозу до 10 мг 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 20 мг 1 раз в день (Полную информацию см. в инструкции по применению). **Побочное действие:** препарат Фелодип может вызвать покраснение лица, головную боль, сердцебиение, головокружение и повышенную утомляемость. Эти реакции носят обратимый характер и чаще всего проявляются в начале лечения или при увеличении дозы препарата. Также, в зависимости от дозы, могут появиться периферические отеки, которые являются следствием прекапиллярной вазодилатации. У пациентов с воспалением десен или периодонтитом может возникнуть легкий отек десен. Этому можно воспрепятствовать соблюдением тщательной гигиены полости рта. Со стороны центральной и периферической нервной системы: головная боль. Со стороны сердечно-сосудистой системы: периферические отеки; «приливы» (Полную информацию см. в инструкции по применению). **Особые указания:** препарат Фелодип, также как и другие вазодилататоры, может в редких случаях вызывать значимую артериальную гипотензию, которая у ряда предрасположенных пациентов может приводить к развитию ишемии миокарда (Полную информацию см. в инструкции по применению). **Срок годности:** 4 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

000 «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валуева, д. 35. Тел. + 7 (495) 644-22-34, факс +7 (495) 644-22-35. E-mail: info@teva.ru, www.teva.ru. Для информирования медицинских специалистов, не для демонстрации пациентам. FLDP-RU-00076-DOC-PHARM

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское  
кардиологическое общество

Национальный медицинский  
исследовательский центр  
терапии и профилактической  
медицины

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

## РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2020; т.16, №4 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2020; v.16, N 4

Журнал зарегистрирован 30.12.2004 и перерегистрирован  
Роскомнадзором 12.04.2016 (ПИ №ФС 77-65339)

Соучредители – ФГБУ «НИИЦ ТПМ» МЗ РФ и физические лица

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы:

Каталог агентства «Роспечать» – 20168

Объединенный каталог «Пресса России», Интернет-каталог  
агентства «Книга-Сервис», каталоги стран СНГ – 81306

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 (список изданий, входящих в международные  
реферативные базы данных)

Представлен в Scopus, Web of Science, EMBASE, DOAJ, Index  
Serpeticus, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском  
индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ)

### Двухлетний импакт-фактор РИНЦ за 2018 г. – 1,147

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте  
журнала [www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.com) и на сайте Научной Электронной  
Библиотеки [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

### Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 332  
Тел. +7 (499) 553-68-10. E-mail: [otsec@sticom.ru](mailto:otsec@sticom.ru)

### Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 332. Moscow 101990  
Ph. +7 (499) 553-68-10. E-mail: [otsec@sticom.ru](mailto:otsec@sticom.ru)

### Отпечатано:

ООО «Технология ЦД»  
119606, г. Москва, Проспект Вернадского, д.84. корп.2



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](mailto:rpc@sticom.ru)  
URL: [www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.com)

### Директор по маркетингу и продажам Marketing and Sales Manager

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

### Дизайн, верстка Design, desktop publishing

Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

### Создание и поддержка сайта Web site is supported by

NEICON (лаборатория Elpub) NEICON (Elpub lab)  
На платформе PKP OJS Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 24 августа 2020 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2020

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2020

### Главный редактор

Бойцов С.А.

### Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

### Заместители главного редактора

Драпкина О. М.

Марцевич С. Ю.

Оганов Р.Г.

Шальнова С. А.

### Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Oganov R.G.

Shalnova S.A.

### Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

### Executive Editor

Butina E.K.

### Выпускающий редактор

Лишута А. С.

### Managing Editor

Lishuta A. S.

### Редакционная коллегия

Аничков Д. А. (Москва) Anichkov D. A. (Moscow)  
Ахмеджанов Н. М. (Москва) Akhmedzhanov N. M. (Moscow)  
Бурцев В. И. (Москва) Burtsev V. I. (Moscow)  
Васюк Ю. А. (Москва) Vasyuk Yu. A. (Moscow)  
Гиляревский С. Р. (Москва) Gilyarevskiy S. R. (Moscow)  
Горбунов В. М. (Москва) Gorbunov V.M (Moscow)  
Деев А. Д. (Москва) Deev A. D. (Moscow)  
Дошчистин В. Л. (Москва) Doshchitsin V. L. (Moscow)  
Задюченко В. С. (Москва) Zadiyonchenko V. S. (Moscow)  
Калинина А. М. (Москва) Kalinina A. M. (Moscow)  
Концевая А. В. (Москва) Kontsevaya A. V. (Moscow)  
Кутишенко Н. П. (Москва) Kutishenko N. P. (Moscow)  
Кухарчук В. В. (Москва) Kukharchuk V. V. (Moscow)  
Лукьянов М. М. (Москва) Loukianov M. M. (Moscow)  
Мартынов А. И. (Москва) Martynov A. I. (Moscow)  
Напалков Д.А. (Москва) Napalkov D.A. (Moscow)  
Небиеридзе Д. В. (Москва) Nebieridze D. V. (Moscow)  
Подзолков В. И. (Москва) Podzolkov V. I. (Moscow)  
Поздняков Ю. М. (Жуковский) Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)  
Савенков М. П. (Москва) Savenkov M. P. (Moscow)  
Смирнова М.И. (Москва) Smirnova M.I. (Moscow)  
Ткачева О. Н. (Москва) Tkacheva O. N. (Moscow)  
Чазова И. Е. (Москва) Chazova I. Ye. (Moscow)  
Шостак Н. А. (Москва) Shostak N. A. (Moscow)  
Якусевич В. В. (Ярославль) Yakusevich V. V. (Yaroslavl)  
Якушин С. С. (Рязань) Yakushin S. S. (Ryazan)

### Редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения) Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)  
Вардас П. (Ираклион, Греция) Vardas P. (Heraklion, Greece)  
Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия) Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)  
ДеМария А. (Сан-Диего, США) DeMaria A. (San Diego, USA)  
Джушипов А. К. (Алматы, Казахстан) Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan)  
Закирова А.Н. (Уфа, Россия) Zakirova A. N. (Ufa, Russia)  
Кенда М.Ф. (Любляна, Словения) Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)  
Коваленко В.Н. (Киев, Украина) Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)  
Конради А.О. (Санкт-Петербург, Россия) Konradi A. O. (St-Petersburg, Russia)  
Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан) Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)  
Латфуллин И.А. (Казань, Россия) Latfullin I. A. (Kazan, Russia)  
Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия) Lopatin Yu. M. (Volgograd, Russia)  
Матюшин Г.В., (Красноярск, Россия) Matyushin G. V. (Krasnoyarsk, Russia)  
Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь) Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)  
Никитин Ю.П., (Новосибирск, Россия) Nikitin Yu. P. (Novosibirsk, Russia)  
Олейников В.Э. (Пенза, Россия) Oleynikov V. E. (Penza, Russia)  
Перова Н.В. (Москва, Россия) Perova N. V. (Moscow, Russia)  
Попович М. И. (Кишинев, Молдова) Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)  
Пушка П. (Хельсинки, Финляндия) Puska P. (Helsinki, Finland)  
Стаченко С. (Эдмонтон, Канада) Stachenko S. (Edmonton, Canada)  
Фишман Б.В. (Великий Новгород, Россия) Fishman B. V. (Velikiy Novgorod, Russia)  
Тинамдзгвривили Б. В. (Тбилиси, Грузия) Tsinamdzgvishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)  
Шалаев С.В. (Тюмень, Россия) Shalaev S. V. (Tyumen, Russia)

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Оптимизация комплексной программы преабилитации пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при выполнении коронарного шунтирования**

Аргунова Ю.А., Зверева Т.Н., Помешкина С.А., Иванова А.В., Поликутина О.М., Груздева О.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. ....508

**Изменение жесткости сосудистой стенки у больных с ожирением и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий**

Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К., Гатаулин Р.Г., Оганесян К.А., Лобова Н.В., Джафарова З.Б. ....516

**Реальная оценка профиля международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих антагонисты витамина К**

Фараг Ш.И., Арафа У.С., Хасан А.А.Э., Машхур Х.М., Бендари А.М. ....522

**Изучение возможности оптимизации алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике**

Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Давиташвили С.А., Лишута А.С., Сафарян А.С. ....528

**Структурные и функциональные изменения миокарда у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий**

Фоломеева Л.И., Филиппов Е.В. ....536

**Частота и характеристики фенотипов артериального давления у больных с артериальной гипертензией и хроническими болезнями органов дыхания (исследование данных амбулаторной практики кардиолога)**

Курехян А.С., Смирнова М.И., Горбунов В.М., Кошеляевская Я.Н., Деев А.Д., Лукьянов М.М. ....542

### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

**COVID-19 пневмония у больных с хроническими миокардитами (рецидивирующий инфекционно-иммунный): особенности течения заболеваний, роль базисной терапии (Часть 1)**

Благова О.В., Вариончик Н.В., Берая М.М., Зайденов В.А., Коган Е.А., Саркисова Н.Д., Недоступ А.В. ....550

**В «лабиринте» рефрактерной артериальной гипертензии. Фокус на первичный гиперальдостеронизм**

Цыганкова О.В., Батлук Т.И., Латынцева Л.Д., Ахмерова Е.В., Ахмеджанов Н.М. ....557

### СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

**Сон и ожирение: механизмы взаимосвязи**

Дадаева В.А., Александров А.А., Орлова А.С., Драпкина О.М. ....564

### СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

**Оценка приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: дизайн и первые результаты исследования COMPLIANCE**

Марцевич С.Ю., Гусейнова Э.Т., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Благодатских С.В. ....571

## CONTENTS

### ORIGINAL STUDIES

**Optimization of a Comprehensive Prehabilitation Program for Patients with Stable Coronary Artery Disease Undergoing Elective Coronary Artery Bypass Grafting**

Argunova Y.A., Zvereva T.N., Pomeskina S.A., Ivanova A.V., Polikutina O.M., Gruzdeva O.V., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. ....508

**Changes in Arterial Wall Stiffness in Patients with Obesity and Paroxysmal Form of Atrial Fibrillation**

Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Bragina A.E., Osadchiy K.K., Gataulin R.G., Oganesyanyan K.A., Lobova N.V., Jafarova Z.B. ....516

**Real-Life International Normalized Ratio Profile in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Prescribed Vitamin K Antagonist**

Farag S.I., Arafa O.S., Hassan A.A.E., Mashhour H.M., Bendary A.M. ....522

**Studying the Possibility of Optimizing the Statin Therapy Algorithm in Outpatient Practice**

Nebieridze D.V., Akhmedzhanov N.M., Davitashvili S.A., Lishuta A.S., Safaryan A.S. ....528

**Features of Structural and Functional Changes in the Heart in Elderly Patients with Coronary Heart Disease and Atrial Fibrillation**

Folomeeva L.I., Filippov E.V. ....536

**Prevalence and Characteristics of Blood Pressure Phenotypes in Patients with Hypertension and Chronic Respiratory Diseases (Study of Ambulatory Practice Data of a Cardiologist)**

Kurekhyan A.S., Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Koshelyaevskaya Y.N., Deev A.D., Loukianov M.M. ....542

### NOTES FROM PRACTICE

**COVID-19 Pneumonia in Patients with Chronic Myocarditis (Recurrent Infectious Immune): Specifics of the Diseases Course, the Role of Basic Therapy (Part 1)**

Blagova O.V., Varionchik N.V., Beraia M.M., Zaidenov V.A., Kogan E.A., Sarkisova N.D., Nedostup A.V. ....550

**In the Refractory Hypertension "Labyrinth". Focus on Primary Hyperaldosteronism**

Tsygankova O.V., Batluk T.I., Latyntseva L.D., Akhmerova E.V., Akhmedzhanov N.M. ....557

### ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

**Sleep and Obesity: Mechanisms of Association**

Dadaeva V.A., Alexandrov A.A., Orlova A.S., Drapkina O.M. ....564

### PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

**Evaluating Adherence to Medical Therapy in Patients with Chronic Heart Failure: Design and First Results of the COMPLIANCE Study**

Martsevich S.Y., Guseynova E.T., Kutishenko N.P., Lukina Y.V., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Blagodatskih S.V. ....571



# ЕЩЁ 736 МАМИНЫХ ИСТОРИЙ

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

## Защищая то, что действительно имеет значение

По данным исследования COMPASS добавление Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день к терапии АСК у пациентов с хронической ИБС способствует:

↓ 26%

снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта\*1

↓ 23%

снижению риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС\*1

↓ 44%

снижению риска инсульта\*1

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений\*\*1



Ацетилсалициловая кислота  
75–100 мг 1 раз/день



Ксарелто®  
2,5 мг 2 раза/день

**КСАРЕЛТО®.** Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридинами - клопидогрелом или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин).

У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадринефина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, фетоназол, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровоизлияние, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор\*, диарея, рвота\*, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экзима, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях\*, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию\*), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови)\*, лихорадка\*, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечения после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома. \*наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

Регистрационный номер: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 29.08.2019. Производитель: Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

\*По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС, в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

\*\*Фатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы. ИБС – ишемическая болезнь сердца.  
1. Connolly SJ, Ezekowitz JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

PP-XAR-RU-0359-1



# Какой путь вы выберете для пациента с ХСН?

Лечение ХСН и сердечной недостаточности после инфаркта миокарда



- Значительно улучшает клиническое течение заболевания<sup>1,2,5</sup>
- Замедляет структурные изменения сердечной мышцы<sup>2-5</sup>
- Защищает от прогрессирования сердечной недостаточности<sup>2-5</sup>
- Снижает риск внезапной смерти и повторных госпитализаций<sup>2-5</sup>

**Инспра®**  
ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЭПЛЕРЕНОН

**УЛУЧШАЕТ ПРОГНОЗ.  
СОХРАНЯЕТ ЖИЗНЬ**

Торговое название: Инспра®. Международное непатентованное название: эплеренон. Фармакологические свойства: эплеренон обладает высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека, в отличие от глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов, и препятствует связыванию минералокортикоидных с альдостероном – ключевым гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который участвует в регуляции артериального давления (АД) и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Показания к применению: инфаркт миокарда: в дополнение к стандартной терапии, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса ≤ 40%) и клиническими признаками сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. Хроническая сердечная недостаточность: в дополнение к стандартной терапии, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса по классификации NYHA, при дисфункции левого желудочка (фракция выброса ≤ 35%). Противопоказания: повышенная чувствительность к эплеренону или другим компонентам препарата; клинически значимая гиперкальциемия; содержание калия в сыворотке крови в начале лечения >5,0 ммоль/л; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью); одновременный прием калийсберегающих диуретиков или мощных ингибиторов изофермента СYP3A4, например, итраконазола, кетоконазола, ритонавира, нелфинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона; редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; опыт применения препарата у детей в возрасте до 18 лет нет, поэтому его назначение пациентам этой возрастной группы не рекомендуется. С осторожностью: сахарный диабет 2 типа и микроальбуминурия; пожилой возраст; нарушения функции почек (КК < 50 мл/мин); одновременное применение эплеренона и ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II; сильных индукторов изофермента СYP3A4; препаратов, содержащих литий; циклоспорина или такролимуса; дигоксина и варфарина в дозах, близких к максимальным терапевтическим. Не следует применять тройную комбинацию ингибитора АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II с эплеренонем. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи. Стартовая доза 25 мг один раз в сутки, титрация через 4 недели с учетом концентрации калия в сыворотке крови до 50 мг один раз в сутки. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: сведений о применении препарата у беременных нет. Препарат следует применять с осторожностью и только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода/ребенка. Возможные нежелательные эффекты эплеренона на новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, неизвестны, поэтому целесообразно или прекратить кормление грудью, или отменить препарат, в зависимости от его важности для матери. Побочное действие: наиболее частые нежелательные явления, которые могли быть связаны с лечением: гиперкальциемия, гипертриглицеридемия, дегидратация, гиперхолестеринемия, обморок, головокружение, инфаркт миокарда, выраженное снижение АД, кашель, диарея, тошнота, запор, кожный зуд, судороги в икроножных мышцах ног, мышечно-скелетные боли, нарушения функции почек. Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, 25 мг или 50 мг по 14 таблеток в блистере; по 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. По 10 таблеток в блистере: по 2, 3, 5, 10 или 20 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Версия краткой инструкции от 09.06.2018. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Инспра® ЛСР-004052/10.

1. Pitt B. et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. J Am Coll Cardiol. 2005; V. 46 (3): 25–312E.
2. Бунова М.Г. Улучшение выживаемости больных после инфаркта миокарда с дисфункцией левого желудочка и признаками сердечной недостаточности: фокус на антагонисты альдостерона. Кардиосоветник (Кардиосоветник). 2012; 1: 5–12. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Инспра® ЛСР-004052/10.
4. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003; V. 348: 1309–1312.
5. Zannad F. et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011; V. 364 (1): 11–21.



000 «Пфайзер»,  
Россия, 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10.  
Тел.: +7 495 287 5000, факс: +7 495 287 5300. www.pfizer.ru



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com  
Доступ к информации о рецептурных препаратах  
Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru

www.pfizerprofi.ru





РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2020

[WWW.SCARDIO.RU](http://WWW.SCARDIO.RU)



29 СЕНТЯБРЯ—1 ОКТЯБРЯ 2020 ГОДА | КАЗАНЬ

# ДИРОТОН® ПЛЮС

индапамид + лизиноприл

- Контроль артериального давления<sup>1</sup>
- Уменьшение гипертрофии левого желудочка<sup>1</sup>
- Оптимальный уровень безопасности<sup>1</sup>



## Зона комфортного давления

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ДИРОТОН® ПЛЮС

**Торговое наименование:** Диротон® Плюс.

**Группировочное наименование:** индапамид + лизиноприл. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + АПФ ингибитор). Код АТХ: С09ВА03. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением, 1,5 мг + 5 мг, 1,5 мг + 10 мг, 1,5 мг + 20 мг. По 14 капсул в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4, 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Показания к применению:** Эссенциальная артериальная гипертензия (пациенты, которым требуется комбинированная терапия).

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ, повышенная чувствительность к индапамиду или другим производным сульфонамида, повышенная чувствительность к вспомогательным веществам препарата, ангионевротический отёк в анамнезе, включая отёк Квинке, связанный с применением ингибиторов АПФ, наследственный или идиопатический ангионевротический отёк, тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), печеночная энцефалопатия или тяжёлые нарушения функции печени, гипокалиемия, одновременное применение препарата Диротон® Плюс и препаратов, содержащих алискирен, пациентами с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), беременность или грудное вскармливание, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), непереносимость лактозы, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы.

**Способ применения и дозы:** Внутрь. Препарат Диротон® Плюс можно принимать независимо от приема пищи. Препарат Диротон® Плюс назначается взрослым пациентам, у которых достигнут адекватный контроль артериальной гипертензии на фоне приема лизиноприла и индапамида, которые пациент принимает одновременно в тех же дозах, что и в комбинированном препарате. Рекомендованная доза составляет 1 капсулу в сутки, предпочтительно утром, в одно и то же время каждый день. Максимальная суточная доза – 1 капсула.

**Побочные действия, ожидающиеся при одновременном применении индапамида и лизиноприла:** макулопапулезная сыпь; геморрагический васкулит; головокружение, головная боль, утомляемость, диарея, сухой кашель и тошнота; выраженное снижение АД; нарушение функции почек. С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в инструкции по применению препарата.

**Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности:** 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

1. <http://grls.rosminzdrav.ru> дата доступа 12.09.2019

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Диротон® Плюс

## ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Использование метода усиленной наружной контрпульсации в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца Караганов К.С., Лишута А.С., Беленков Ю.Н. ....	579
Эпикардальная жировая ткань как новая цель терапевтических вмешательств Дружиллов М.А., Кузнецова Т.Ю. ....	585
Телоциты и фибрилляция предсердий: от фундаментальных исследований к клинической практике Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Фролова А.С. ....	590

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Современные клинико-фармакологические подходы к применению петлевых диуретиков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью Гафурова Н.М., Ших Е.В., Остроумова О.Д. ....	595
Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Взгляд клинического фармаколога Журавлева М.В., Лучинина Е.В., Шелехова Т.В., Сереброва С.Ю., Белков С.А., Дмитриев А.И., Городецкая Г.И. ....	601
Сердечно-сосудистая коморбидность: пациент с ишемической болезнью сердца и атеросклерозом периферических артерий. Как выявить и управлять рисками ишемических событий? Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шибанова И.А. ....	607
Как выбрать оптимальную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов первой линии? Преимущества комбинации амлодипина и телмисартана Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Буторов В.Н., Кроткова И.Ф. ....	614
Особенности течения и лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа Демидова Т.Ю., Кисляк О.А. ....	623
И вновь продолжается спор: какой прямой антикоагулянт более эффективен и безопасен при назначении больным с фибрилляцией предсердий Марцевич С.Ю. ....	635

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

От низкодозовых фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов до мультитаргетной терапии сердечно-сосудистых заболеваний Лебедев П.А., Гаранин А.А. ....	638
Ингибиторы PCSK9 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями: рекомендации и вопросы обеспечения Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Ших Е.В., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Демченкова Е.Ю. ....	644
Фелодипин в лечении артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца Остроумова О.Д., Аляутдинова И.А., Кочетков А.И., Литвинова С.Н. ....	654

## ЮБИЛЕИ

К 70-летию профессора Андрея Аполлоновича Кириченко	663
Подписка на журнал	665

## INNOVATIVE CARDIOLOGY

The Use of Enhanced External Counterpulsation in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease Karaganov K.S., Lishuta A.S., Belenkov Y.N. ....	579
Epicardial Adipose Tissue as a New Target of Therapeutic Interventions Druzhilov M.A., Kuznetsova T.Y. ....	585
Telocytes and Atrial Fibrillation: From Basic Research to Clinical Practice Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Frolova A.S. ....	590

## POINT OF VIEW

Current Clinical and Pharmacological Approaches to the Prescription of Loop Diuretics in Patients with Chronic Heart Failure Gafurova N.M., Shikh E.V., Ostroumova O.D. ....	595
Combined Therapy of Arterial Hypertension. The Opinion of a Clinical Pharmacologist Zhuravleva M.V., Luchinina E.V., Shelekhova T.V., Serebrova S.Y., Belkov S.A., Dmitriev A.I., Gorodetskaya G.I. ....	601
Cardiovascular Comorbidity: Patient with Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Atherosclerosis. How to Identify and Manage the Risks of Ischemic Events? Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Shibanova I.A. ....	607
How to Choose the Optimal Single-Pill Combination of the First-Line Antihypertensive Drugs? The Benefits of Amlodipine and Telmisartan Combination Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Butorov V.N., Krotkova I.F. ....	614
The Peculiarity of Process and Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Demidova T.Y., Kislyak O.A. ....	623
The Controversy Continues Again: which Direct Anticoagulant is More Effective and Safe when Administered to Patients with Atrial Fibrillation? Martsevich S.Y. ....	635

## CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

From Low-Dose Fixed Combinations for Arterial Hypertension Treatment to Multi-Target Therapy of Cardiovascular Diseases Lebedev P.A., Garanin A.A. ....	638
PCSK9 Inhibitors in the Management of Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Guidelines and Reimbursement Issues Zhuravleva M.V., Prokofiev A.B., Shikh E.V., Serebrova S.Y., Gorodetskaya G.I., Demchenkova E.Yu. ....	644
Felodipine in Treatment of Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease Ostroumova O.D., Alautdinova I.A., Kochetkov A.I., Litvinova S.N. ....	654

## ANNIVERSARIES

On the 70th Anniversary of Professor Andrey A. Kirichenko	663
Subscription to the journal	665

## Оптимизация комплексной программы преабилитации пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при выполнении коронарного шунтирования

Юлия Александровна Аргунова\*, Татьяна Николаевна Зверева,  
Светлана Александровна Помешкина, Анна Валерьевна Иванова,  
Ольга Михайловна Поликутина, Ольга Викторовна Груздева,  
Василий Васильевич Кашталап, Ольга Леонидовна Барбараш

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний  
Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар 6

**Цель.** Оценить эффективность комплексной программы преабилитации, включающей оптимизацию медикаментозной терапии, пациентов при выполнении коронарного шунтирования (КШ).

**Материал и методы.** Обследовано 56 пациентов мужского пола со стабильной стенокардией перед выполнением планового КШ в условиях искусственного кровообращения. После оценки критериев включения и исключения пациенты были рандомизированы на две группы. Пациентам группы 1 (n=28) проводилась предоперационная подготовка (преабилитация) в течение 14 дней, включавшая обучение, элементы физической реабилитации. К стандартной медикаментозной терапии был добавлен триметазидин 80 мг/сут. Пациентам группы 2 (n=28) подготовка к операции проводилась в том же объеме, но без назначения триметазидина. Помимо рутинных методов предоперационного обследования пациентов, оценивалась толерантность к физической нагрузке по результатам теста шестиминутной ходьбы, глобальная деформация левого желудочка (ЛЖ) в продольном направлении по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ) по методике «speckle-tracking», определялась концентрация тропонина Т в сыворотке крови. Исследование выполнялось исходно при поступлении в клинику и в послеоперационном периоде на 5-7 сутки.

**Результаты.** В предоперационном периоде пациенты не различались по основным клинико-anamnestическим характеристикам, а также основным дооперационным параметрам ЭХО-КГ и показателям продольной деформации ЛЖ. Основные характеристики интраоперационного периода также были сопоставимы в изучаемых группах. Суммарное число осложнений раннего послеоперационного периода в изучаемых группах значимо не различалось и составило 17 (61%) в группе 1 и 18 (64%) в группе 2 (p>0,05).

В обеих группах после операции наблюдалось значимое снижение показателя фракции выброса ЛЖ (p<0,01) в совокупности с ухудшением параметров продольной деформации по сравнению с дооперационными значениями. При этом в группе пациентов без триметазидина отмечено значимое ухудшение показателей продольного стрейна после КШ по сравнению с дооперационными значениями (p=0,01). В группе триметазидина изменение большинства показателей продольной деформации после операции оказалось статистически незначимым. Значения параметров GLPS LAX и GLPS Avg после операции в группе триметазидина оказались достоверно выше таковых в группе контроля (p=0,04).

Пациенты группы 1 по сравнению с группой 2 продемонстрировали значимо лучшие показатели при оценке толерантности к физической нагрузке: 370,0 [260,0;415,0] и 242,0 [202,0;350,0] м, соответственно (p=0,0059).

**Заключение.** Результаты проведенного исследования демонстрируют лучшую послеоперационную динамику показателей продольной деформации ЛЖ и притормозили толерантности к физической нагрузке на фоне включения триметазидина 80 мг/сут в программу преабилитации пациентов при плановом КШ. Это позволяет рассматривать данный подход к предоперационной подготовке как дополнительный инструмент кардиопротекции и оптимизации функционального статуса пациентов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, кардиопротекция, преабилитация, триметазидин.

**Для цитирования:** Аргунова Ю.А., Зверева Т.Н., Помешкина С.А., Иванова А.В., Поликутина О.М., Груздева О.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Оптимизация комплексной программы преабилитации пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при выполнении коронарного шунтирования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):508-515. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-06

### Optimization of a Comprehensive Prehabilitation Program for Patients with Stable Coronary Artery Disease Undergoing Elective Coronary Artery Bypass Grafting

Yulia A. Argunova\*, Tatiana N. Zvereva, Svetlana A. Pomeshkina, Anna V. Ivanova, Olga M. Polikutina, Olga V. Gruzdeva, Vasiliy V. Kashtalap, Olga L. Barbarash  
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases  
Sosnoviy bulv. 6, Kemerovo, 650002 Russia

**Aim.** To evaluate the effectiveness of a comprehensive prehabilitation program including the optimization of drug therapy for patients undergoing elective coronary artery bypass grafting (CABG).

**Material and methods.** 56 male patients with stable angina referred to elective on-pump CABG were enrolled in a study. All patients were screened for eligibility according to the inclusion/exclusion criteria and then randomized into two groups. Group 1 patients (n=28) underwent preoperative management (prehabilitation) for 14 days, including patient education and physical rehabilitation. Trimetazidine in a dose of 80 mg per day was added to the standard drug therapy. Group 2 patients (n=28) underwent similar preoperative management, but with the standard drug therapy without trimetazidine. In addition to the routine methods of preoperative management, all patients underwent the 6-minute walk test (6MWT) to assess exercise tolerance and speckle tracking echocardiography to measure left ventricular (LV) longitudinal deformation. Serum troponin T was measured in all patients. The measurements were performed at admission and after the surgery.

**Results.** Patients did not differ in the main clinical and demographic data, as well as the main preoperative speckle tracking echocardiography findings. The intraoperative parameters were comparable in both groups. The rate of early postoperative complications was 61% (n=17) in Group 1 and 64% (n=18) in Group 2 (p>0.05).

LV ejection fraction significantly decreased postoperatively in both groups ( $p < 0.01$ ) as well as LV longitudinal deformation as compared to the baseline. Patients receiving the standard therapy without trimetazidine reported a significant decrease in the longitudinal strain after CABG compared with the baseline ( $p = 0.01$ ). There were no statistically significant differences in most preoperative and postoperative indicators of longitudinal deformation among patients treated with trimetazidine. Postoperative values of GLPS-LAX and GLPS-Avg were significantly higher in the trimetazidine group than those in the control group ( $p = 0.04$ ).

Group 1 patients reported longer distance covered in 6MWT than Group 2 patients while assessing exercise tolerance: 370.0 [260.0;415.0] vs 242.0 [202.0;350.0] m, respectively ( $p = 0.0059$ ).

**Conclusion.** The addition of trimetazidine in a dose of 80 mg daily in the prehabilitation program for patients undergoing elective CABG demonstrated better postoperative indicators of LV longitudinal deformation and an increase in exercise tolerance. Obtained findings allowed considering this approach to the preoperative management as an additional method of cardiac protection and optimization of the functional status of patients

**Keywords:** coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, cardioprotection, prehabilitation, trimetazidine.

**For citation:** Argunova Y.A., Zvereva T.N., Pomeskina S.A., Ivanova A.V., Polikutina O.M., Gruzdeva O.V., Kashtalov V.V., Barbarash O.L. Optimization of a Comprehensive Prehabilitation Program for Patients with Stable Coronary Artery Disease Undergoing Elective Coronary Artery Bypass Grafting. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):508-515. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-06

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): argunova-u@mail.ru

Received/Поступила: 24.04.2020

Accepted/Принята в печать: 04.06.2020

Коронарное шунтирование (КШ), продолжая оставаться одним из наиболее востребованных методов хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС), даже на современном этапе сопровождается достаточно высоким числом послеоперационных осложнений [1]. Проблема усугубляется имеющимися тенденциями в отношении «портрета» пациента, подвергаемого кардиохирургическому вмешательству: растет число пациентов старшей возрастной группы, имеющих значимый коморбидный фон [2,3]. Это актуализирует необходимость совершенствования подходов к периоперационному ведению пациентов с акцентом на органопротекцию, для этого целесообразным представляется использовать период ожидания пациентом операции [4]. В данном контексте все большую актуальность приобретает использование преабилитации как комплекса мер по предоперационной подготовке пациента, включающего обучение, адекватную медикаментозную терапию, лечебную и дыхательную гимнастику, физические тренировки, методы психопрофилактики и психокоррекции. В данном комплексе мер оптимизация медикаментозной терапии может рассматриваться как эффективный и безопасный способ обеспечения органопротекции и модификации операционного риска.

Триметазидин в составе базисной антиангинальной терапии повышает толерантность клеток к ишемии за счет переключения метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы. Имеются данные о протективных эффектах триметазидина в отношении ишемически-реперфузионного повреждения за счет улучшения эндотелиальной функции и увеличения коронарного резерва [5]. Это позволяет рассматривать триметазидин как дополнительный инструмент обеспечения органопротекции, в том числе, в когорте пациентов перед прямой реваскуляризацией миокарда.

Целью настоящего исследования явилось оценить эффективность комплексной программы преабилитации, включающей оптимизацию медикаментозной терапии пациентов перед плановым КШ.

## Материал и методы

В исследование было включено 56 пациентов мужского пола со стабильной стенокардией перед выполнением планового КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК), поступивших в клинику для предоперационной подготовки. Пациенты имели многососудистое поражение коронарных артерий, балл по шкале SYNTAX – 26,2 [23,7;30,2]. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ, пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились: возраст старше 75 лет, индекс массы тела (ИМТ)  $> 35$  кг/м<sup>2</sup>, наличие фибрилляции предсердий, болезнь Паркинсона или симптомы паркинсонизма, печеночная недостаточность тяжелой степени (10-15 баллов по Чайлд-Пью), почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, нестабильная стенокардия или течение инфаркта миокарда (ИМ), декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $< 40\%$ , планируемые реконструктивные вмешательства на экстракраниальных и периферических артериях, коррекция клапанных пороков сердца.

После оценки критериев включения и исключения в предоперационном периоде пациенты были рандомизированы на две группы. Пациентам группы 1 ( $n = 28$ , возраст 66,0 [57,0;71,0] лет) проводилась предоперационная подготовка (преабилитация) в следующем объеме: образовательные программы, медикаментозная терапия ИБС (ингибиторы ангиотен-

зинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, статины, ацетилсалициловая кислота), занятия лечебной и дыхательной гимнастикой, дозированной ходьбой. К стандартной медикаментозной терапии был добавлен триметазидин (Предуктал ОД) 80 мг/сут в течение 14 дней предоперационного периода. Пациентам группы 2 (n=28, возраст 64,0 [59,0;66,0] лет) подготовка к операции проводилась в том же объеме, но без назначения триметазидина. Всем пациентам была выполнена прямая реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения в полном объеме.

При поступлении в клинику, помимо предоперационного обследования в рамках рутинной практики, оценивалась толерантность к физической нагрузке по результатам теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении по данным трансторакального эхокардиографического исследования (ЭХО-КГ), определялась концентрация тропонина Т в сыворотке крови.

ЭХО-КГ проводилась с использованием аппарата General Electric Vivid iq, мультисекторным фазированным датчиком 3Sc-RS с частотой 1,3-4,0 МГц. Определялись следующие морфометрические и функциональные параметры: размеры полостей сердца – левых предсердия (ЛП) и желудочка (ЛЖ), конечный систолический и диастолический размеры ЛЖ (КСР ЛЖ и КДР ЛЖ), конечный систолический и диастолический объемы ЛЖ (КСО ЛЖ и КДО ЛЖ), толщина стенок ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП), ФВ ЛЖ по методике Тейхольца. Глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении оценивалась в двухмерном режиме из апикальной позиции по методике «speckle-tracking» при использовании опции «AFI». Анализировались следующие параметры: усредненная глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении (global longitudinal peak strain (GLPS Avg)), а также деформация ЛЖ из четырех- (GLPS A4C), двух- (GLPS A2C) и пятикамерной (GLPS LAX) позиций. В качестве нормативных показателей для глобального продольного стрейна были приняты значения от -18% и менее [6]. ТШХ проводился по стандартной методике. Данные исследования выполнялись исходно при поступлении в клинику и в послеоперационном периоде на 5-7 сут.

Количественная оценка концентрации маркера повреждения миокарда тропонина Т выполнялась с помощью иммунохимического экспресс-анализатора Cardiac Reader (Roche Diagnostics, Швейцария) накануне операции, на 2-е и 5-7-е сутки послеоперационного периода. В качестве порогового значения была принята концентрация 0,1 нг/мл.

Ведение пациентов в послеоперационном периоде не различалось, реабилитационные мероприятия про-

водились в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями (2016 г.) [7].

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0 (Statsoft, США) и включал в себя вычисление абсолютных значений и их долей в процентах, а также медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). Распределение данных отличалось от нормального, поэтому межгрупповые различия оценивались по непараметрическим критериям:  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса – для сравнения двух независимых групп по качественному признаку, критерий Манна-Уитни – для сравнения двух независимых групп по количественному признаку, критерий Вилкоксона – для сравнения двух зависимых групп по количественному признаку. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

На первоначальном этапе был выполнен анализ характеристик изучаемых групп в предоперационном периоде. В изучаемой выборке преобладали пациенты со II функциональным классом (ФК) стенокардии – 45 (80%), артериальной гипертензией – 52 (93%) и перенесенным ИМ в анамнезе – 36 (64%), все пациенты имели II ФК ХСН (NYHA), 22 (39%) курили, 15 (27%) пациентов имели сахарный диабет 2 типа. Средний возраст составил 64,0 [59,0;69,0] лет, пациенты имели избыточную массу тела (ИМТ 27,5 [24,9;31,1] кг/м<sup>2</sup>), проявления абдоминального ожирения (окружность талии – 105,5 [100,5;114,5] см) при сохраненной ФВ ЛЖ (63,0 [60,0;68,0] %). При сравнительном анализе не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий по клинико-анамнестическим характеристикам (табл. 1).

Пациенты изучаемых групп не различались по принимаемой амбулаторно медикаментозной терапии. Так, четырехкомпонентную терапию ИБС (бета-адреноблокаторы, ацетилсалициловая кислота, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II) амбулаторно получали 86% пациентов обеих групп. В стационаре до выполнения КШ пациенты не отмечали клиники стенокардии напряжения, кроме того, ни у одного из пациентов не было выявлено повышения концентрации тропонина Т перед операцией.

Пациенты также не различались по основным дооперационным параметрам ЭХО-КГ и показателям продольной деформации ЛЖ (табл. 2).

Анализ основных параметров интраоперационного периода продемонстрировал отсутствие значимых межгрупповых различий. Так, общая продолжительность операции в группе 1 составила 189,5 [182,0;235,0] мин, в группе 2 – 192,5 [160,0;210,0] мин, ( $p > 0,05$ ); время пережатия аорты составило

**Table 1. Basic clinical and historical characteristics of patients in the preoperative period of CABG, depending on the prehabilitation program**

**Таблица 1. Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов в предоперационном периоде КШ в зависимости от программы преабилитации**

Показатель	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=28)	p
Возраст, лет	66,0 [57,0;71,0]	64,0 [59,0;66,0]	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,6 [23,6;31,5]	26,5 [24,9;31,1]	>0,05
Окружность талии, см	104,0 [102,0;111,0]	109,5 [99,0;116,0]	>0,05
Курение, n (%)	10 (36)	12 (43)	>0,05
Социальное положение (работающие), n (%)	9 (32)	11 (39)	>0,05
EuroScore, баллы	0,66 [0,60;0,74]	0,59 [0,55;0,84]	>0,05
Длительность ИБС, лет	4,0 [2,0;10,0]	3,0 [1,0;12,0]	>0,05
Наличие АГ, n (%)	24 (86)	28 (100)	>0,05
ФК стенокардии, n (%):			
II	23 (82)	22 (78,6)	>0,05
III	5 (18)	6 (21,4)	>0,05
II ФК ХСН, n (%)	28 (100)	28 (100)	>0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (57)	20 (71)	>0,05
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	1 (3)	2 (7)	>0,05
Дислипидемия, n (%)	8 (28,5)	11 (39)	>0,05
СД в анамнезе, n (%)	8 (28,5)	7 (25)	>0,05
ТШХ, м	357,5 [285,0;393,0]	350,0 [270,0;425,0]	>0,05

Данные представлены в виде Ме [Q25;Q75], если не указано иное

КШ – коронарное шунтирование, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы

**Table 2. Morphofunctional parameters of the heart, assessed by transthoracic echocardiographic examination in the preoperative period of CABG**

**Таблица 2. Морфофункциональные параметры сердца, оцененные при трансторакальном эхокардиографическом исследовании в предоперационном периоде КШ**

Показатель	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=28)	p
ФВ ЛЖ, %	63,0 [52,0;68,0]	64,0 [60,0;70,0]	>0,05
КДО ЛЖ, мл	141,0 [124,0;180,0]	141,0 [124,0;160,0]	>0,05
КСО ЛЖ, мл	51,0 [35,0;62,0]	51,0 [41,0;58,0]	>0,05
КДР ЛЖ, см	5,4 [5,1;6,0]	5,4 [5,1;5,7]	>0,05
КСР ЛЖ, см	3,5 [3,0;4,9]	3,5 [3,2;3,7]	>0,05
ЛП, см	4,2 [3,9;4,5]	4,2 [4,0;4,3]	>0,05
МЖП, см	1,1 [0,9;1,1]	1,0 [1,0;1,2]	>0,05
ЗСЛЖ, см	1,0 [0,9;1,1]	1,0 [1,0;1,2]	>0,05
УО, мл	90,0 [70,0;100,0]	90,0 [83,0;102,0]	>0,05
GLPS LAX, %	-19,7 [17,4;19,9]	-18,3 [16,3;18,7]	>0,05
GLPS A4C, %	-16,8 [15,9;19,2]	-18,0 [14,5;18,8]	>0,05
GLPS A2C, %	-18,7 [16,4;20,3]	-19,8 [17,6;22,1]	>0,05
GLPS Avg, %	-18,7 [16,4;19,9]	-18,3 [16,2;19,0]	>0,05

Данные представлены в виде Ме [Q25;Q75]

КШ – коронарное шунтирование, ЛЖ – левый желудочек, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, УО – ударный объем, GLPS LAX – показатель глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении из пятикамерной позиции, GLPS A4C – показатель глобальной деформации ЛЖ, полученный из четырехкамерной позиции, GLPS A2C – показатель глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении из двухкамерной позиции, GLPS Avg – усредненная глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении

42,0 [31,0;48,0] и 38,0 [31,0;63,0] мин, соответственно ( $p>0,05$ ); длительность искусственного кровообращения – 67,0 [53,0;82,0] и 64,0 [60,0;97,0] мин, соответственно ( $p>0,05$ ); количество наложенных шунтов – 2,0 [2,0;3,0] в обеих группах.

Проведенный сравнительный анализ продемонстрировал, что изучаемые группы были сопоставимы по основным характеристикам, оцененным до операции, включая параметры ЭХО-КГ, а также интраоперационные показатели.

В послеоперационном периоде на госпитальном этапе оценивались следующие клинические параметры: наличие клиники стенокардии, суммарное число послеоперационных осложнений и их структура, длительность пребывания пациента в стационаре. У пациентов изучаемых групп не наблюдалось клиники стенокардии в послеоперационном периоде. В структуре осложнений раннего послеоперационного периода преобладали явления гидроторакса, не требующего плевральной пункции, который наблюдался у 12 (43%) пациентов группы 1 и у 13 (46%) пациентов группы 2. Вторым по частоте осложнением было развитие пароксизма фибрилляции предсердий, зарегистрированное у 4 (14%) пациентов в обеих группах. Кроме того, у одного пациента группы 1 наблюдалось развитие кровотечения, потребовавшего рестернотомии. В свою очередь, у 1 пациента группы 2 наблюдалось развитие пневмоторакса, разрешившегося консервативно. Таким образом, суммарное число осложнений в изучаемых группах значимо не различалось, и составило 17 (61%) в группе 1 и 18 (64%) в группе 2 ( $p>0,05$ ).

Ни у одного из пациентов не было отмечено развития периоперационного ИМ, а также признаков значимого повреждения миокарда, что подтверждается лабораторными результатами оценки концентрации тропонина Т, которая не превышала пороговых значений для пациентов после КШ. Значимых межгрупповых

различий по данному показателю выявлено не было как на 2-е, так и на 5-7-е сутки после вмешательства.

Оценка динамики параметров ЭХО-КГ в послеоперационном периоде выявила снижение показателя ФВ ЛЖ в обеих группах по сравнению с дооперационными значениями при отсутствии значимых межгрупповых различий. Так, в группе 1 (с триметазидином) ФВ ЛЖ до и после КШ составила 63,0 [52,0;68,0] и 54,5 [53,5;58,0] %, соответственно ( $p<0,01$ ); в группе 2 (без триметазидина) – 64,0 [60,0;70,0] и 56,0 [55,0;61,0] %, соответственно ( $p<0,01$ ). Полученные результаты отражают закономерное течение раннего послеоперационного периода: снижение сократительной функции миокарда в данные сроки после операции на «открытом» сердце может быть объяснено последствиями кардиopleгии и «хирургической травмой».

Имеются данные, что глобальный продольный стрейн является индикатором гипертрофии и ишемии миокарда, и может рассматриваться как количественный индекс глобальной функции ЛЖ [8]. Принимая во внимание потенциальную значимость данного параметра как раннего маркера дисфункции миокарда, следующим этапом исследования в изучаемых группах провели оценку в динамике показателей деформации ЛЖ в продольном направлении. Продемонстрировано, что в раннем послеоперационном периоде имело место ухудшение параметров продольной деформации в обеих группах по сравнению с дооперационными значениями (табл. 3).

Однако отмечено, что в группе пациентов, получивших триметазидин в дополнение к другим мерам преабилитации, ухудшение показателей продольного стрейна после КШ было менее выраженным, чем в группе принимавших стандартную медикаментозную терапию. При этом отмечались значимо лучшие показатели GLPS LAX и GLPS Avg после операции в группе триметазидина.

**Table 3. Parameters of longitudinal left ventricular deformation before and after CABG, depending on the preoperative approach**

**Таблица 3. Параметры деформации левого желудочка в продольном направлении до и после КШ в зависимости от подхода к предоперационной подготовке**

Параметр	Группа 1 (n=28)		Группа 2 (n=28)	
	До КШ	После КШ	До КШ	После КШ
GLPS LAX, %	-19,7 [17,4;19,9]	-12,0 [10,7;13,7]	-18,3 [16,3;18,7]	-9,25 [8,2;9,4]***
GLPS A4C, %	-16,8 [15,9;19,2]	-9,9 [8,4;12,0]	-18,0 [14,5;18,8]	-9,8 [7,7;12,5]**
GLPS A2C, %	-18,7 [16,4;20,3]	-13,7 [11,8;15,1]**	-19,8 [17,6;22,1]	-12,6 [11,0;15,8]**
GLPS Avg, %	-18,7 [16,4;19,9]	-12,8 [11,5;14,3]	-18,3 [16,2;19,0]	-10,3 [9,2;12,0]***

Данные представлены в виде Ме [Q25;Q75]  
 \*\*\* $p<0,01$  по сравнению с исходным значением в той же группе, † $p<0,05$  по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе  
 КШ – коронарное шунтирование, GLPS LAX – показатель глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении из пятикамерной позиции, GLPS A4C – показатель глобальной деформации ЛЖ, полученный из четырехкамерной позиции, GLPS A2C – показатель глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении из двукамерной позиции, GLPS Avg – усредненная глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении



Оценка физического статуса пациентов в послеоперационном периоде по результатам ТШХ продемонстрировала значимо лучшие результаты среди пациентов с включением триметазида в рамках предоперационной подготовки по сравнению с пациентами без триметазида: 370,0 [260,0;415,0] и 242,0 [202,0;350,0] м, соответственно ( $p=0,0059$ ).

## Обсуждение

С целью обеспечения кардиопротекции на предоперационном этапе целесообразна оптимизация медикаментозной терапии, коррекция факторов риска и коморбидной патологии [9]. Имеются данные об эффективности мероприятий по преабилитации с позиции оптимизации течения послеоперационного периода: снижения частоты развития осложнений и сокращения сроков пребывания пациентов в стационаре и отделения интенсивной терапии [10]. В частности, рядом исследователей показана эффективность дыхательной гимнастики в отношении снижения риска развития послеоперационных бронхолегочных осложнений [11], физических тренировок – в отношении оптимизации исходов операции и улучшения качества жизни [12]. Данные мероприятия являются эффективной и безопасной дополнительной мерой по обеспечению органопротекции.

Наряду с имеющимися результатами продолжается поиск новых инструментов, в частности, возможностей медикаментозной кардиопротекции, в данном аспекте – препараты, обладающие влиянием на внутриклеточный метаболизм, представляются перспективными. Триметазидин обладает доказанным антиишемическим действием при отсутствии гемодинамических эффектов, что позволяет его использовать у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза [13]. Согласно обновленным рекомендациям Европейского общества кардиологов (2019), триметазидин является препаратом второй линии для контроля стенокардии (класс доказательности IIa, уровень B) [14]. По данным ранее проведенных исследований установлено, что назначение метаболических миокардиальных цитопротекторов (триметазида) до и в раннем послеоперационном периоде КШ достоверно предотвращает повреждение миокарда, связанное с хирургическим вмешательством [15]. Результаты исследования Ю.М. Лопатина с соавт. демонстрируют эффективность назначения триметазида в периоперационном периоде в отношении показателей систолической функции ЛЖ, толерантности к физической нагрузке, возможности ограничения ишемически-реперфузионного повреждения миокарда [16]. Полученные данные подтверждаются результатами работы В. Пичугина с соавт., которые показали эффективность терапии триметазидином за счет реализации механизма фармакологического прекодицио-

нирования миокарда [17]. Кардиопротективный эффект триметазида, подтвержденный динамикой маркеров повреждения миокарда, находит отклик в ряде зарубежных публикаций [18,19].

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что пациенты с различным подходом к медикаментозной терапии в предоперационном периоде КШ имеют схожее течение раннего послеоперационного периода. У пациентов изученных групп не выявлены клинические, лабораторные и инструментальные признаки повреждения миокарда с помощью методов, применяемых в рутинной клинической практике. В то же время показано, что пациенты, принимавшие триметазидин в составе комплексной программы преабилитации, демонстрировали лучшую периоперационную динамику показателей продольной деформации ЛЖ по сравнению с пациентами, не принимавшими триметазидин. Это может свидетельствовать в пользу реализации механизма кардиопротекции.

Согласно данным литературы, изменение показателей деформации ЛЖ в продольном направлении визуализируется у пациентов с артериальной гипертензией до развития гипертрофии ЛЖ и изменений со стороны показателя ФВ ЛЖ [20]. При этом параметры деформации и скорости деформации показали себя как маркеры субклинических изменений миокарда при ИБС. В исследовании J.O. Choi с соавт. продемонстрировано, что показатели глобальной и региональной продольной деформации значительно хуже у пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий при сохранной ФВ ЛЖ и отсутствии зон нарушений локальной сократимости в покое [21]. Показано, что показатели продольной деформации ЛЖ коррелируют с величиной ФВ ЛЖ, что находит подтверждение в результатах настоящего исследования, но при этом являются более ранними предикторами снижения сократительной способности миокарда. Кроме того, ухудшение показателей продольного стрейна рассматривается как предиктор прогрессирования сердечной недостаточности [22].

Принимая во внимание данные литературы об использовании показателей продольного стрейна для ранней субклинической диагностики дисфункции миокарда, а также имеющиеся знания о цитопротективном механизме действия триметазида, можно предположить, что результаты проведенного исследования свидетельствуют в пользу возможной реализации механизма кардиопротекции у пациентов при выполнении планового КШ. Ограничением исследования является отсутствие данных о показателях продольной деформации ЛЖ в отдаленном периоде после операции, однако результаты функционального ТШХ свидетельствуют в пользу предлагаемого подхода. Кроме того,

вероятно, что курс лечения триметазидином должен быть более продолжительным на амбулаторном этапе перед выполнением КШ, что позволит получить более значимые результаты и требует дальнейшего изучения.

## Заключение

Результаты проведенного исследования демонстрируют лучшую послеоперационную динамику показателей продольной деформации ЛЖ на фоне включения триметазидина 80 мг/сут в программу преабилитации пациентов с ИБС при плановом КШ. Кроме того, отмечены значимо лучшие показатели толерантности к физической нагрузке по результатам ТШХ в этой группе пациентов. Это позволяет рассматривать данный подход

к предоперационной подготовке эффективным с позиции возможной кардиопротекции и улучшения функционального статуса пациентов после прямой реваскуляризации миокарда.

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

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## Финансирование

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0003, № госрегистрации АААА-А16-116011910161-2 от 19.01.2016.

## References / Литература

1. Scheede-Bergdahl C., Minnella E.M., Carli F. Multi-modal prehabilitation: addressing the why, when, what, how, who and where next? *Anaesthesia*. 2019;74(1):20-6. DOI:10.1111/anae.14505.
2. Moazzami K., Dolmatova E., Maher J., et al. In-Hospital Outcomes and Complications of Coronary Artery Bypass Grafting in the United States Between 2008 and 2012. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(1):19-25. DOI:10.1053/j.jvca.2016.08.008.
3. Barbarash O.L., Zhidkova I.I., Shibanova I.A., et al. The impact of comorbidities and age on the nosocomial outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(2):58-64 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А. и др. Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2019;18(2):58-64]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-2-58-64.
4. Abreu A. Prehabilitation: expanding the concept of cardiac rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(9):970-3. DOI:10.1177/2047487318763666.
5. Di Napoli P., Chierchia S., Taccardi A.A., et al. Trimetazidine improves post-ischemic recovery by preserving endothelial nitric oxide synthase expression in isolated working rat hearts. *Nitric Oxide*. 2007;16:228-36. DOI:10.1016/j.niox.2006.09.001.
6. Pavlyukova E.N., Gladkikh N.N., Baev A.E., Karpov R.S. Global longitudinal strain of the left ventricle after coronary stenting in stable ischemic heart diseases. *Russian Journal of Cardiology* 2016;(2):37-42 (In Russ.) [Павлюкова Е.Н., Гладких Н.Н., Баев А.Е., Карпов Р.С. Глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении после стентирования коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Российский Кардиологический Журнал 2016;(2):37-42]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-2-37-42.
7. Bokeriya L.A., Aronov D.M., Barbarash O.L., et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016;7(3-4):5-71 (In Russ.) [Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. CardioСоматика. 2016;7(3-4):5-71].
8. Brown J., Jenkins C., Marwick T.H. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 2009;157(1):101-5. DOI:10.1016/j.ahj.2008.08.032.
9. Argunova Y.A., Larionov M.V. Perioperative myocardial infarction during coronary artery bypass grafting. The main approaches to diagnosis and prevention. *Russian Journal of Cardiology* 2019;(8):124-31 (In Russ.) [Аргунова Ю.А., Ларионов М.В. Периоперационный инфаркт миокарда при выполнении коронарного шунтирования. Основные подходы к диагностике и профилактике. Российский Кардиологический Журнал. 2019;(8):124-31]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-8-124-131.
10. Marmelo F., Rocha V., Gonçalves D. The impact of prehabilitation on post-surgical complications in patients undergoing non-urgent cardiovascular surgical intervention: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(4):404-17. DOI:10.1177/2047487317752373.
11. Valkenet K., Trappenburg J., Hulzebos E., et al. Effects of a pre-operative home-based inspiratory muscle training programme on perceived health-related quality of life in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Physiotherapy* 2017;103(3):276-82. DOI:10.1016/j.physio.2016.02.007.
12. Argunova Y.A., Pomeskina I.A., Inozemtseva A.A. et al. Clinical efficiency of prehabilitation program in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(4S):15-23 (In Russ.) [Аргунова Ю.А., Помешкина С.А., Иноземцева А.А., и др. Клиническая эффективность преабилитации у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний. 2018;7(4S):15-23]. DOI:10.17802/2306-1278-2018-7-4S-15-23.
13. Thadani U. Trimetazidine for stable and unstable ischemic heart diseases and for heart failure: Is its routine use justified from available data? *Int J Cardiol*. 2020;300:45-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.07.093.
14. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
15. Zhang N., Lei J., Liu Q., et al. The effectiveness of preoperative trimetazidine on myocardial preservation in coronary artery bypass graft patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology*. 2015;131(2):86-96. DOI:10.1159/000375289.
16. Lopatin Iu.M., Dronova E.P. Kliniko-farmakoeconomicheskie aspekty primeneniya trimetazidina modifitsirovannogo vysvobozhdeniia u bol'nykh ishemiceskoi bolezni'iu serdtsa, podvergnutykh kronornomu shuntirovaniu. *Kardiologiya*. 2009;49(2):15-21 (In Russ.) [Лопатин Ю.М., Дронова Е.П. Клинико-фармакоэкономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию. Кардиология. 2009;49(2):15-21].
17. Pichugin V., Antsygina L., Kordatov P., Maksimov A. Myocardial Preconditioning with Trimetazidine During Coronary Bypass Surgery under Extracorporeal Circulation. *Vrach*. 2014;4:27-32 (In Russ.) [Пичугин В., Анцыгина Л., Кордастов П., Максимов А. Прекодиционирование миокарда триметазидином при операциях коронарного шунтирования с искусственным кровообращением. Врач. 2014;4:27-32].
18. Iskesen I., Kural A.T., Eserdag M. et al. Trimetazidine may protect the myocardium during cardiac surgery. *Heart Surg Forum*. 2009;12(3):E175-9. DOI:10.1532/HSF98.20081133.
19. Marzilli M., Vinereanu D., Lopuschuk G., et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol*. 2019;293:39-44. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.05.063.
20. Kang S.J., Lim H.S., Choi B.J., et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(8):907-11. DOI:10.1016/j.echo.2008.01.015.
21. Choi J.O., Cho S.W., Song Y.B., et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessels coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:695-701. DOI:10.1093/ejehocard/jep041.
22. Vdovenko D.V., Libov I.A., Libis R.A. Assessment of function of the left heart myocardium by tissue doppler imaging and speckle tracking echocardiography in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiologiya*. 2019;59(2):17-23 (In Russ.) [Вдовенко Д.В., Либов И.А., Либис Р.А. Тканевая доплерография и speckle-tracking эхокардиография в оценке функционального состояния миокарда левых отделов сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса. Кардиология. 2019;59(2):17-23]. DOI:10.18087/cardio.2019.2.10227.

About the Authors:

**Yulia A. Argunova** – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Rehabilitation, Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Tatiana N. Zvereva** – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Rehabilitation, Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Svetlana A. Pomeshkina** – MD, PhD, Head of Laboratory of Rehabilitation, Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Anna V. Ivanova** – MD, Junior Researcher, Laboratory of Comorbidities in Cardiovascular Diseases, Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Olga M. Polikutina** – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Diagnostic Radiology Research, Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Olga V. Gruzdeva** – MD, PhD, Head of Laboratory of Homeostasis, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Vasilij V. Kashtalap** – MD, PhD, Head of Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Olga L. Barbarash** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Сведения об Авторах:

**Аргунова Юлия Александровна** – к.м.н., н.с., лаборатория реабилитации, отдел клинической кардиологии, НИИ КПССЗ

**Зверева Татьяна Николаевна** – к.м.н., н.с., лаборатория реабилитации, отдел клинической кардиологии, НИИ КПССЗ

**Помешкина Светлана Александровна** – д.м.н., зав. лабораторией реабилитации, отдел клинической кардиологии, НИИ КПССЗ

**Иванова Анна Валерьевна** – м.н.с., лаборатория коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях, отдел клинической кардиологии, НИИ КПССЗ

**Поликутина Ольга Михайловна** – д.м.н., в.н.с., лаборатория лучевых методов диагностики, отдел клинической кардиологии, НИИ КПССЗ

**Груздева Ольга Викторовна** – д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ

**Кашталап Василий Васильевич** – д.м.н., зав. отделом клинической кардиологии, НИИ КПССЗ

**Барбараш Ольга Леонидовна** – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НИИ КПССЗ

# Изменение жесткости сосудистой стенки у больных с ожирением и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

Валерий Иванович Подзолков, Аида Ильгизовна Тарзиманова\*,  
Анна Евгеньевна Брагина, Константин Константинович Осадчий,  
Радик Габдуллович Гатаулин, Каринэ Арсеновна Оганесян,  
Наталья Вячеславовна Лобова, Зарема Болатовна Джафарова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

**Цель.** Изучить изменения жесткости сосудистой стенки у больных с ожирением и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) в период сохранения синусового ритма.

**Материал и методы.** В исследование включено 86 пациентов с ожирением в возрасте от 38 до 72 лет. Пациентов поделили на 2 группы: с ожирением и пароксизмальной формой ФП (группа 1; n=42) или с ожирением и без нарушений ритма (группа 2; n=44). Всем пациентам проводилась оценка основных показателей жесткости стенки магистральных артерий: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) и лодыжечно-плечевой индекс (ABI) в магистральных артериях справа и слева.

**Результаты.** Индекс массы тела не имел статистически значимого различия между группами. Распространенность висцерального ожирения у больных с пароксизмальной формой ФП была статистически значимо выше, чем у пациентов без нарушений сердечного ритма. Выявлено статистически значимое увеличение индекса CAVI у пациентов группы 1 по сравнению с группой 2 ( $9,61 \pm 1,51$  против  $7,92 \pm 0,18$ , соответственно;  $p=0,0003$ ). У больных группы 1 были выявлены корреляции между отношением окружность талии/окружность бедер (OT/ОБ) и индексом CAVI ( $r=0,455$ ;  $p=0,004$ ), отношением ОТ/рост и индексом CAVI ( $r=0,443$ ;  $p=0,003$ ), между ОТ и индексом CAVI ( $r=0,493$ ;  $p=0,002$ ). Выявлена положительная прямая корреляция между индексом CAVI и частотой приступов ФП в течение года:  $r=0,782$  ( $p=0,001$ ).

**Заключение.** Статистически значимое увеличение индекса CAVI, свидетельствующее об изменении жесткости сосудистой стенки, выявлено у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП при сравнении с пациентами с ожирением и без нарушений сердечного ритма. Повышение индекса CAVI коррелировало с увеличением ОТ, отношениями ОТ/ОБ и ОТ/рост. У больных группы 1 выявлена прямая корреляция между индексом CAVI и частотой развития приступов аритмии.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ожирение, жесткость сосудистой стенки.

**Для цитирования:** Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К., Гатаулин Р.Г., Оганесян К.А., Лобова Н.В., Джафарова З.Б. Изменение жесткости сосудистой стенки у больных с ожирением и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):516-521. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-08-05

## Changes in Arterial Wall Stiffness in Patients with Obesity and Paroxysmal Form of Atrial Fibrillation

Valery I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova\*, Anna E. Bragina, Konstantin K. Osadchiy, Radik G. Gataulin, Karine A. Oganessian, Natalia V. Lobova, Zarema B. Jafarova  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

**Aim.** To study changes in vascular wall stiffness in patients with obesity and paroxysmal atrial fibrillation (AF) during sinus rhythm retention.

**Material and methods.** The study included 86 obese patients aged 38 to 72 years. Patients were divided into 2 groups: 42 patients with paroxysmal AF and obesity (Group I) and 44 patients with obesity and without rhythm disturbance (Group II). All patients were evaluated for the main parameters of arterial wall stiffness: the heart-ankle vascular index (CAVI) and the ankle-brachial index (ABI) in the right and left main arteries.

**Results.** Body mass index (BMI) did not differ significantly between groups. The prevalence of visceral obesity in patients with paroxysmal AF was significantly higher than in patients without heart rhythm disorders. The study of vascular wall rigidity revealed a significant increase in the CAVI index in patients with paroxysmal AF compared with this in patients without cardiac arrhythmia. The average value of the CAVI index was  $9.61 \pm 1.51$  and  $7.92 \pm 0.18$ , respectively ( $p=0.0003$ ). In patients with obesity and paroxysmal AF, correlations were found between waist circumference to hip circumference (WC/HC) ratio and CAVI index ( $r=0.455$ ,  $p=0.004$ ); WC/height ratio and CAVI index ( $r=0.443$ ,  $p=0.003$ ); between WC and CAVI index ( $r=0.493$ ,  $p=0.002$ ). A positive direct relationship was found between CAVI index and the frequency of AF attacks during the year:  $r=0.782$  ( $p=0.001$ ).

**Conclusion.** A significant increase in the CAVI index, indicating a change in vascular wall stiffness, was found in patients with obesity and paroxysmal AF when compared with overweight patients without heart rhythm disorders. The increase in the CAVI index was correlated with the increase in WC, the WC/HC ratio, and WC/height ratio. There was a significant direct relationship between the CAVI index and the frequency of arrhythmia attacks in patients with obesity and paroxysmal AF.

**Keywords:** atrial fibrillation, obesity, vascular wall stiffness.

**For citation:** Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Bragina A.E., Osadchiy K.K., Gataulin R.G., Oganessian K.A., Lobova N.V., Jafarova Z.B. Changes in Arterial Wall Stiffness in Patients with Obesity and Paroxysmal Form of Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):516-521. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-05

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tarzimanova@mail.ru

Received/Поступила: 02.02.2020

Accepted/Принята в печать: 16.03.2020

Ожирение является растущей эпидемией, распространенность которой за прошедшие 30 лет увеличилась вдвое. Избыточную массу тела рассматривают как независимый фактор риска развития артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. В настоящее время обсуждается роль ожирения как одного из предрасполагающих факторов возникновения и фибрилляции предсердий (ФП). Доказано, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м<sup>2</sup> повышает риск развития нарушений сердечного ритма на 30% [1].

В современной литературе описаны несколько механизмов влияния избыточной массы тела на развитие аритмий: активация симпатoadrenalовой нервной системы, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, появление АГ, инсулинорезистентность, нарушение липидного обмена, развитие системного воспаления [2-7]. Одним из наименее изученных механизмов, связанных с развитием ФП при ожирении, считают ремоделирование сердечно-сосудистой системы. Доказано, что увеличение жесткости стенки артерий сопровождается развитием диастолической дисфункции миокарда левого желудочка и объемной перегрузки левого предсердия, что лежит в основе патогенеза ФП [8,9].

Впервые влияние ожирения на эластические свойства сосудистой стенки было продемонстрировано в работе J.J. Toto-Moukoio и соавт. [10]. При сравнении групп пациентов с длительно существующей АГ, имевших нормальную и избыточную массу тела, оказалось, что независимо от возраста, пола и уровня артериального давления, скорость пульсовой волны в сосудах верхних конечностей была значительно выше у пациентов с ожирением.

Самостоятельную роль ожирения в развитии сосудистых изменений продемонстрировали J. Ong и соавт. [11]. В исследование были включены молодые здоровые мужчины, которым проводилось измерение жесткости сосудистой стенки на фоне высококалорийной диеты, приводящей к повышению массы тела в среднем на 5 кг за 6-8 нед. При увеличении веса авторы отмечали статистически значимое увеличение жесткости сонных артерий и снижение их податливости. Более выраженные сосудистые изменения ассоциировались с наличием висцерального ожирения, определяемого по данным компьютерной томографии и увеличению окружности талии. Исследователи доказали, что умеренная индуцированная высококалорийным пищевым рационом прибавка массы тела даже у здоровых лиц может приводить к увеличению жесткости артерий [11].

Суб-анализ исследования LIFE показал, что увеличение жесткости сосудистой стенки у пациентов АГ повы-

шает вероятность появления ФП. На большой популяции пациентов было доказано, что увеличение пульсового давления как косвенного показателя жесткости сосудистой стенки является независимым фактором риска возникновения новых случаев аритмии [9].

L.F. Drager и соавт. обнаружили зависимость между показателями жесткости сосудистой стенки и величиной левого предсердия у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. Авторы сделали вывод, что высокая ригидность сосудистой стенки является независимым фактором риска развития ФП [12].

В современной медицинской литературе практически отсутствуют клинические работы, посвященные исследованию жесткости сосудистой стенки у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП.

Цель исследования: изучить изменения жесткости сосудистой стенки у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП в период сохранения синусового ритма.

## Материал и методы

В исследование было включено 86 пациентов с ИМТ от 30 до 44 кг/м<sup>2</sup> в возрасте от 38 до 72 лет (средний возраст 61,2±4,7 лет). В зависимости от наличия ФП больные были разделены на две группы.

Критерием включения пациентов в I группу (n=42) было наличие у больных с ожирением документированного пароксизма ФП, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) или при мониторинге ЭКГ по Холтеру. Группу сравнения (II группа; n=44) составили пациенты с ожирением без нарушений сердечного ритма.

Критерии исключения: стенокардия напряжения I-IV функционального класса, инфаркт миокарда или мозговой инсульт в анамнезе, острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, воспалительные заболевания сердца, пороки сердца, тяжелая патология почек, печени, легких, анемии, онкологические заболевания, беременность, психические заболевания. Все больные подписывали письменное информированное согласие пациента. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол №10-19 от 17.07.2019 г.).

При включении пациентов в исследование всем больным проводилось общее клиническое обследование с оценкой антропометрических показателей: ИМТ, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), отношения ОТ/ОБ и ОТ к росту (ОТ/рост), сагитального абдоминального диаметра. Висцеральное ожирение диагностировалось у пациентов со значениями отношения ОТ/ОБ > 1,0 и отношения ОТ/рост > 0,6.

Для оценки жесткости стенки магистральных артерий использовали прибор VaSera (VS-1000) (Fucuda Denshi,

Япония), который позволял автоматически определять и рассчитывать основные показатели жесткости сосудистой стенки – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), биологический возраст артерий и лодыжечно-плечевой индекс (ABI) в магистральных артериях справа и слева. Расчет индекса CAVI осуществлялся автоматически на основе регистрации плетизмограмм 4-х конечностей, электрокардиограммы и фонокардиограммы с использованием специального алгоритма для расчетов (формула Bramwell-Hill) [13].

Структурно-функциональное состояние миокарда оценивали методом эхокардиографии на аппарате «Siemens» (Германия), датчиком с частотой 3,74 МГц. Использовались стандартные позиции.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы SPSS23.0 с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Числовые данные описывались с помощью средней арифметической (M) и ее среднеквадратического отклонения ( $\sigma$ ). Статистический анализ проводился с использованием параметрического критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводился с использованием корреляционного критерия r Пирсона. Статистически значимым считали результат при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клиническо-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, распространенности АГ, сахарного диабета, курения. Пациенты с ожирением и пароксизмальной формой ФП были статистически значимо старше больных группы сравнения. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых событий была сопоставима у

больных I и II группы. Большинство больных, включенных с исследованием, имели более двух факторов риска, что определяло высокий риск сердечно-сосудистых событий. При сравнении общего числа факторов риска статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Уровень общего холестерина плазмы крови в I группе составил  $6,1 \pm 1,9$  ммоль/л, во II группе –  $5,9 \pm 2,6$  ммоль/л, липопротеинов низкой плотности –  $3,4 \pm 0,3$  и  $3,1 \pm 0,2$  ммоль/л, липопротеинов высокой плотности –  $1,2 \pm 0,1$  и  $1,4 \pm 0,1$  ммоль/л, триглицеридов  $1,9 \pm 0,2$  и  $1,7 \pm 0,1$  ммоль/л, глюкозы  $5,9 \pm 1,1$  и  $6,2 \pm 1,2$  ммоль/л, соответственно, и не имел статистически значимых различий.

При проведении антропометрических измерений было выявлено, что ИМТ не имел статистически значимых различий у больных изучаемых групп. Антропометрические показатели висцерального ожирения были статистически значимо выше в I группе, чем во II группе (табл. 2). Распространенность висцерального ожирения у больных I группы была статистически значимо выше, чем у пациентов II группы (42 [100%] пациента против 32 [72%] пациентов;  $p = 0,0002$ ).

При исследовании ригидности сосудистой стенки было выявлено статистически значимое увеличение индекса CAVI у пациентов с пароксизмальной формой ФП, чем у больных без нарушения сердечного ритма (рис. 1).

Систолическое офисное артериальное давление (АД) у пациентов I группы составило  $147 \pm 5,2$  мм рт.ст., во II группе –  $152 \pm 6,8$  мм рт.ст., диастолическое АД –  $88,7 \pm 2,8$  и  $86 \pm 2,1$  мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) –  $77,0 \pm 3,8$  и  $75,5 \pm 2,9$  уд/мин, соответственно. Статистически значимых различий по АД и ЧСС между исследуемыми группами выявлено не было.

**Table 1. Clinical characteristics of patients**

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных**

Параметр	I группа (n=42)	II группа (n=44)	p
Возраст, лет	63,5±4,8	56,7±4,5	0,002
Женщины, n (%)	25 (60)	28(64)	>0,05
Мужчины, n (%)	17 (40)	16(36)	>0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	36 (85,7)	36 (81,8)	>0,05
I степень	3 (7,1)	3(6,8)	>0,05
II степень	20 (47,6)	18 (41)	>0,05
III степень	13 (31)	15 (34)	>0,05
Длительность АГ, годы	8,8±1,4	7,9±1,9	>0,05
Сахарный диабет, n (%)	17 (40)	18 (41)	>0,05
Курение, n (%)	3 (9)	3 (10)	>0,05
Данные представлены в виде M±σ или n (%)			
АГ – артериальная гипертензия			

**Table 2. Anthropometric indicators in patients of groups I and II**

**Таблица 2. Антропометрические показатели у больных I и II групп**

Показатели	I группа (n=42)	II группа (n=44)	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,9±0,9	32,1±0,9	>0,05
ОТ, см	119,3±4,0	106,27±2,7	0,03
ОБ, см	105,5±3,57	109±2,7	>0,05
ОТ/ОБ	1,37±0,09	0,84±0,06	0,002
ОТ/рост	0,72	0,64	0,001
Сагиттальный абдоминальный диаметр, см	38,0±1,3	31,9±0,9	0,002
Данные представлены в виде M±σ			
ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер			

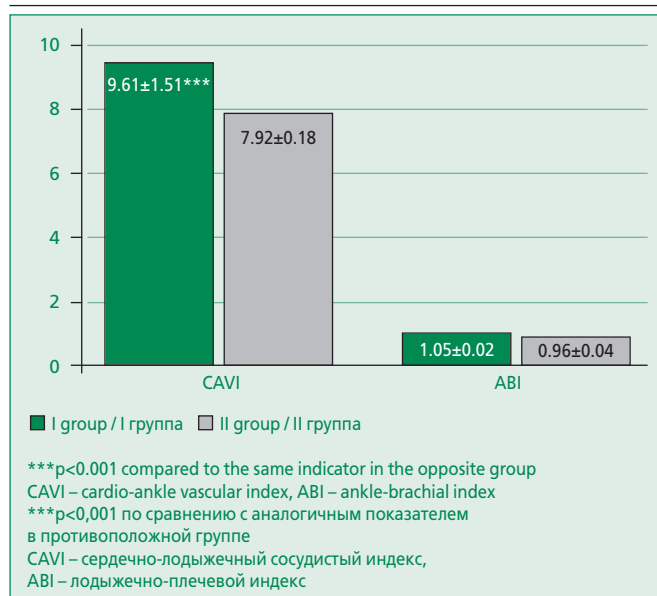


Figure 1. Vascular wall stiffness indicators in patients of the studied groups

Рисунок 1. Показатели жесткости сосудистой стенки у больных I и II групп

Нами была изучена зависимость между антропометрическими показателями висцерального ожирения и индексами жесткости сосудистой стенки в исследуемых группах. У больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП были выявлены корреляции CAVI с ОТ, отношениями ОТ/ОБ и ОТ/рост (рис. 2).

При проведении эхокардиографии у всех больных, включенных в исследование, обнаружены нормальные значения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), конечного диастолического и конечного систолического объема левого желудочка (табл. 3).

Пациенты I группы имели статистически значимо большие объем левого предсердия (ЛП), индекс массы миокарда ЛЖ и толщину эпикардиальной жировой ткани при сравнении с аналогичными показателями

Table 3. Echocardiography parameters in patients of groups I and II

Таблица 3. Показатели эхокардиографии у больных I и II групп

Параметр	I группа (n=42)	II группа (n=44)	p
ФВ ЛЖ, %	58,1±6,1	56,0±7,6	>0,05
КДО ЛЖ, мл	114,8±12,2	114,0±10,9	>0,05
КСО ЛЖ, мл	47,8±9,3	49,0±9,8	>0,05
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	183,3±21,5	160,7±24,6	0,03
Объем ЛП, мл	70,2±3,3	58,3±4,8	0,004
Е/А	0,80±0,15	1,01±0,14	0,002
Толщина эпикардиальной жировой ткани, мм	9,60±1,12	7,09±1,08	0,001

Данные представлены в виде М±σ  
ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ЛП – левое предсердие, Е/А – соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердия

во II группе (табл. 3). При этом значения соотношения Е/А у пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП было менее 1,0, что характеризует появление диастолической дисфункции миокарда ЛЖ.

Для оценки взаимосвязи между показателями жесткости сосудистой стенки и частотой пароксизмов аритмии у больных I группы был проведен корреляционный анализ. Выявлена положительная прямая зависимость между индексом CAVI и частотой приступов ФП в течение года ( $r=0,782$ ,  $p=0,001$ ; рис. 3). Полученная зависимость доказывает прямую связь между сосудистыми поражениями и развитием пароксизмов ФП у больных с висцеральным ожирением. Статистически значимых связей между индексом CAVI и возрастом получено не было.

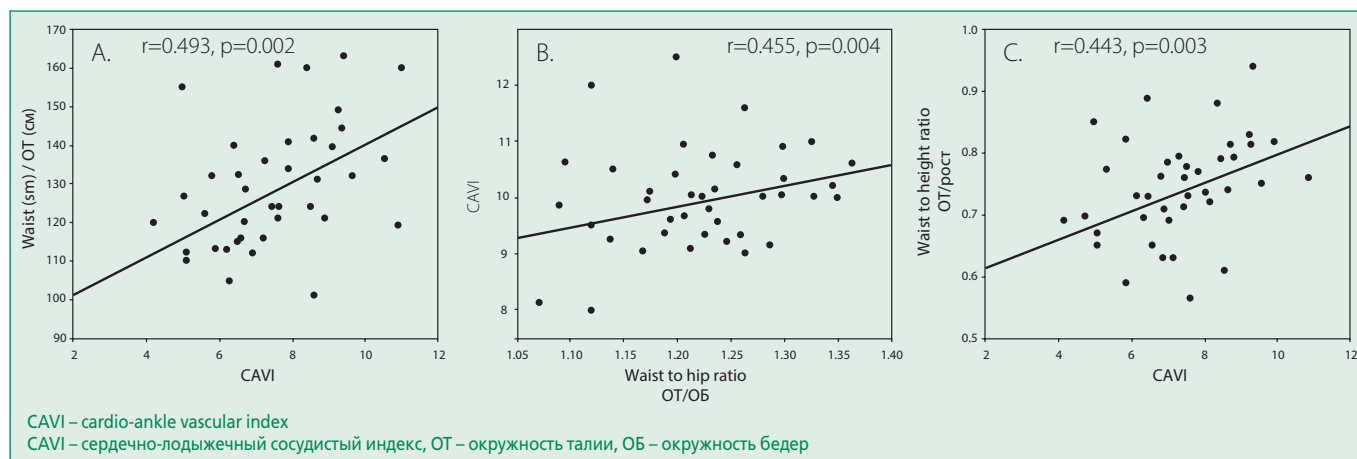


Figure 2. Correlation between the CAVI index and waist (A), waist to hip ratio (B), waist to height ratio (C) in patients of group I

Рисунок 2. Корреляции между индексом CAVI и ОТ (A), отношениями ОТ/ОБ (B), ОТ/рост (C) у больных I группы

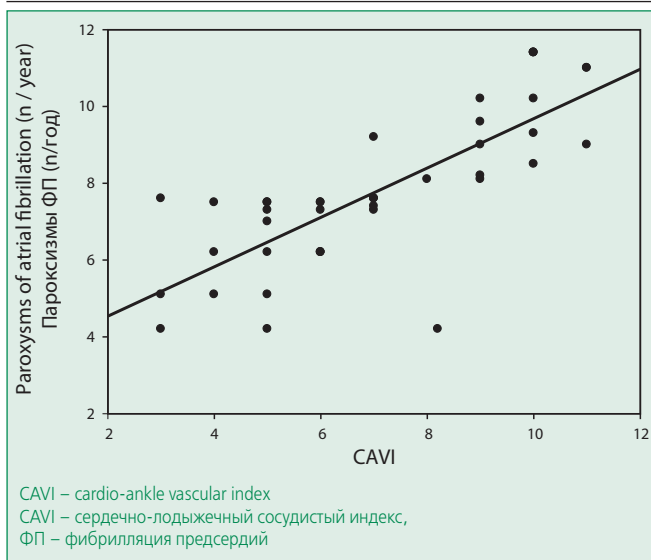


Figure 3. Correlation of CAVI with the frequency of paroxysms of atrial fibrillation in patients of group I  
Рисунок 3. Корреляция между индексом CAVI и частотой пароксизмов ФП у больных I группы

## Обсуждение

До настоящего времени вопрос о механизмах влияния ожирения на развитие ФП остается предметом дискуссий. В нашем исследовании было показано, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП распространенность висцерального ожирения была статистически значимо выше, чем у больных без нарушений сердечного ритма. Наряду с увеличением ОТ, сагитального абдоминального диаметра, соотношением ОТ/ОБ, ОТ/рост у пациентов с ФП наблюдалось статистически значимое увеличение толщины эпикардальной жировой ткани. Во Фрамингемском исследовании при проведении магнитной резонансной томографии сердца пациентам с ожирением было установлено, что увеличение объема эпикардальной жировой ткани сопровождалось возрастанием размеров ЛП и способствовало появлению наджелудочковых аритмий [14]. Можно полагать, что появление жировой инфильтрации миокарда приводит к нарушению межклеточного взаимодействия, способствует развитию фиброза и изменению электрофизиологических свойств предсердной ткани.

Еще одним из значимых факторов в развитии ФП при ожирении можно считать ремоделирование сосудистой стенки. Мы обнаружили статистически значимое увеличение индекса CAVI у больных I группы. При этом только в группе пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП были выявлены связи между значением индекса CAVI и антропометрическими показателями висцерального ожирения. Результаты нашего исследования дают основания полагать, что появление висцерального ожирения способствует развитию сердечно-сосудистого ремоделирования. Проведенные исследования последних лет убедительно продемонстрировали, что увеличение уровня адипоцитокинов при висцеральном ожирении нарушает функцию эндотелия, активирует моноциты и макрофаги, усугубляет расстройства метаболизма липопротеидов, приводит к гиперпродукции факторов воспаления [15-17].

В нашем исследовании было обнаружено, что появление частых пароксизмов ФП коррелировало с увеличением индекса CAVI, полученная зависимость доказывает прямую связь между поражением сосудистой стенки и развитием аритмических осложнений при висцеральном ожирении: от увеличения жесткости сосудистой стенки, развития диастолической дисфункции ЛЖ, увеличения объема ЛП и появления ФП.

## Заключение

Статистически значимое увеличение индекса CAVI, свидетельствующее об изменении жесткости сосудистой стенки, обнаружено у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП при сравнении с пациентами с избыточной массой тела без нарушений сердечного ритма. Повышение индекса CAVI было связано с увеличением ОТ, соотношением ОТ/ОБ, ОТ/рост.

Выявлена статистически значимая прямая зависимость между индексом CAVI и частотой развития приступов аритмии у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП.

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

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.



## References / Литература

1. Wong C.X., Sullivan T., Sun M.T., et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clinical Electrophysiology*. 2015;1:139-52. DOI:10.1016/j.jacep.2015.04.004.
2. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Gataulin R.G., et al. The role of obesity in the development of atrial fibrillation: the current state of the problem. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):109-14 (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Гатаулин Р.Г., и др. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2019;18(4):109-14]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-4-109-114.
3. Goudis C.A., Korantzopoulos P., Ntalas I.V., et al. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol*. 2015;66(5):361-9. DOI:10.1016/j.jcc.2015.04.002.
4. Kotsis V., Stabouli S., Papakatsika S., et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res*. 2010;33(5):386-93. DOI:10.1038/hr.2010.9.
5. Ogunsua A.A., Shaikh A.Y., Ahmed M., McManus D.D. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2015;11(4):228-34. DOI:10.14797/mdcj-11-4-228.
6. Yang T., Yang P., Roden D.M., Darbar D. Novel KCNA5 mutation implicates tyrosine kinase signaling in human atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010;7(9):1246-52. DOI:10.1016/j.hrthm.2010.05.032.
7. Lumeng C.N., DelProposto J.B., Westcott D.J., et al. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. *Diabetes*. 2008;57(12):3239-46. DOI:10.2337/db08-0872.
8. Shantsila E., Shantsila A., Blann A.D., Lip G.Y. Left Ventricular Fibrosis in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111(7):996-1001. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.12.005.
9. Larstrop A., Ariansen I., Gjesdal K., et al. Association of pulse pressure with new-onset atrial fibrillation in patient with hypertension and left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2012;60(2):347-53. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195032.
10. Toto-Moukoko J.J., Achimastos A., Asmar R.G., et al. Pulse wave velocity in patients with obesity and hypertension. *Am Heart J*. 1986;112:136-40.
11. Orr J., Gentile C., Davy B., et al. Large artery stiffening with weight gain in humans. Role of visceral fat accumulation. *Hypertension*. 2008;51:1519-24. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.112946.
12. Drager L.F., Bortolotto L.A., Pedrosa R.P., et al. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2010;144(2):257-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2009.01.018.
13. Milyagin V.A., Milyagina I.V., Purygina M.A. Volumetric sphygmography method with VaSera VS-1500N: guidelines. Smolensk: SGMA; 2014 (In Russ.) [Милягин В.А., Милягина И.В., Пурьгина М.А. Метод объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500N: методические рекомендации. Смоленск: СГМА; 2014].
14. Fox C.S., Gona P., Hoffmann U., et al. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(12):1586-91. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828970.
15. Salgado-Somoza A., Teixeira-Fernandez E., Fernandez A.L., et al. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(1):H202-9. DOI:10.1152/ajpheart.00120.2010.
16. Gaudino M., Andreotti F., Zamparelli R., et al. The -174G/C interleukin 6 polymorphism influences postoperative interleukin 6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation*. 2003;108 Suppl 1:II195-9. DOI:10.1161/01.cir.0000087441.48566.0d.
17. Kondo H., Abe I., Gotoh K., et al. Interleukin 10 Treatment Ameliorates High-Fat Diet-Induced Inflammatory Atrial Remodeling and Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(5):e006040. DOI:10.1161/CIRCEP.117.006040.

### About the Authors:

**Valery I. Podzolkov** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2, Director of Therapeutic Clinic, University Clinical Hospital №4, Sechenov University

**Aida I. Tarzimanova** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

**Anna E. Bragina** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

**Konstantin K. Osadchiy** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

**Radik G. Gataulin** – MD, Postgraduate Student, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

**Karine A. Oganessian** – MD, Head of Internal Medicine Department, University Hospital №4, Sechenov University

**Natalia V. Lobova** – MD, Physician, Internal Medicine Department, University Hospital №4, Sechenov University

**Zarema B. Jafarova** – MD, Head of Functional Diagnostics Department, University Hospital №4, Sechenov University

### Сведения об авторах:

**Подзолков Валерий Иванович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2, директор клиники факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

**Тарзиманова Аида Ильгизовна** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

**Брагина Анна Евгеньевна** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

**Осадчий Константин Константинович** – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

**Гатаулин Радик Габдуллович** – аспирант, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

**Оганесян Каринэ Арсеновна** – зав. терапевтическим отделением, Университетская клиническая больница №4, Сеченовский Университет

**Лобова Наталья Вячеславовна** – врач-терапевт, Университетская клиническая больница №4, Сеченовский Университет

**Джафарова Зарема Болатовна** – зав. отделением функциональной диагностики, Университетская клиническая больница №4, Сеченовский Университет

# Реальная оценка профиля международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих антагонисты витамина К

Шерин Ибрагим Фарег\*, Усама Санад Арафа, Амаль Абу Эльфадл Хасан, Хейди Магди Машхур, Ахмед Махмуд Бендари

Университет Бенха. Арабская Республика Египет, 13512, г. Бенха, ул. Фарид Нада

Необходимо тщательно контролировать состояние коагуляции на фоне приема антагонистов витамина К (АВК), чтобы обеспечить максимальную эффективность с минимальным уровнем осложнений.

**Цель.** Оценить реальные значения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, принимающих АВК, и определить возможные предикторы, ассоциированные с хорошим контролем МНО, с последующим расчетом показателя времени в терапевтическом диапазоне (ВТД), основываясь на данных МНО для каждого пациента.

**Материал и методы.** В исследование включено 200 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих антагонисты витамина К в качестве антикоагулянта. Исходя из значений ВТД, сформировано две группы: группа I с показателем ВТД  $\geq 65\%$  ( $n=93$ ) и группа II с ВТД  $< 65\%$  ( $n=107$ ). Риск инсульта и геморрагический риск рассчитывали с помощью шкал CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED, соответственно. Наличие коморбидных заболеваний оценивали с помощью индекса Чарлсона. ВТД рассчитывали с использованием методики Розендала.

**Результаты.** Пациенты группы I (ВТД  $\geq 65\%$ ) были моложе ( $p < 0,001$ ), среди них преобладали мужчины ( $p < 0,074$ ) с высоким уровнем образования ( $p < 0,001$ ), у них был более низкий расчетный риск инсульта и геморрагический риск (среднее значение по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc было 1,0, а по шкале HAS-BLED – 0,0 баллов), и они также имели меньше сопутствующих заболеваний (средний индекс Чарлсона составлял 0,0;  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами группы II (ВТД  $< 65\%$ ). Уровень неадекватного контроля МНО на фоне приема АВК (ВТД  $< 65$ ) составил 52%. Был проведен многомерный логистический регрессионный анализ для выявления значимых независимых предикторов хорошего контроля МНО (при показателях ВТД  $\geq 65\%$ ). Было обнаружено, что высокий уровень образования по сравнению с его более низким уровнем является единственным значимым независимым предиктором хорошего контроля МНО (отношение шансов = 1,33, 95% доверительный интервал 34,24-514,44;  $p < 0,001$ )

**Заключение.** Установлено, что высокий уровень образования по сравнению с более низким его уровнем является единственным значимым независимым предиктором в отношении достижения адекватного контроля МНО.

**Ключевые слова:** антагонисты витамина К, международное нормализованное соотношение, коагуляция.

**Для цитирования:** Фарег Ш.И., Арафа У.С., Хасан А.А.Э., Машхур Х.М., Бендари А.М. Реальная оценка профиля международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих антагонисты витамина К. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):522-527. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-14

## Real-Life International Normalized Ratio Profile in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Prescribed Vitamin K Antagonist

Shereen Ibrahim Farag\*, Osama Sanad Arafa, Amal Abou Elfadl Hassan, Haidy Magdy Mashhour, Ahmed Mahmoud Bendary  
Benha University, Fared Nada Street, Benha, Qalubiya Governorate, 13511 Arab Republic of Egypt

Coagulation status with vitamin K antagonists (VKAs) needs to be monitored carefully to ensure maximal efficacy with minimal complication rates.

**Aim.** To study the international normalized ratio (INR) values in patients on VKAs in selected area, find out which patient characteristics that is associated with good INR control and calculation of the time in the therapeutic range (TTR) according to the number of INR/Patient.

**Material and methods.** A total of 200 patients with non-valvular atrial fibrillation prescribed vitamin K antagonist as anticoagulant were evaluated. They were divided into two groups: group I with TTR  $\geq 65\%$  ( $n=93$ ) and group II with TTR  $< 65\%$  ( $n=107$ ). Stroke and hemorrhagic risks were calculated by means of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score and HAS-BLED score, respectively. Presence of comorbid diseases was assessed by the Charlson index. TTR was calculated using Rosendaal method.

**Results.** Patients in group I (TTR  $\geq 65\%$ ) were younger ( $p < 0.001$ ), more often men ( $p < 0.074$ ) with a high level of education ( $p < 0.001$ ), had lower stroke and hemorrhagic risks (mean CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score was 1.0 and HAS-BLED score – 0.0), and also had fewer comorbidities (mean Charlson index was 0.0;  $p < 0.001$ ) compared to patients in group II (TTR  $< 65\%$ ). The rate of inadequate control with VKAs (TTR  $< 65$ ) was 52%. Multivariate logistic regression analysis was done to see the significant independent predictors for a good INR control i.e. TTR  $\geq 65\%$ . It was found that high level of education compared to lower levels is the only significant independent predictor for obtaining good INR control (odds ratio = 1.33, 95% confidence interval 34.24-514.44,  $p < 0.001$ )

**Conclusion.** It was found that high level of education compared to lower levels is the only significant independent predictor for obtaining good INR control.

**Keywords:** vitamin K antagonists, international normalized ratio, coagulation.

**For citation:** Farag S.I., Arafa O.S., Hassan A.A.E., Mashhour H.M., Bendary A.M. Real-Life International Normalized Ratio Profile in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Prescribed Vitamin K Antagonist. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):522-527. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-14

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dr.shereenfarag@gmail.com

Received/Поступила: 08.12.2019

Accepted/Принята в печать: 21.01.2020

## Введение

Антагонисты витамина К (АВК) остаются наиболее широко используемой фармацевтической группой, учитывая большой опыт их применения и относительно низкую стоимость. На фоне их приема необходимо тщательно контролировать показатели коагуляции, чтобы обеспечить максимальную эффективность при минимальном уровне осложнений. Для выражения коагуляционного статуса используется международное нормализованное отношение (МНО), а максимальная эффективность действия антикоагулянтов достигается при показателях от 2 до 3. Для оценки выраженности антикоагуляционного эффекта было предложено несколько формул. Среди них – показатель времени в терапевтическом диапазоне (ВТД) является наиболее полным и простым в использовании, позволяя адекватно оценить эффективность и безопасность антикоагуляции на фоне приема АВК [1].

АВК имеют узкий терапевтический диапазон действия (целевое МНО 2-3), при этом анализ литературы демонстрирует в целом низкое качество контроля антикоагуляционного эффекта [2], однако между странами и регионами имеются существенные различия [1].

У пациентов с субоптимальным контролем антикоагуляции на фоне АВК должны быть предприняты стратегии, направленные на улучшение этого контроля, включая переход на пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К (ПОАК), но иногда это может быть невозможно в связи с некоторыми факторами, например, в течение периода беременности или при тяжелой почечной недостаточности [3].

Поэтому изучение реального состояния антикоагулянтного статуса у пациентов, получающих АВК, представляется важным и полезным для клинической практики.

Целью данного исследования было изучение реальных значений МНО у пациентов, принимающих АВК, с определением возможных предикторов, ассоциирующихся с хорошим контролем данного показателя.

## Материал и методы

*Дизайн исследования и подбор пациентов.* В период с октября 2018 г. по сентябрь 2019 г. после утверждения комитетом по этике на кафедре кардиологии университетского госпиталя Бенха в Египте было проведено одноцентровое клиническое исследование, включавшее перекрестные наблюдения. В исследование были включены 200 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающие АВК в качестве пероральной антикоагулянтной терапии для профилактики тромбэмболических осложнений. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты включены в две группы в соответствии с периодом ВТД:

- 1) Группа I: пациенты с ВТД  $\geq 65\%$ ;
- 2) Группа II: пациенты с ВТД  $< 65\%$ .

Возможности исследования предполагали предварительный скрининг не менее 2000 лабораторных анализов МНО для оценки возможности включения участников в протокол.

Пациенты младше 18 лет, госпитализированные в данный момент или участвующие в другом клиническом исследовании и не желающие или неспособные дать письменное информированное согласие, не включались в данное исследование.

*Изучаемые данные включали* возраст, пол, уровень образования, факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, ожирение, дислипидемия), анамнез (инсульт/транзиторная ишемическая атака [ТИА], ишемическая болезнь сердца [ИБС], хроническая болезнь почек [ХБП], хронические болезни печени), фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), риск инсульта и геморрагических осложнений (были рассчитаны с помощью шкал CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED, соответственно). Наличие сопутствующих заболеваний оценивали с помощью индекса Чарлсона. ВТД рассчитывали по методике Розендаля.

*Лабораторные исследования включали* общеклинический анализ крови, уровень сахара в крови, креатинин в сыворотке крови, гликозилированный гемоглобин (Hb<sub>A1c</sub>), печеночные трансаминазы (АЛТ и АСТ). Коагуляционный статус оценивался на основании повторных последовательных значений МНО в соответствии с местным протоколом. Измерения МНО проводились один раз в месяц для всех пациентов в течение одного года наблюдения. У каждого пациента было зарегистрировано не менее 10 значений данного показателя.

*Статистический анализ.* Все непрерывные переменные были представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение или медиана (диапазон). Дискретные переменные были представлены в виде значений (в процентах). Контрольные параметры сравнивали между группами пациентов, отвечающих требованиям (ВТД  $\geq 65\%$ ) или не отвечающими требованиям (ВТД  $< 65\%$ ) адекватного контроля коагуляции на фоне приема АВК. Критерий Стьюдента и тест Манна-Уитни использовались для сравнения средних значений двух групп количественных данных, параметрических и непараметрических, соответственно. Качественные данные сравнивались с помощью теста хи-квадрат. Для одномерного анализа и многомерной корректировки использовался логистический регрессионный анализ. Выполнены многомерные модели, включающие в себя переменные, являющиеся клинически значимыми предикторами адекватного контроля приема АВК, а также переменные с уровнем значи-

мости  $p < 0,1$  при одномерном анализе. Результаты были представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95%ДИ). Двустороннее значение  $p < 0,05$  считалось значимым для всех видов анализа. Все статистические расчеты проводились с использованием статистического пакета SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версии 20 (SPSS Inc., Чикаго, IL).

Методика Розендала заключается в использовании линейной интерполяции для оценки значений МНО каждый день на протяжении всего периода удачных измерений МНО [4]. В отношении вычисления процентного нахождения показателя МНО в заданном интервале метод Розендала является оптимальным, так как включает частоту определения показателя МНО (количество измерений) и их фактические значения, предполагая, что изменения между последовательными измерениями МНО являются линейными во времени. Неадекватный контроль антикоагуляции соответствует оценочному показателю ВТД  $< 65\%$  [5].

## Результаты

Всего для скрининга было включено 248 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получавших антагонисты витамина К в качестве перорального антикоагулянта для профилактики тромбоэмболических осложнений. В дальнейшем 48 пациентов были

исключены из исследования, так как они не выполнили необходимый набор измерений МНО, и, в итоге, оценка качества антикоагуляции на фоне АВК проводилась на выборке из 200 пациентов.

Участники исследования были распределены на две группы в соответствии с показателем ВТД:

1. Группа I: 93 пациента (46,5%) с ВТД  $\geq 65\%$ ;
2. Группа II: 107 пациентов (53,5%) с ВТД  $< 65\%$ .

Исходные клинические характеристики исследуемых групп. Средний возраст в группе I и II статистически значимо отличался, и составил  $41,53 \pm 14,83$  и  $52,69 \pm 15,82$  лет, соответственно ( $p < 0,001$ ). В I группе 50 пациентов (53,8%) были мужчины, а во II группе – 44 пациента (41,1%), что не сопровождалось значимыми различиями ( $p < 0,074$ ). Высокий уровень образования был более распространен в группе I ( $p < 0,001$ ). В группе II преобладали хронические заболевания (сахарный диабет, гипертония, курение, дислипидемия и ожирение). В анамнезе пациенты II группы чаще имели ИБС, инсульт/ТИА, ХБП и хронические болезни печени (табл. 1).

Данные лабораторных исследований и ФВЛЖ исследуемых групп представлены в табл. 2.

Оценка риска по шкале  $CHA_2DS_2-VASc$ : средний результат составил 1,0 (0,0-3,0) для группы I и 2,0 (1,0-4,0) – для группы II, со статистически значимой разницей ( $p < 0,001$ ).

**Table 1. Comparison between group I and II according to baseline clinical characteristics**

**Таблица 1. Сравнительная характеристика исходных клинических параметров в группах I и II**

Характеристики	Группа I (ВТД $\geq 65\%$ ; n=93)	Группа II (ВТД $< 65\%$ ; n=107)	Статистический тест	p
Возраст, лет	41,5 $\pm$ 14,8	52,7 $\pm$ 15,8	5,13 <sup>a</sup>	<0,001
Мужчины, n (%)	50 (53,8)	44 (41,1)	3,19 <sup>b</sup>	0,074
Уровень образования, n (%)				
Низкий	0	37 (34,6)		
Средний	19 (20,4)	66 (61,7)	125,44 <sup>b</sup>	<0,001
Высокий	74 (79,6)	4 (3,7)		
<b>Хронические заболевания, n (%)</b>				
Сахарный диабет	20 (21,5)	50 (46,7)	13,92 <sup>c</sup>	<0,001
Артериальная гипертония	33 (35,5)	45 (42,1)	0,90 <sup>c</sup>	0,34
Курение	23 (24,7)	32 (29,9)	0,67 <sup>c</sup>	0,41
Дислипидемия	23 (24,7)	35 (32,7)	1,54 <sup>c</sup>	0,22
Ожирение	25 (26,9)	43 (40,2)	3,93 <sup>c</sup>	0,048
<b>Анамнез, n (%)</b>				
ИБС	24 (25,8)	41 (38,3)	3,55 <sup>c</sup>	0,06
Инсульт/ТИА	9 (9,7)	25 (23,4)	6,61 <sup>c</sup>	0,01
ХБП	12 (12,9)	34 (31,8)	10,01 <sup>c</sup>	0,002
Хронические болезни печени	15 (16,1)	36 (33,6)	8,04 <sup>c</sup>	0,005
Данные представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение, если не указано иное				
<sup>a</sup> t-критерий Стьюдента, <sup>b</sup> критерий хи-квадрат, <sup>c</sup> критерий Манна-Уитни				
ВТД – время в терапевтическом диапазоне, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек				

**Table 2. Comparison between group I and II according to lab results and left ventricular ejection fraction**  
**Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторных результатов и уровня фракции выброса левого желудочка в группах I и II**

Характеристики	Группа I (ВТД $\geq$ 65%; n=93)	Группа II (ВТД<65%; n=107)	Критерий Манна-Уитни	p
ФВЛЖ, %	60,0 (54,0-64,0)	55,0 (46,0-61,0)	3,89	<0,001
Гемоглобин, г/дл	11,64 (10,64-12,75)	11,6 (10,78-12,94)	0,29	0,77
Hb <sub>A1C</sub> , %	4,79 (4,21-5,21)	4,9 (4,31-6,9)	2,45	0,014
Креатинин сыворотки, мг/дл	1,08 (0,87-1,2)	1,1 (0,9-1,64)	2,34	0,019

Показатели представлены в виде медиан (интерквартильный диапазон)  
 ВТД – время в терапевтическом диапазоне, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Hb<sub>A1C</sub> – гликозилированный гемоглобин

Оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED: средний результат составил 0,0 (0,0-1,0) для группы I и 1,0 (0,0-3,0) – для группы II, со статистически значимой разницей (p=0,001).

Индекс коморбидности Чарлсона: различия по степени коморбидности были также статистически значимы, со средними показателями 0,0 (0,0-2,0) для группы I и 3,0 (1,0-5,0) – для группы II (p<0,001).

Процент нахождения в оптимальном ВТД: среднее значение интервала ВТД составило 68,0% (67,0-70,0) для группы I, в то время как в группе II оно составило 52,0% (48,0-57,0), со статистически значимой разницей (p<0,001).

Был проведен многомерный логистический регрессионный анализ для выявления значимых независимых предикторов хорошего контроля МНО (при показателях ВТД $\geq$ 65%).

Установлено, что высокий уровень образования по сравнению с более низкими уровнями является единственным значимым независимым предиктором хорошего контроля МНО (ОШ=133, 95%ДИ 34,24-514,44; p<0,001) (табл. 3).

## Обсуждение

В нашем исследовании группа I была значительно моложе по возрасту, включала больше мужчин, высокообразованных, с более низким риском инсульта и геморрагических осложнений, а также с меньшим количеством сопутствующих заболеваний, чем группа II. Однако при адаптации ко всем этим ранее упомянутым факторам в многомерной логистической регрессионной модели было обнаружено, что высокий уровень образования по сравнению с более низкими уровнями является единственным значимым независимым предиктором достижения хорошего контроля МНО (ОШ=133, 95%ДИ 34,24-514,44; p<0,001). Наблюдаемое очень высокое соотношение шансов при высоком образовательном уровне вместе с очень широким диапазоном объясняется небольшим размером выборки исследования. Такой небольшой размер выборки также привел к неожиданным результатам, ко-

гда многие другие потенциальные предикторы (например, высокие баллы по шкале риска тромбоэмболий и кровотечений) не показали значимой корреляции с хорошим контролем МНО.

В данной работе частота недостаточного контроля антикоагулянтного действия на фоне приема АВК (ВТД<65) составляет 52%. Эти результаты согласуются с результатами, полученными В.С. Vicente и соавт. [6], которые изучали связь между хорошим контролем МНО и высоким уровнем образования, и обнаружили, что частота неадекватного контроля статуса коагуляции при лечении АВК (ВТД<65) составила 54%.

Большое обсервационное исследование с участием 6250 пациентов из Франции, Германии, Италии и Великобритании, лечившихся АВК, показало, что частота недостаточного контроля антикоагулянтного действия препарата составила 52% во Франции, 56% в Германии, 54% в Италии и 45% – в Великобритании [7]. Это означает, что наши показатели согласуются с международными данными с общей тенденцией к недостаточному контролю антикоагуляции. Напротив, бо-

**Table 3. Multivariate logistic regression analysis for prediction of good international normalized ratio control**

**Таблица 3. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа для выявления предикторов адекватного контроля МНО**

Параметр	ОШ (95%ДИ)	p
Возраст, лет	1,01 (0,95-1,08)	0,772
Женский пол	0,63 (0,13-2,98)	0,56
Хроническая болезнь почек	3,60 (0,12-107,77)	0,46
Хронические заболевания печени	1,1 (0,1-11,83)	0,937
Высокий уровень образования	132,72 (34,24-514,44)	<0,001
Высокий риск по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,73 (0,55-5,46)	0,354
Высокий риск по шкале HAS-BLED	0,74 (0,21-2,68)	0,652
Индекс коморбидности Чарлсона	0,71 (0,25-1,98)	0,507

МНО – международное нормализованное отношение, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

лее недавнее исследование показало высокую частоту адекватного достижения ВТД от 70,3% до 81,4% среди западноевропейских стран [8], но данное исследование является репрезентативным только для пациентов, находившихся под наблюдением кардиолога.

Наши результаты соответствовали данным, полученным Х. Ли и соавт. [9], где исследователи показали, что достижение оптимального ВТД тесно связано как с уровнем знаний пациентов об антикоагуляции, так и с уровнем их образования.

Результаты настоящего исследования аналогичны результатам, полученным Е.О. Tang и др. [10], которые установили, что уровень знаний является определяющим фактором антикоагуляционного контроля, и следует уделять больше внимания просвещению пожилых и неграмотных пациентов среди населения Гонконга.

В отличие от наших данных исследование А.В. Platt и соавт. [11] выявило плохую приверженность к лечению антикоагулянтами у пациентов с высоким образованием. Это явное противоречие объяснялось снижением доверия к врачам среди более образованных испытуемых. Другое противоречивое исследование, проведенное в США W.L. Baker и соавт. [12], показало, что достоверной связи между знаниями пациента о варфарине и контролем МНО не существует.

В нашей работе также была выявлена статистически значимая разница между исследуемыми группами в отношении распространенности ХБП ( $p=0,002$ ) и значением индекса Чарлсона ( $p<0,001$ ). Эти результаты согласуются с результатами, полученными R. Agnes и др. [13].

Настоящее исследование показало статистически значимое различие между исследуемыми группами по возрасту ( $p<0,001$ ), где наиболее молодые люди входили в I группу и имели лучший контроль антикоагуляционного действия (ВТД $\geq$ 65%). Однако в определенном противоречии с данным исследованием находятся результаты М. Skeppholm и L. Friberg [14],

которые демонстрируют, что молодые люди часто находятся вне целевого терапевтического диапазона действия антикоагулянтов, в отличие от более взрослых пациентов.

## Заключение

В нашем центре более половины пациентов с клиническими показаниями к приему пероральных антикоагулянтов (53%) плохо контролировали степень их антикоагуляционного действия (ВТД $<$ 65%). Это соответствует большинству данных международных исследований, за исключением нескольких отдельных работ с противоречивыми данными. Установлено, что высокий уровень образования по сравнению с более низкими уровнями является единственным значимым независимым предиктором хорошего контроля МНО (ВТД $\geq$ 65%). Таким образом, следует направлять основные усилия на обучение пациентов и повышение их информированности в отношении коррекции дозы варфарина и достижения хорошего контроля показателей антикоагуляции.

## Ограничения исследования

Основным ограничением был относительно небольшой размер выборки. Результаты были получены в одном медицинском центре. Продолжительность наблюдения была ограничена. Важные аспекты, которые могли бы привести к вариациям МНО, такие как особенности диеты и использование растительных и/или диетических добавок, не оценивались. Для получения более значимых результатов требуются более крупные исследования с более длительным периодом наблюдения.

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

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Mearns E.S., White C.M., Kohn C.G., et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J.* 2014;12(1):14. DOI:10.1186/1477-9560-12-14.
2. Baker W.L., Cios D.A., Sander S.D., et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(3):244-52. DOI:10.18553/jmcp.2009.15.3.244.
3. Anderson J.L., Horne B.D., Stevens S.M., et al. Randomized Trial of Genotype-Guided Versus Standard Warfarin Dosing in Patients Initiating Oral Anticoagulation. *Circulation.* 2007;116(22):2563-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.737312.
4. Rosendaal F.R., Cannegieter S.C., van der Meer F.J., et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69:236-9.
5. Connolly S.J., Pogue J., Eikelboom J., et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Clin Ther.* 2008;118:2029-37. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750000.
6. Vicente B.G., Manuel A., Josemoreno A., et al. quality of anticoagulation with vitamin K antagonists. *Clin Cardiol.* 2015;38(6):357-64. DOI:10.1002/clc.22397.
7. Cott'e E.E., Benhaddi H., Duprat-Lomon I., et al. Vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time in therapeutic range in four European countries. *Clin Ther.* 2014;36:1160-8. DOI:10.1016/j.clinthera.2014.07.016.
8. Le Heuzey J.Y., Ammentorp B., Darius H., et al. Differences among Western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation: data from the PREFER IN AF registry. *Thromb Haemost.* 2014;111:833-41. DOI:10.1160/TH13-12-1007.
9. Li X., Sun S., Wang Q., et al. Assessment of patients' warfarin knowledge and anticoagulation control at a joint physician-and pharmacist-managed clinic in China. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:783. DOI:10.2147/PPA.S156734.
10. Tang E.O.Y.L., Lai C.S.M., Lee K.K.C., et al. Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control. *Ann Pharmacother.* 2003;37(1):34-9. DOI:10.1345/aph.1A198.
11. Platt A.B., Localio A.R., Brendinger A.M., et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2008;17:853-60. DOI:10.1002/pds.1556.
12. Baker W.L., Cios D.A., Sander S.D., et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2009;15:244-52. DOI:10.18553/jmcp.2009.15.3.244.
13. Agnes R., Olivier H., Anne-Sophie B., et al. Comorbidities against Quality Control of VKA Therapy in Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2015;10(5):e0128867. DOI:10.1371/journal.pone.0119043.
14. Skeppholm M., Friberg L. Adherence to warfarin treatment among patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(12):998-1005. DOI:10.1007/s00392-014-0742-y.

### About the Authors:

**Shereen Ibrahim Farag** – MD, Cardiovascular Medicine Department, Faculty of Medicine, Benha University

**Osama Sanad Arafa** – MD, Cardiovascular Medicine Department, Faculty of Medicine, Benha University

**Amal Abou Elfadl Hassan** – MD, Medical Biochemistry and Molecular Biology Department, Faculty of Medicine, Benha University

**Haidy Magdy Mashhour** – MBBCH, Cardiovascular Medicine Department, Faculty of Medicine, Benha University

**Ahmed Mahmoud Bendary** – MD, Cardiovascular Medicine Department, Faculty of Medicine, Benha University

### Сведения об авторах:

**Шерин Ибрагим Фараг** – врач, кафедра сердечно-сосудистой медицины, медицинский факультет, Университет Бенха

**Усама Санад Арафа** – врач, кафедра сердечно-сосудистой медицины, медицинский факультет, Университет Бенха

**Амаль Абу Эльфадл Хасан** – врач, кафедра медицинской биохимии и молекулярной биологии, медицинский факультет, Университет Бенха

**Хейди Магди Машхур** – бакалавр медицины и хирургии, кафедра сердечно-сосудистой медицины, медицинский факультет, Университет Бенха

**Ахмед Махмуд Бендари** – врач, кафедра сердечно-сосудистой медицины, медицинский факультет, Университет Бенха

# Изучение возможности оптимизации алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике

Давид Васильевич Небиеридзе<sup>1</sup>, Надир Мигдатович Ахмеджанов<sup>1</sup>, Семен Автандилович Давиташвили<sup>2\*</sup>, Алексей Сергеевич Лишута<sup>3</sup>, Ануш Сергеевна Сафарян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Россия, 101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

<sup>2</sup> Клиническая больница №1, Управление делами Президента Российской Федерации Россия, 121352, Москва, ул. Староволынская, 10

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Высокая распространенность нарушений липидного обмена в Российской популяции и их вклад в сердечно-сосудистый риск требуют поиска оптимизации их фармакотерапии в клинической практике.

**Цель.** Изучение возможных преимуществ терапии статинами в фиксированных дозах для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в амбулаторной практике.

**Материал и методы.** В нерандомизированное исследование включены 300 амбулаторных пациентов высокого или очень высокого риска с гиперхолестеринемией, имеющие показания для лечения статинами с целью первичной или вторичной профилактики ССЗ. Пациенты разделены на 2 группы: в группе 1 назначение статинов проводилось по титрационной схеме, применяемой в настоящее время в соответствии с существующими рекомендациями (группа 1А [n=50] – первичная профилактика ССЗ; группа 1Б [n=100] – вторичная профилактика ССЗ). Группа 2 получала статины по безтитрационной схеме в фиксированных дозах (группа 2А [n=50] – первичная профилактика ССЗ; группа 2Б [n=100] – вторичная профилактика ССЗ). Пациентам назначались препараты аторвастатина (10-80 мг/сут) или розувастатина (10-40 мг/сут). Пациенты группы 1 имели визиты к врачу через 1, 3, 6 и 12 мес от начала применения статинов, пациенты группы 2 – через 3 и 12 мес. Лабораторные исследования включали определение общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Оценивалась динамика уровней липидов, частота достижения целевых уровней ОХС и ХС ЛПНП.

**Результаты.** Применение статинов в безтитрационной схеме (группа 2) позволило достичь целевых уровней ОХС и ХС ЛПНП через 12 мес у 73,9% и 56,3% пациентов, соответственно. Значимая динамика была отмечена уже с визита через 3 мес. В группе 1 данные показатели были несколько ниже (56,8% и 53,4%, соответственно), при этом значимая динамика уровня ХС ЛПНП начала отмечаться позже, чем в группе 2. Доля пациентов, принимавших статины с целью вторичной профилактики и достигших целевого уровня ОХС и ХС ЛПНП, была более 50%. При этом при использовании безтитрационной схемы статинотерапии такие результаты фиксировались уже через 3 мес. У пациентов, принимавших статины с целью первичной профилактики, доля лиц с достижением целевого уровня ОХС доходила до 95,7% (в подгруппе 2А). Частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП в подгруппах первичной профилактики была несколько ниже.

**Заключение.** Использование безтитрационной схемы назначения статинов позволило более эффективно по сравнению с традиционной схемой статинотерапии контролировать уровни ОХС и ХС ЛПНП у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, а также добиться более раннего достижения целевых уровней липидов.

**Ключевые слова:** дислипидемия, сердечно-сосудистый риск, статины, целевой уровень, холестерин.

**Для цитирования:** Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Давиташвили С.А., Лишута А.С., Сафарян А.С. Изучение возможности оптимизации алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):528-535. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-04

## Studying the Possibility of Optimizing the Statin Therapy Algorithm in Outpatient Practice

David V. Nebieridze<sup>1</sup>, Nadir M. Akhmedzhanov<sup>1</sup>, Semen A. Davitashvili<sup>2\*</sup>, Alexey S. Lishuta<sup>3</sup>, Anush S. Safaryan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

<sup>2</sup> Clinical Hospital №1, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Starovolynskaya ul. 10, Moscow, 121352 Russia

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The high prevalence of lipid metabolism disorders in the Russian population and their contribution to cardiovascular risk require an optimization of their pharmacotherapy in clinical practice.

**Aim.** To study the possible benefits of statin therapy in fixed doses for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in outpatient practice.

**Material and methods.** Ambulatory patients (n=300) with a high or very high risk with hypercholesterolemia who had indications for statin treatment for primary or secondary prevention of cardiovascular diseases were included into a non-randomized trial. Patients were divided into 2 groups. Group 1 had a titration regimen of statins in accordance with current recommendations (group 1A [n=50] – primary cardiovascular prevention; group 1B [n=100] – secondary cardiovascular prevention). Group 2 received a titration-free statin regimen in fixed doses (group 2A [n=50] – primary cardiovascular prevention; group 2B [n=100] – secondary cardiovascular prevention). Patients were prescribed atorvastatin (10-80 mg/day) or rosuvastatin (10-40 mg/day). Group 1 patients had visits to the doctor after 1, 3, 6 and 12 months from the start of statin use, group 2 patients – after 3 and 12 months. Laboratory studies included determination of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c). Changes in lipid levels, the frequency of reaching target TC and LDL-c levels were evaluated.

**Results.** Titration-free statins treatment (Group 2) allowed reaching the target levels of TC and LDL-c after 12 months in 73.9% and 56.3% of patients, respectively. Significant changes were found after 3 months visit. In Group 1, these indicators were slightly lower (56.8% and 53.4%, respectively), while significant changes in the LDL-c level were found later than in Group 2. More than 50% of patients taking statins for secondary prevention, reached the target level of TC and LDL-c. At the same time, when using titration-free statin therapy, such results were recorded after 3 months. Patients taking statins for primary prevention achieved the TC target level in 95.7% of cases (subgroup 2A). The frequency of reaching the LDL-c target level in the subgroups of primary prevention was slightly lower.



**Conclusion.** The use of a titration-free statin treatment regimen allowed to more effectively control of TC and LDL-c levels in patients with high and very high cardiovascular risk compared to the traditional statin therapy regimen, and to achieve target lipid levels earlier.

**Keywords:** dyslipidemia, cardiovascular risk, statins, target level, cholesterol.

**For citation:** Nebieridze D.V., Akhmedzhanov N.M., Davitashvili S.A., Lishuta A.S., Safaryan A.S. Studying the Possibility of Optimizing the Statin Therapy Algorithm in Outpatient Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):528-535. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-04

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): simon111@list.ru

Received/Поступила: 22.06.2020

Accepted/Принята в печать: 21.07.2020

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ассоциированные с атеросклерозом, и их осложнения все еще являются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве стран мира [1-4]. В 2017 г. от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире умерло 17,8 млн человек, что соответствует 330 млн лет потерянной жизни и еще 35,6 млн лет жизни с инвалидностью [1-4]. Около 80% случаев смерти от ССЗ в мире происходит в странах с низким и средним уровнем дохода, где в результате продолжающегося эпидемиологического перехода возрастают бремя этой группы заболеваний и факторов риска [1,2], поэтому коррекция факторов риска ССЗ вносит наибольший вклад в снижение смертности от них [5-7].

Одной из целей в ведении пациентов этой группы является коррекция гиперхолестеринемии как одного из наиболее значимого модифицируемого фактора риска. Казалось бы, несмотря на относительную простоту мероприятий по коррекции гиперхолестеринемии (фармакотерапия, немедикаментозные методы), получить адекватный ответ от них непросто.

Наибольшие практические проблемы возникают не только на пути модификации образа жизни, но и при медикаментозной коррекции гиперхолестеринемии. Зачастую пациенты, получающие гиполипидемическую терапию, не достигают целевых уровней липидов [8-10] даже на фоне регулярного применения статинов, либо у них существенно снижается приверженность к их применению [11], а значит, снижается эффективность такого лечения и влияние на сердечно-сосудистый риск – вероятность развития осложнений у пациентов не уменьшается, несмотря на их материальные и нематериальные затраты. Основными целями гиполипидемической терапии являются достижение рекомендуемых целевых уровней холестерина и адекватная приверженность к назначенному лечению статинами.

С течением времени неизбежно происходит переоценка целевых уровней липидов, меняется роль инструментов оценки сердечно-сосудистого риска, од-

нако достижение целевых уровней липидов всегда остается приоритетной целью.

Сравнение актуальных клинических рекомендаций представляет большой интерес для практического врача. Во всех этих рекомендациях находят отражение результаты последних достижений в области профилактики, диагностики и терапии нарушений липидного обмена.

Помимо различий в методах оценки сердечно-сосудистого риска, используемых для стратификации критериев, выявленных группах риска, целях лечения, параметров липидного спектра, определяющих риск – указанные рекомендации разнятся и в стратегиях лечения.

Существуют два основных принципа коррекции гиперхолестеринемии – подбор дозы статина в зависимости от целевого уровня холестерина (Европейские рекомендации ESC/EAS, 2016 г. [5], Российские рекомендации, 2017 г. [6]) и использование фиксированных доз статинов в зависимости от характеристик пациента, первичной или вторичной терапии (Американские рекомендации ACC/АНА [2018 г.] [7]). Последний подход упрощает схему лечения, экономит временные затраты со стороны пациента и врача, и, как следствие, позволяет повысить приверженность к терапии и сократить материальные затраты. Данный подход к лечению статинами до настоящего времени в России не применялся.

В рекомендациях ESC/EAS предлагается рассматривать медикаментозное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) с целью первичной профилактики при высоком или очень высоком общем сердечно-сосудистом риске, а также у пациентов с умеренным риском, если уровень ХС ЛПНП  $\geq 2,5$  ммоль/л, несмотря на изменение образа жизни [5]. В рекомендациях ESC/EAS тактика профилактического воздействия зависит от величины общего сердечно-сосудистого риска и уровня ХС ЛПНП [5].

Рекомендации ESC/EAS ориентированы не столько на использование конкретных доз статинов, сколько на исходный уровень холестерина, от которого и за-

висит доза статина, а также на целевой уровень ХС ЛПНП, которого необходимо достичь в зависимости и от риска у данного пациента [5]. Основной целью гиполипидемической терапии выступает достижение целевого уровня ХС ЛПНП при очень высоком и высоком риске  $< 1,8$  и  $< 2,6$  ммоль/л, соответственно, и (или) снижение более 50% от исходного уровня при среднем и низком рисках  $< 3,0$  ммоль/л, соответственно [5].

В рекомендациях АСС/АНА выделены четыре группы пациентов, которым требуется статинотерапия [7]. Четкое разделение пациентов на 4 группы для лечения статинами является преимуществом рекомендаций АСС/АНА. Первую группу составляют пациенты с клинически выраженным атеросклерозом, т.е. фактически люди, включаемые в рандомизированные клинические исследования статинов. Вторую группу составляют пациенты с наследственной гиперхолестеринемией, имеющие очень высокие уровни холестерина. В третью группу входят пациенты с сахарным диабетом с достаточно широким диапазоном уровня ХС ЛПНП. И, наконец, четвертая группа – группа первичной профилактики с широким диапазоном уровня ХС ЛПНП и 10-летним сердечно-сосудистым риском  $> 7,5\%$  [7].

В рекомендациях АСС/АНА для первичной профилактики ССЗ применение статинов рекомендуется у пациентов с сердечно-сосудистым риском  $> 7,5\%$  (ASCVD Risk Estimator; риск примерно 2,5% по SCORE) независимо от уровня ХС ЛПНП [7].

Интенсивность статинотерапии нарушений липидного обмена подразделяется на низко-, умеренно и высокоинтенсивную. В рекомендациях АСС/АНА предлагается два варианта лечения в разных группах риска (высокая или умеренная интенсивность статинотерапии) [7].

Вторичная профилактика в рекомендациях АСС/АНА проводится взрослым старше 21 года, являющимся кандидатами на терапию статинами, у которых выявлены клинические признаки атеросклероза сонных, коронарных, периферических артерий. Пациентам моложе 75 лет рекомендованы высокие дозы статинов, а при наличии противопоказаний для этого – умеренные дозы. Пожилым пациентам старше 75 лет обычно назначают умеренные дозы при наличии противопоказаний к назначению высоких доз [7].

Контроль эффективности (уровень липидов) и безопасности лечения (активность трансаминаз и креатинфосфокиназы) при лечении статинами обычно проводится исходно и через 3 и 13 мес после начала терапии (или ее смене), и однократно в год при достижении целевого уровня ХС ЛПНП [7].

Упрощение подхода к статинотерапии должно приводить к экономии материальных и временных затрат

(для пациента и здравоохранения), а также к повышению приверженности лечению со стороны пациента. Результатом такого подхода должно стать снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов и повышение эффективности их ведения в целом. При этом упрощение терапевтического подхода не должно сопровождаться снижением его безопасности для пациента.

Вышеизложенное определяет актуальность исследования по изучению эффективности терапии статинами по безтитрационной схеме в условиях практического здравоохранения в Российской Федерации.

Целью исследования было изучение возможных преимуществ терапии статинами в фиксированных дозах для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике.

## Материал и методы

Исследование проводилось в одном амбулаторном учреждении г. Москвы. В исследование включались пациенты с гиперхолестеринемией, последовательно приходящие на прием в 2017-2019 гг. Включались как пациенты, не получавшие гиполипидемические препараты, так и пациенты, принимавшие статины, но не достигшие целевых уровней ХС ЛПНП.

Критерии включения:

- Пациенты в возрасте 40-75 лет, обратившиеся к участковым терапевтам или кардиологам поликлиники;
- Наличие показаний для назначения статинов с целью первичной или вторичной профилактики ССЗ в соответствии с российскими и европейскими рекомендациями по лечению дислипидемий (риск SCORE  $\geq 5\%$ );
- Отсутствие противопоказаний для приема статинов;
- Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения: хроническая болезнь почек 4-5 стадий; обострение хронических заболеваний; коллагенозы; онкологические заболевания; повышение активности печеночных трансаминаз  $> 2$  верхних границ нормы.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, потеря контакта с пациентом или невозможность получения данных об изучаемых показателях от пациента.

В исследование исходно были включены 300 пациентов:

- 1 группа (назначение статинов по титрационной схеме, применяемой в настоящее время, в соответствии с существующими рекомендациями): 50 пациентов, которым были назначены статины с целью первичной профилактики ССЗ (группа 1А) и 100 пациентов, которым статины назначались с целью вторичной профилактики ССЗ (группа 1Б). Данные этих

пациентов были взяты из медицинской документации за период 2016-2019 гг. Недостающие данные по пациентам этой группы уточнялись в ходе телефонного контакта с ними.

- 2 группа (назначение статинов по безтитрационной схеме в фиксированных дозах): 50 пациентов, которым будут назначены статины с целью первичной профилактики ССЗ (группа 2А) и 100 пациентов, которым статины будут назначены с целью вторичной профилактики ССЗ (группа 2Б).

Отбор пациентов с целью первичной профилактики производился с помощью шкалы SCORE (риск  $\geq 5\%$ ). Для вторичной профилактики отбирались пациенты со следующими диагнозами: ишемическая болезнь сердца (ИБС), любой вид реваскуляризации в анамнезе, ишемический инсульт в анамнезе, гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение периферических сосудов (сонные, бедренные артерии, аневризма аорты).

Пациентам всех групп назначались препараты аторвастатина (10-80 мг/сут) или розувастатина (10-40 мг/сут). Для пациентов группы 1 терапия начиналась с назначения умеренно интенсивной статинотерапии (аторвастатин 10-20 мг/сут или розувастатин 5-10 мг/сут), а при недостижении целевых уровней липидов переходили на высокоинтенсивную терапию (аторвастатин 40-80 мг/сут или розувастатин 20-40 мг/сут). Для пациентов группы 2 исходно назначалась высокоинтенсивная терапия статинами.

Пациенты группы 1 имели визиты к врачу через 1, 3, 6 и 12 мес от начала применения статинов, пациенты группы 2 – через 3 и 12 мес.

Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию сопутствующих ССЗ, в т.ч. и основного заболевания, которая напрямую не влияла на уровень липидного профиля и оставалась без изменений на протяжении всего периода наблюдения.

Всем пациентам проводился опрос для выявления факторов риска (курение, возраст), анамнеза ССЗ и ассоциированных клинических состояний, физикальное обследование, измерение АД, ЧСС, оценка риска по шкале SCORE для пациентов без клинических проявлений атеросклероза.

Лабораторные исследования включали определение в венозной крови общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ), креатинкиназы (КФК) исходно и через 1, 3, 6, 12 мес в группе 1, а также исходно и через 3 и 12 мес в группе 2. Проводился опрос пациентов по поводу приема статинов в обеих группах (регулярность приема, нежелательные явления).

В рамках данной работы главной целью был учет частоты достижения целевого уровня ХС ЛПНП при ( $< 1,5$  и  $< 2,5$  ммоль/л для очень высокого и высокого

риска, соответственно) или его снижение более 50% от исходного уровня. Также учитывалась приверженность терапии статинами (неприверженными считались пациенты, имевшие 2 и более пропуска приема статина в неделю), частота нежелательных явлений, требующих отмены или коррекции терапии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи статистического пакета SPSS 19.0 (IBM, США) с применением параметрических и непараметрических методов вариационной статистики, учитывающих шкалы измерений каждого показателя. Планируется проведение анализа полученных результатов с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики: для количественных показателей будут определены среднее значение, стандартная ошибка, стандартное отклонение. Для качественных показателей будет определена частота выявления показателя (%). Различия между изучаемыми группами будут оценены с помощью t-теста при нормальном распределении или с помощью U-критерия Манна-Уитни при распределении, отличном от нормального. Различия групп по качественным показателям будут оценены с помощью точного теста Фишера и критерия хи-квадрат

## Результаты

Исходно в исследование было включено 300 пациентов (по 150 в каждой группе). В окончательный анализ были включены данные 279 (93%) пациента. Данные 21 (7%) пациентов были исключены из окончательного анализа. В группе 1 у 4 пациентов в медицинской документации содержалась неполная информация; в группе 2 после заключительного визита (12 мес) были исключены данные 17 пациентов (потеря контакта, недоступность данных). Кроме того, в группе 1 зафиксированы 3 летальных исхода, а в группе 2 за время наблюдения – 1 случай (данные этих пациентов не вошли в анализ результатов заключительного визита).

Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам.

При оценке динамики уровней ОХС и ХС ЛПНП (табл. 2) отмечено статистически значимое снижение обоих показателей в группе 2 уже через 3 мес. В группе 1 статистически значимое снижение ХС ЛПНП отмечено только на визите через 12 мес.

На рис. 1 графически представлена динамика частоты достижения целевых уровней ЛПНП в изучаемых группах. На визите через 3 мес отмечено статистически значимое преобладание частоты достижения целевых уровней ХС ЛПНП в группе 2 по сравнению с группой 1. На визите через 12 мес эти показатели оказались со-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients in the studied groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп

Параметр	Группа 1 (n=146)	Группа 2 (n=133)	p
Мужчины, n (%)	92 (63,0)	80 (60,1)	>0,05
Возраст, лет	58,8±6,2	59,8±5,8	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,5±2,32	29,2±5,8	>0,05
Высокий ССР, n (%)	38 (26)	30 (22,6)	>0,05
Очень высокий ССР, n (%)	108 (74)	103 (77,4)	>0,05
ИБС, в т.ч.:	78 (53,4)	75 (54,4)	>0,05
Стенокардия	39 (26,7)	27 (20,3)	>0,05
ИМ в анамнезе	29 (19,9)	27 (20,3)	>0,05
ЧКВ/КШ	34 (23,3)	36 (27,1)	>0,05
СД, n (%)	39 (26,7)	44 (33,1)	>0,05
АГ, n (%)	88 (60,3)	84 (63,2)	>0,05
ХБП (1-3 стадии), n (%)	5 (3,4)	4 (3,0)	>0,05
Ишемический МИ, n (%)	6 (4,1)	6 (4,5)	>0,05
АППС, n (%)	10 (6,9)	4 (3,0)	>0,05
ОХС, n (%)	6,20±0,46	6,37±0,62	>0,05
ХС ЛПНП, n (%)	4,35±0,9	4,31±0,81	>0,05

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное

ИМТ – индекс массы тела, ССР – сердечно-сосудистый риск, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертония, ХБП – хроническая болезнь почек, МИ – мозговой инсульт, АППС – атеросклеротическое поражение периферических сосудов, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

поставимыми ( $p > 0,05$ ). Частота достижения целевых уровней ОХС в группе 2 оказалась на визитах через 3 и 12 мес составила 66,9% ( $n=89$ ) и 72,9% ( $n=97$ ), что оказалось выше аналогичных значений в группе 1 (30,1% и 56,8%, соответственно;  $p < 0,05$  для обоих).

При изучении динамики уровней ОХС и ХС ЛПНП, а также частоты достижения целевых уровней этих показателей в подгруппах первичной и вторичной профилактики отмечен схожий профиль. В группе 2 статистически значимое снижение обоих показателей (ОХС, ХС ЛПНП) по сравнению с исходным уровнем выявлено уже через 3 мес и сохранялось таковым до 12 мес (как для подгрупп 2А и 2Б). В подгруппах 1А и

1Б данная динамика прослеживалась только для ОХС, а статистически значимое снижение ХС ЛПНП регистрировалось только на визите через 12 мес. При этом, если частота достижения целевых уровней ОХС и ХС ЛПНП в подгруппе 2Б (вторичная профилактика) была статистически значимо выше таковой в подгруппе 1Б только на визите через 3 мес, то для подгрупп 1Б и 1А (первичная профилактика) такое различие регистрировалось на визитах как через 3 так и через 12 мес (табл. 3).

## Обсуждение

Высокая распространенность нарушений липидного обмена в Российской популяции продемонстрирована в ряде исследований [6,8-10]. Так, в исследовании ЭССЕ-РФ ( $n=21167$ ) показана высокая распространенность выраженных нарушений липидного обмена (ОХС  $> 6,2$  ммоль/л имели 23% лиц, ХС ЛПНП  $> 4,2$  ммоль/л – 20,6%) [12].

В исследовании АРГО ( $n=18273$ ) при изучении уровня ОХС у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике гиперхолестеринемия выявлена у 81,3% женщин и у 78,9% мужчин (уровень ОХС колебался от 5,82 до 6,10 ммоль/л) [9].

В рамках регистра РЕКВАЗА при оценке качества диагностики и лечения пациентов с выраженной гиперхолестеринемией на амбулаторно-поликлиническом уровне ( $n=1642$ ) ОХС  $> 6,2$  ммоль/л был выявлен в 44% случаев, при этом 83,7% больных были отнесены к высокому и очень высокому сердечно-сосудистому риску. Статины были рекомендованы только в 17,8% случаях (высокоинтенсивная статинотерапия проводилась только у одного пациента) [8].

С учетом высокой распространенности и весомого вклада гиперхолестеринемии в повышение сердечно-сосудистого риска [13] ее коррекция становится одной из приоритетных задач. Отсутствие гиполипидемической терапии у лиц с гиперхолестеринемией не только существенно повышает риск смертности от ССЗ, но и ассоциируется с экономическим ущербом не только для пациента, но и для системы здравоохранения в целом.

Table 2. Changes in the levels of the studied lipids during the study

Таблица 2. Динамика уровня изучаемых липидов за время исследования

Параметр	Группа 1			Группа 2		
	Исходно (n=146)	3 мес (n=146)	12 мес (n=143)	Исходно (n=133)	3 мес (n=133)	12 мес (n=132)
ОХС, ммоль/л	6,20±0,46	5,03±0,67*	4,77±0,76*	6,43±0,67	4,60±0,71*	4,52±0,81*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,35±0,9	3,25±0,87	2,74±1,09*	4,31±0,81	2,5±0,89*	2,47±0,92*

Данные представлены в виде M±SD

\* $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением в той же группе

ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности



Figure 1. Achievement of target levels of low-density cholesterol in groups  
Рисунок 1. Достижение целевых уровней ХС ЛПНП в группах

В указанном выше исследовании АРГО статины не были назначены почти половине пациентов. Среди лиц, принимавших статины, ОХС > 5 ммоль/л был выявлен у существенной доли пациентов (симвастатин – у 84,7% случаев, аторвастатин – у 75,2%, розувастатин – у 59%). Пациенты очень высокого сердечно-сосудистого риска достигали целевого уровня ОХС (< 4 ммоль/л) только в 2,04-7,38% случаев [9].

По данным нашей работы применение статинов в безтитрационной схеме позволило достичь целевых уровней ОХС и ХС ЛПНП через 12 мес у 73,9% и 56,3% пациентов, соответственно (рис. 1). Значимая динамика была отмечена уже с визита через 3 мес. В группе титрационной статинотерапии данные показатели были несколько ниже (56,8% и 53,4%, соответственно), при этом значимая динамика уровня ХС ЛПНП начала отмечаться позже, чем в группе 2.

Доля пациентов, принимавших статины с целью вторичной профилактики и достигших целевого уровня ОХС и ХС ЛПНП, была более 50%. При этом при использовании безтитрационной схемы статинотерапии такие результаты фиксировались уже через 3 мес. У пациентов, принимавших статины с целью первичной профилактики, доля лиц с достижением целевого уровня ОХС доходила почти до 100% (в подгруппе безтитрационной статинотерапии). Частота до-

стижения целевого уровня ХС ЛПНП в подгруппах первичной профилактики была несколько ниже.

В рамках исследования АРГО-2 назначение розувастатина (n=10547) в течение месяца привело к снижению уровня ОХС на 22% (с 6,37 до 4,89 ммоль/л). Однако исходно высокоинтенсивная терапия статином была назначена только 27,8% пациентов [14].

В наблюдательной программе ПРИОРИТЕТ оценивали возможность достижения целевого уровня показателей липидного профиля при лечении доступными воспроизведенными препаратами статинов пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики [10]. Достичь целевого уровня ХС ЛПНП удалось у 41% пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Различия в частоте достижения целевого уровня ХС ЛПНП между пациентами, принимавшими аторвастатин или розувастатин, отсутствовали. Однако при лечении розувастатином пациенты высокого сердечно-сосудистого риска значимо чаще, чем при очень высоком риске достигали целевого уровня ХС ЛПНП (p=0,003). В ходе программы при приеме статинов было зарегистрировано 3 несерьезных нежелательных явления. Авторы заключают, что основными проблемами терапии статинами в условиях реальной клинической практики являются ошибочная трактовка до-

**Table 3. Changes in lipid levels in the studied subgroups**

**Таблица 3. Динамика уровней липидов в изучаемых подгруппах**

Параметр	Группа 1А (n=50)			Группа 2А (n=46)		
	Исходно	3 мес	12 мес	Исходно	3 мес	12 мес
ОХС, ммоль/л	6,32±0,5	5,04±0,6*	4,71±0,32*	6,02±0,6	4,62±0,29*	4,45±0,05*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,7±0,8	3,44±0,95	2,97±0,74*	4,34±1,04	2,64±0,54*	2,68±0,5*
Достижение целевого ОХС, n (%)	0	25 (50)	30 (60)	0	37 (80,4) <sup>†</sup>	44 (95,7) <sup>†</sup>
Достижение целевого ХС ЛПНП, n (%)	0	20 (40)	25 (50)	0	32 (69,6) <sup>†</sup>	28 (60,9) <sup>†</sup>
	Группа 1Б			Группа 2Б		
	Исходно (n=96)	3 мес (n=96)	12 мес (n=93)	Исходно (n=89)	3 мес (n=89)	12 мес (n=88)
ОХС, ммоль/л	6,15±0,45	5,03±0,7*	4,8±0,97*	6,55±0,61	4,6±0,91*	4,56±0,78*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,17±0,89	3,12±0,82	2,31±1,15*	4,29±0,7	2,33±1,15*	2,21±0,98*
Достижение целевого ОХС, n (%)	0	14 (14,6)	51 (54,8)	0	53 (59,6) <sup>†</sup>	53 (59,6)
Достижение целевого ХС ЛПНП, n (%)	0	14 (14,6)	51 (54,8)	0	53 (59,6) <sup>†</sup>	48 (54,5)

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное

\*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе

<sup>†</sup>по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

стижения целевого уровня ХС ЛПНП, инертность врачей в титрации доз статинов и достижении целевого уровня показателей липидного спектра. Эти факторы могут быть причиной снижения эффективности и ухудшения результатов статинотерапии у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [10].

Отмена целевых уровней ХС ЛПНП в рекомендациях АСС/АНА, обоснованная данными рандомизированных клинических исследований, позволила несколько упростить применение статинов в клинической практике, сосредоточив внимание пациента и врача на факте именно приема препаратов, а не на достижении целевых уровней липидов. Высокоинтенсивная статинотерапия получила наиболее высокий уровень доказательности IA (как и для назначения умеренных доз пациентам с признаками атеросклерозом и противопоказаниями к применению высоких доз). Назначение статинов по принципу «назначил, и забыл» является отличительной чертой рекомендаций АСС/АНА, при этом в последних активно рекомендовано применение высоких доз статинов.

В рекомендациях ESC/EAS выделены категории сердечно-сосудистого риска и соответствующие им целевые уровни ХС ЛПНП, а мониторинг эффективности и приверженности к лечению проводится на основе целевых уровней ХС ЛПНП и других показателей липидного обмена. Последние позволяют врачу судить о том, насколько далеко находится пациент от цели гиполлипидемической терапии.

Одной из проблем современной статинотерапии является повышение приверженности пациентов назначенному лечению [11]. Оценка приверженности рекомендованному лечению, а также дополнительных

клинических и экономических преимуществ безтитрационной схемы применения статинов будет предметом изучения в следующей статье.

Ограничения исследования: при интерпретации результатов работы следует учитывать используемые в ней целевые уровни липидов (с учетом сроков проведения исследования), которые отличаются от таковых в рекомендациях ESC/EAS (2019) [15] и отечественных рекомендациях (2020 г.).

### Заключение

Высокая распространенность нарушений липидного обмена в Российской популяции и их вклад в сердечно-сосудистый риск требуют поиска оптимизации их фармакотерапии в клинической практике. Использование безтитрационной схемы назначения статинов позволило не только более эффективно по сравнению с традиционной схемой статинотерапии контролировать уровни ОХС и ХС ЛПНП у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, но и добиться более раннего достижения целевых уровней липидов. При этом выраженная положительная динамика выявлена в группе первичной профилактики, что позволяет на более ранних этапах положительно повлиять на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гиперхолестеринемией.

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

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators (2018) Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
2. GBD 2017 SDG Collaborators (2018) Measuring progress from 1990 to 2017 and projecting attainment to 2030 of the health-related Sustainable Development Goals for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):2091-138. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32281-5.
3. World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [cited by May 04, 2020]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/324835>.
4. The demographic yearbook of Russia 2019. Statistical handbook. Moscow: Rosstat; 2019 (In Russ.) [Демографический ежегодник России (2019). Статистический сборник. М.: Росстат; 2019].
5. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.
6. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations (VI revision). *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2017;(3):5-22 (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VI пересмотр). Атеросклероз и Дислипидемии. 2017;(3):5-22].
7. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-209. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
8. Ershova A.I., Meshkov A.N., Yakushin S.S., et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6):612-6 (In Russ.) [Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С., и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(6):612-6]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616.
9. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): PART I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):253-60 (In Russ.) [Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): ЧАСТЬ I. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):253-60]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260.
10. Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., et al. Features and main problems of treating patients with high and very high cardiovascular risk with statins in real clinical practice (according to the data of the "PRIORITET" research). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):52-60 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Особенности и основные проблемы лечения статинами пациентов высокого и очень высокого сердечнососудистого риска в условиях реальной клинической практики (по данным наблюдательного исследования "ПРИОРИТЕТ"). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(6):52-60]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-52-60.
11. Shalnova S.A., Belov V.N., Valiakhmetov M.N., et al. Approaches to statin therapy adherence improvement. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(2):81-7 (In Russ.) [Шальнова С.А., Белов В.Н., Валиахметов М.Н., и др. Пути увеличения приверженности терапии статинами. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(2):81-7]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-2-81-87.
12. Meshkov A.N., Ershova A.I., Deev A.D., et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF STUDY for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62-7 (In Russ.) [Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.И., и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ ЗА 2012-2014ГГ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2017;16(4):62-7]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
13. Balanova Y.A., Kontsevaya A.V., Imaeva A.E., et al. Economic losses due to low coverage of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):716-24 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Концевая А.В., Имаева А.Э., Карпов О.И., Худяков М.Б. Экономические потери, обусловленные низким охватом гиплипидемической терапией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):716-24]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-716-724.
14. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., et al. Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):147-153. (In Russ.) [Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., и др. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(2):147-153]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153.
15. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.

### About the Authors:

**David V. Nebieridze** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Nadir M. Akhmedzhanov** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Alexey S. Lishuta** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, I.M. Sechenov University

**Anush S. Safaryan** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

### Сведения об авторах:

**Небиеридзе Давид Васильевич** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ТПМ

**Ахмеджанов Надир Мигдатович** – к.м.н., в.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ТПМ  
**Давиташвили Семен Автандилович** – врач-кардиолог, Клиническая больница №1, УДП РФ

**Лишута Алексей Сергеевич** – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

**Сафарян Ануш Сергеевна** – к.м.н., в.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ТПМ

# Структурные и функциональные изменения миокарда у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий

Лариса Игоревна Фоломеева<sup>1\*</sup>, Евгений Владимирович Филиппов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница №31 (Москва)  
Россия, 119415, Москва, ул. Лобачевского, 42

<sup>2</sup> Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова  
Россия, 390026, Рязань, Высоковольтная ул., 9

Суправентрикулярные аритмии, в том числе, фибрилляция предсердий (ФП) являются актуальной проблемой для пациентов старшей возрастной группы из-за возможности развития жизнеугрожающих осложнений. Пациенты пожилого возраста имеют предпосылки к появлению суправентрикулярных нарушений ритма (возрастные структурно-функциональные изменения миокарда, сопутствующие заболевания).

**Цель.** Изучить особенности структурно-функциональных изменений миокарда левых отделов сердца у пациентов пожилого возраста в зависимости от наличия суправентрикулярных аритмий.

**Материал и методы.** В поперечное исследование включены 200 лиц в возрасте от 60 до 89 лет. Всем участникам выполняли эхокардиографическое исследование и суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). Пациенты исследуемой когорты были разделены на 3 группы: 1 группу составили больные с ишемической болезнью сердца (ИБС) без нарушения ритма сердца (n=80); 2 группу составили больные с ИБС и пароксизмальной формой ФП (n=40); 3 группу составили больные с ИБС и суправентрикулярной экстрасистолией (n=40). Группу контроля составили пациенты без ИБС и нарушений ритма старшей возрастной группы (n=40).

**Результаты.** У больных с пароксизмальной ФП и частой суправентрикулярной экстрасистолией были выявлены большие размеры левого предсердия (переднезадний размер:  $4,30 \pm 0,07$  и  $4,12 \pm 0,12$  см; верхне-нижний:  $6,15 \pm 0,03$  и  $5,96 \pm 0,10$  см; медиально-латеральный:  $4,15 \pm 0,11$  и  $3,87 \pm 0,09$  см, соответственно). У пациентов, страдающих ИБС и нарушением ритма, выявлено наличие сочетанного увеличения размеров левого предсердия и снижения сократительной способности миокарда (фракция выброса левого предсердия в 2 и 3 группах –  $27,2 \pm 0,1\%$  и  $27,9 \pm 0,1\%$ , соответственно, против  $36,3 \pm 0,1\%$  и  $38,20 \pm 0,02\%$ , соответственно, в группе 1 и в контроле). Длительность ишемических изменений при суточном мониторировании ЭКГ также была больше в 3 группе по сравнению с 1 и 2 группами ( $249,6$  против  $27,1$  и  $66,4$  мин, соответственно). В группах 2 и 3 выявлено дискордантное влияние симпатической и парасимпатической нервной системы на вариабельность ритма сердца.

**Заключение.** Для пациентов пожилого возраста являются характерными морфофункциональные изменения, которые заключаются в структурной перестройке миокарда и изменении вариабельности сердечного ритма с превалированием симпатического отдела вегетативной нервной системы.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, левое предсердие, суправентрикулярные аритмии, левый желудочек.

**Для цитирования:** Фоломеева Л.И., Филиппов Е.В. Структурные и функциональные изменения миокарда у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):536-541. DOI:10.20996/1819-6446-2020-2020-08-17

## Features of Structural and Functional Changes in the Heart in Elderly Patients with Coronary Heart Disease and Atrial Fibrillation

Larisa I. Folomeeva<sup>1\*</sup>, Eugene V. Filippov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital №31 (Moscow)  
Lobachevskogo ul. 42, Moscow, 119415 Russia

<sup>2</sup> Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov  
Vysokovolttnaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

Supraventricular arrhythmias, including atrial fibrillation (AF), are a current problem for patients in the older age group due to the possibility of life-threatening complications. Elderly patients have pre-conditions for the development of supraventricular rhythm disturbances (age-related structural and functional changes in the myocardium, concomitant diseases).

**Aim.** To study the features of structural and functional changes in the myocardium of the left heart in elderly patients, depending on the presence of supraventricular arrhythmias.

**Material and methods.** The cross-sectional study included 200 individuals aged 60 to 89 years. All participants underwent echocardiographic examination and 24-hour electrocardiogram (ECG) monitoring. The patients of the study cohort were divided into 3 groups: group 1 consisted of patients with coronary heart disease (CHD) without heart rhythm disturbances (n=80); group 2 consisted of patients with CHD and paroxysmal AF (n=40); group 3 consisted of patients with CHD and supraventricular extrasystoles (n=40). The control group consisted of patients of the older age group without CHD and rhythm disturbances (n=40).

**Results.** In patients with paroxysmal AF and frequent supraventricular extrasystoles, large sizes of the left atrium were revealed (anteroposterior dimension:  $4.30 \pm 0.07$  and  $4.12 \pm 0.12$  cm; upper-lower:  $6.15 \pm 0.03$  and  $5.96 \pm 0.10$  cm; medial-lateral:  $4.15 \pm 0.11$  and  $3.87 \pm 0.09$  cm, respectively). In patients with CHD and rhythm disturbances, the presence of a combined increase in the size of the left atrium and a decrease in myocardial contractility was revealed (ejection fraction of the left atrium in groups 2 and 3 –  $27.2 \pm 0.1\%$  and  $27.9 \pm 0.1\%$ , respectively, vs  $36.3 \pm 0.1\%$  and  $38.20 \pm 0.02\%$ , respectively in group 1 and control). The duration of ischemic changes during 24-hour ECG monitoring was also greater in group 3 compared with groups 1 and 2 ( $249.6$  vs  $27.1$  and  $66.4$  min, respectively). In groups 2 and 3, a discordant effect of the sympathetic and parasympathetic nervous systems on heart rate variability was revealed.

**Conclusion.** For elderly patients, morphological and functional changes are characteristic, which consist in the restructuring of the myocardium and changes in heart rate variability with a prevalence of the sympathetic part of the autonomic nervous system.

**Keywords:** coronary heart disease, atrial fibrillation, left atrium, supraventricular arrhythmias, left ventricle.



\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): larisaigorevna.kudryavtseva@mail.ru

Received/Поступила: 25.10.2019

Accepted/Принята в печать: 14.11.2019

## Введение

К 2050 г. эксперты ожидают рост числа сердечно-сосудистых заболеваний, как известно, во многом зависящих от возраста и увеличивающихся по мере старения организма [1-3]. В Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания преобладают в структуре смертности населения и составляют 55,4% у людей пожилого возраста и до 77% – у людей старческого возраста и долгожителей [1-3].

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы, имеющих прямую корреляцию с возрастным показателем, выделяют развитие сердечной аритмии, наиболее частым видом которой является фибрилляция предсердий (ФП). Согласно результатам проведенных эпидемиологических исследований отмечено, что у лиц старше 80 лет она достигает 15-20% по сравнению с 0,1% у лиц моложе 40 лет. Данные Фремингемского исследования свидетельствуют об удвоении частоты возникновения и распространения ФП у пациентов старше 50 лет [2].

К факторам риска, ассоциирующихся с ФП в пожилом возрасте, относят возраст, мужской пол, наличие хронической сердечной недостаточности, клапанной патологии сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета, инфаркта миокарда в анамнезе и генетической предрасположенности.

Известно, что нарушение сердечного ритма во многом предопределено ишемическими изменениями миокарда, в особенности, у пациентов пожилого и старческого возраста [3,4]. В клинико-эпидемиологических исследованиях показано, что около 85% пациентов этой возрастной группы при наличии ишемической болезни сердца (ИБС) имеют нарушения сердечного ритма.

Это объясняется тем, что с возрастом происходят инволютивные морфофункциональные изменения миокарда, заключающиеся в увеличении продолжительности потенциала действия, изменении структуры кардиомиоцитов и продолжительности рефрактерного периода, развитии апоптоза и некроза клеток, компенсаторном увеличении размера оставшихся кардиомиоцитов, а также в повышении количества интерстициального коллагена и сопутствующем нарушении эластических свойств волокон [4,5].

В связи с этим актуальным является изучение особенностей структурно-функциональных трансформа-

ций миокарда левых отделов сердца пациентов пожилого возраста и выявление степени их участия в развитии суправентрикулярных аритмий.

Цель: изучение особенностей структурно-функциональных изменений миокарда левых отделов сердца пациентов пожилого возраста в зависимости от наличия суправентрикулярных аритмий.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 200 человек в возрасте от 60 до 89 лет, которые проходили обследование и лечение в ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана г. Москвы с 2017 по 2019 гг. (данные брались непосредственно из историй болезни во время госпитализации пациентов).

*Критерии включения пациентов в основные группы:* наличие письменного информированного добровольного согласия на участие в исследовании и на распространение данных в рамках проводимого исследования; возраст пациентов от 60 лет до 89 лет; ясный уровень сознания пациентов пожилого и старческого возраста (способность самостоятельно и адекватно вести беседу, отвечать на вопросы); сохранение способности к самообслуживанию; верифицированный диагноз ишемической болезни сердца (ИБС, стабильная стенокардия II функционального класса [ФК]).

Для реализации поставленной задачи в рамках данной работы всем пациентам, принявшим участие в исследовании, проводили эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ), в результате которого оценивались линейные и объемные размеры левого желудочка (ЛЖ), ударный объем (УО) ЛЖ, толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ в диастолу, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и др. Кроме того, проводили 24-часовое суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) для определения наличия и продолжительности ишемии миокарда в течение суток и variability ритма сердца.

Согласно результатам суточного мониторирования ЭКГ пациенты исследуемой когорты были разделены на 3 группы: 1 группу составили больные с ишемической болезнью сердца (ИБС) без значимых нарушения ритма сердца (n=80; при выполнении мониторирования ЭКГ у пациентов данной группы не было зарегистрировано наджелудочковых нарушений ритма); 2 группу составили больные с ИБС и пароксизмальной

формой ФП (n=40); 3 группу составили больные с ИБС и суправентрикулярной экстрасистолией (n=40). В группу контроля вошли лица старшей возрастной группы без ИБС и нарушений ритма (n=40).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом и соответствовало Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации: рекомендациям для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрических критериев в программе Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Критерий Шапиро-Уилка был использован для оценки соответствия количественных параметров закону нормального распределения: при согласованности данных производился подсчет среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm m$ ). Категориальные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Неоднородность независимых друг от друга переменных проверялась с помощью коэффициента Манна-Уитни, а для оценки однородности исследуемых параметров был использован ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Оценка зависимости и влияния переменных осуществлялась на основании коэффициента ранговой корреляции Спирмена, который использовался для количественных данных, а для категориальных данных применялся критерий хи-квадрат Пирсона и тест Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп представлена в табл. 1.

Анализ результатов морфофункциональных параметров левого предсердия (ЛП) в изучаемых группах пациентов по данным эхокардиографии представлен в табл. 2.

У больных 2 и 3 групп были выявлены большие линейные размеры ЛП: медиальнолатеральный, верхнее-нижний и переднее-задний по сравнению с больными группы 1 и контрольной.

У больных с нарушениями сердечного ритма (группы 2 и 3) отмечена объемная перегрузка ЛП, что выражалось в статистически значимом увеличении максимального объема ЛП ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами с группой 1 и контрольной.

Для пациентов, страдающих ИБС и нарушением ритма, характерным являлось наличие сочетанного увеличения размеров ЛП и снижения сократительной способности миокарда.

В табл. 3 продемонстрированы морфофункциональные параметры ЛЖ по данным эхокардиографии среди пациентов исследуемых групп.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что статистически значимое увеличение конечно-систолического размера, конечно-диастолического размера, конечно-систолического и конечно-диастолического объемов, вероятно, было обусловлено перегрузкой ЛП давлением вследствие формирования патологического каскада морфологических и структурных изменений ЛЖ (гипертрофии ЛЖ и диастолической дисфункции). У больных ИБС без нарушений ритма (группа 1) данные морфофункциональные изменения миокарда не обнаруживались.

Статистически значимое повышение ТЗСЛЖ и ТМЖП отражалось и в повышении ММЛЖ ( $p < 0,05$ ),

**Table 1. Clinical and demographic characteristics of the studied groups**

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп**

Параметр	Контрольная группа (n=40)	1 группа (n=80)	2 группа (n=40)	3 группа (n=40)
Возраст	70,9±3,5	71,2±3,6	73,4±3,7	73,8±3,7
Женский пол, %	65	56,3	37,5	47,5
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	0	0	60	12,5
ХСН, %	0	0	72,5	7,5
Сахарный диабет, %	5	23,8	77,5	35
Артериальная гипертония, %	27,5	73,8	95	80
Статины, %	5	47,5	90	67,5
Антитромботическая терапия, %	52,5	55	95	85
Бета-адреноблокаторы, %	0	48,75	97,5	80
Ингибиторы АПФ/АРА, %	27,5	73,75	100	80
Антагонисты кальция, %	0	8	37,5	17,5
Данные представлены в виде $M \pm m$ , если не указано иное				
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II				

**Table 2. Comparative characteristics of the morphofunctional parameters of the left atrium in the studied groups**  
**Таблица 2. Сравнительная характеристика морфофункциональных параметров левого предсердия в изучаемых группах**

Показатель	Контрольная группа (n=40)	1 группа (n=80)	2 группа (n=40)	3 группа (n=40)
Переднезадний размер, см	3,76±0,03	3,81±0,04	4,30±0,07**	4,12±0,10*
Верхне-нижний размер, см	5,55±0,04	5,71±0,05	6,15±0,03**	5,96±0,10*
Медиально-латеральный размер, см	3,41±0,05	3,63±0,05	4,15±0,11**	3,87±0,09*
Индекс сферичности ЛП	1,68±0,01	1,57±0,02	1,46±0,04**	1,55±0,12
V max, мл	34,50±1,08	38,1±1,3	71,9±3,8*	69,7±4,3*
V os, мл	27,40±0,50	33,5±1,2	42,6±1,5**	32,8±1,1
V min, мл	16,20±0,02	21,3±0,7	28,6±1,5*	23,5±0,9
УО ЛП, мл	10,80±0,06	11,8±0,4	9,38±1,0	8,89±0,50
ФВ ЛП, %	38,20±0,02	36,3±0,1	27,2±0,1**	27,9±0,1*

Данные представлены в виде M±m  
\*p<0,05, \*\*p<0,01 – по сравнению с группой контроля  
ЛП – левое предсердие, УО ЛП – ударный объем левого предсердия, ФВ ЛП – фракция выброса левого предсердия, V max – максимальная систолическая скорость, V os – средняя скорость кровотока, V min – минимальная диастолическая скорость

**Table 3. Echocardiographic parameters of the left ventricle in patients of the studied groups**  
**Таблица 3. Морфофункциональные параметры ЛЖ по результатам эхокардиографии среди пациентов исследуемых групп**

Показатель	Контрольная группа (n=40)	1 группа (n=80)	2 группа (n=40)	3 группа (n=40)
КСР, см	3,20±0,01	3,40±0,10	3,60±0,14*	3,74±0,10*
КДР, см	5,07±0,03	4,91±0,10	5,31±0,12*	5,37±0,10*
КСО, мл	41,10±0,40	48,10±1,25	57,5±2,6*	62,5±2,3*
КДО, мл	118,2±1,5	112,5±2,1	138,9±2,5*	135,8±3,1*
УО, мл	74,6±1,7	66,1±1,3	80,3±1,2	73,3±1,1
ФВ, %	65,2±0,5	58,2±0,7	59,1±1,1	54,2±1,2*
ТМЖП, см	0,98±0,02	1,03±0,01	1,11±0,03*	1,14±0,03**
ТЗСЛЖ, см	0,93±0,01	1,01±0,01	1,07±0,03*	1,05±0,03*
ММЛЖ, г	131,1±2,5	146,2±4,6	165,8±3,7*	172,0±4,7*
Среднее систолическое давление в ЛА, мм рт.ст	12,50±0,10	15,30±0,11	32,8±0,15	25,30±0,15
Е/А	0,96±0,03	0,83±0,03	1,01±0,02	0,72±0,02**

Данные представлены в виде M±m  
\*p<0,05, \*\*p<0,01 – по сравнению с группой контроля  
КСР – конечно-систолический размер, КДР – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический объем, КДО – конечно-диастолический объем, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ЛА – легочная артерия, Е/А – отношение гемодинамических скоростей

что свидетельствовало о гипертрофии ЛЖ у больных с аритмиями (группы 2 и 3) и способствовало снижению его способности к расслаблению.

Увеличивающийся период изоволюмического расслабления является свидетельством диастолической дисфункции ЛЖ (p<0,05). У пациентов с частой СЭ (группа 3) статистически значимо снижалось расслабление ЛЖ (Е/А – 0,72±0,02) по сравнению с таковым в других группах исследования.

Отношение Е/А в группе 2 составляло 1,01±0,02, что в совокупности с увеличением размеров ЛП де-

монстрирует повышение давления в полости ЛП.

При значениях Е/А близким к 1,0 постоянная форма ФП наблюдалась у 80% пациентов, а при значении 1,1 риск развития постоянной формы ФП будет составлять 95% случаев.

Данные холтеровского мониторинга позволили выявить, что у обследуемых пациентов обнаруживаются статистически значимые различия в средней продолжительности изменений конечной части желудочкового комплекса (динамика сегмента ST/зубца Т) в течение 24 ч (рис. 1).

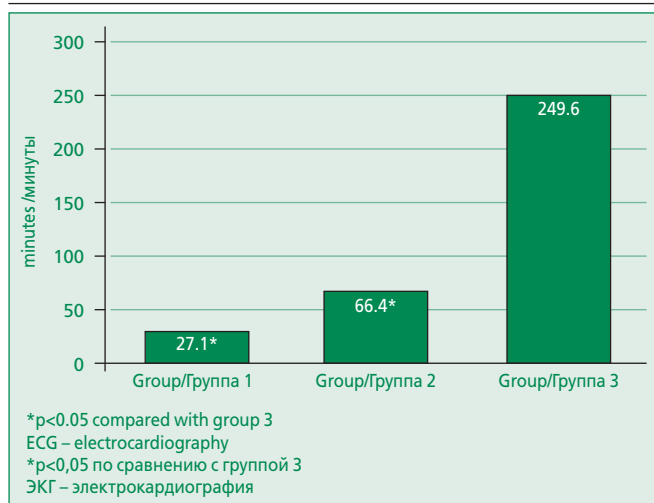


Figure 1. Average duration of ischemic ECG changes (according to daily ECG monitoring data)

Рисунок 1. Средняя продолжительность ишемических изменений по данным суточного мониторинга ЭКГ

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что средняя продолжительность ишемии миокарда у пациентов, страдающих только ИБС (группа 1) была минимальной (рис. 1). Среди пациентов группы 2 средняя суточная длительность ишемии продолжительнее в 2,45 раза (рис. 1), а в группе 3 – в 9,22 раза по сравнению с пациентами без нарушений ритма.

Изучение суточной вариабельности ритма сердца позволило выявить гипотоническое влияние парасимпатической нервной системы в случаях СЭ на фоне ИБС в группе 3 (об этом свидетельствуют параметры рNN50 и RMSSD). Отмечено статистически значимое снижение рNN50 и RMSSD ( $p < 0,05$ ) во второй группе и увеличение соотношения LF/HF ( $p < 0,05$ ) во второй и третьей группе по сравнению с группой контроля (табл. 4).

Дискордантное влияние симпатической и парасимпатической нервной системы на вариабельность ритма сердца у обследуемых пациентов подтверждается и изменениями других показателей. В течение суток и в ночное время снижаются индексы SDNN-i ( $p < 0,05$ ) и SDANN ( $p < 0,05$ ) во второй и третьей группе по сравнению с группой контроля. Следовательно, понижается и общая вариабельность ритма сердца. Кроме того, в ночное время наблюдалось повышение LF ( $p < 0,05$ ), с тенденцией к эскалации показателя, и в дневное время во второй и третьей группе по сравнению с группой контроля.

## Обсуждение

Пожилые больные с ФП значительно отличаются от пациентов более молодого возраста. Эти различия включают многочисленные сопутствующие заболевания, как сердечно-сосудистые, так и заболевания других органов и систем, высокую заболеваемость и распространенность ФП, более высокий риск тромбозомболических осложнений и кровотечений, более высокую распространенность нарушений ритма, наличие атипичных симптомов и жалоб, меньшую чувствительность частоты желудочкового ритма к действию симпатического отдела вегетативной нервной системы, большую частоту недиагностированной ФП [6, 7]. Большинство из этих факторов увеличивают риск фиброза предсердий – важного компонента механизмов предсердной аритмии.

Наличие ИБС значительно усугубляет структурно-функциональные изменения миокарда, занимая ведущее место в развитии патологических процессов, приводящих к появлению нарушений ритма [8-11]. Следствием объемной перегрузки левого предсердия является увеличение его размеров, что в свою очередь способствует снижению функциональных возможностей сердечной мышцы [8-13]. Увеличение размеров

Table 4. Comparative characteristics of heart rate variability indicators in the studied groups

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей вариабельности ритма сердца в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n=40)	1 группа (n=80)	2 группа (n=40)	3 группа (n=40)
RR, мс	837±18	930±187	783±43	862±31
SDNN-i, мс	37,3±1,4	42,1±1,8	29,7±1,3*	36,3±2,5*
SDANN, мс	89,5±3,7	102,5±6,2	77,4±7,1	81,3±4,8*
RMSSD, мс	22,6±1,2	25,1±1,4	19,9±7,2*	24,3±3,1
PNN50, %	3,70±0,06	4,80±0,08	3,30±0,01*	4,10±0,05*
LF, мс <sup>2</sup>	340±33	512±66	410±51	618±35
HF, мс <sup>2</sup>	213±20	271±21	197±31	201±13*
LF/HF	1,70±0,09	1,94±0,12	2,10±0,17*	3,0±0,32*

Данные представлены в виде M±m  
\*p<0,05 по сравнению с группой контроля

ЛП указывает на перерастяжение, а также изменение структуры и конфигурации миокардиальных волокон. Далее в миокарде предсердий развиваются излишние склеротические процессы, что приводит к более частому возникновению нарушений ритма. Данный факт продемонстрирован и в работах других авторов [14, 15].

Патогенетическим субстратом для развития СЭ на фоне ИБС у пациентов, относящихся к пожилой возрастной подгруппе, являются органические изменения миокарда, в то время как у пациентов более молодого возраста СЭ имеет функциональный характер [7, 9].

Некоторые исследователи уделяют внимание изменениям, происходящим с возрастом пациентов на гистологическом уровне: морфофункциональные изменения «проводящих» кардиомиоцитов способствуют формированию локусов патологической циркуляции нейрокардиального импульса [6, 7, 9]. Дизрегуляция симпатических и парасимпатических влияний вегетативной нервной системы у пожилых пациентов, страдающих ИБС, является патогномоничным фактором риска СЭ и дебюта ФП.

Таким образом, у больных с наджелудочковыми аритмиями в первую очередь выявляются изменения в морфофункциональном состоянии желудочков и предсердий.

## Заклучение

В результате старения в миокарде левых отделов сердца у здоровых лиц возникают морфофункциональные изменения, выступающие предпосылкой в развитии гетерогенности миокарда. Значение в развитии нарушения ритма отводится таким структурным изменениям миокарда, как изменение размеров левого предсердия в сторону увеличения, его объемная перегрузка, гипертрофия миокарда левого желудочка, формирование диастолической дисфункции и снижение сократительной способности миокарда, особенно, среди пациентов, страдающих ИБС. Среди больных ИБС с нарушениями ритма сердца суточная длительность ишемии продолжительнее, чем среди пациентов без аритмии, что является дополнительным морфологическим субстратом нарушений variability ритма сердца. Пациенты, страдающие ИБС по аритмическому типу, чаще испытывают превалирование симпатической вегетативной нервной системы на фоне снижения variability ритма сердца.

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

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
2. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
3. Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Gorev M.V., et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation: clinical recommendations [cited by Jul 04, 2019]. Available from: <https://racs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf> (In Russ.) [Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Горев М.В. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: клинические рекомендации [цитировано 04.07.2019]. Доступно на: <https://racs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf>].
4. Mlynarska A., Mlynarsky R., Golba K.S. Older age and a higher EHRA score allow higher levels of frailty syndrome to be predicted in patients with atrial fibrillation. *Aging Male*. 2017;20(1):23-7. DOI:10.1080/13685538.2016.1241761.
5. Medvedev N.V., Gorshunova N.K. Age-associated sarcopenia as a risk factor for the development of myocardial dysfunction and chronic heart failure in elderly patients with arterial hypertension. *Advances in Gerontology*. 2012;25(3):456-60 (In Russ.) [Медведев Н.В., Горшунова Н.К. Возраст-ассоциированная саркопения как фактор риска развития миокардиальной дисфункции и хронической сердечной недостаточностью у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Успехи Геронтологии*. 2012;25(3):456-60].
6. Forouzanfar M.H., Alexander L., Anderson H.R., et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(10010):2287-323. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00128-2.
7. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: asystematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
8. Cleland J.G., Pellicori P., Dierckx R. Clinical trials in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2014;10:511-23. DOI:10.1016/j.hfc.2014.04.011.
9. Kotecha D., Lam C.S.P., Van Veldhuisen D.J., et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2217-28. DOI:10.1016/j.jacc.2016.08.048.
10. Vermond R.A., Geelhoed B., Verweij N., et al. Incidence of atrial fibrillation and relationship with cardiovascular events, heart failure, and mortality: a community-based study from the Netherlands. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1000-7. DOI:10.1016/j.jacc.2015.06.1314.
11. O'Neal W.T., Sandesara P., Patel N., et al. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(7):725-9. DOI:10.1093/ehjci/jex038.
12. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
13. Freedman B., Camm J., Calkins H., et al. Screening for atrial fibrillation: areport of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2017;135:1851-67. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026693.
14. Ermoshkin V.I. Causes of cardiovascular disease. New hypotheses. Moscow: Nobel Press; 2013 (In Russ.) [Ермошкин В.И. Причины сердечно-сосудистых заболеваний. Новые гипотезы. Москва: Нобель Пресс; 2013].
15. Кас Я.А., Пархолюк Е.В., Корсунова Е.Н., et al. Chronic sclerotic disease. *Modern Problems of Science and Education* 2015;1:1 [cited by Jul 04, 2019]. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19162> (In Russ.) [Кас Я.А., Пархолюк Е.В., Корсунова Е.Н. и др. Хроническая склеротическая болезнь. *Современные Проблемы Науки и Образования*. 2015;1:1 [цитировано 04.07.2019]. Доступно на: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19162>].

### About the Authors:

**Larisa I. Folomeeva** – MD, Cardiologist, City Clinical Hospital №31 (Moscow)

**Eugene V. Filippov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Outpatient Therapy and Preventive Medicine, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

### Сведения об авторах:

**Фоломеева Лариса Игоревна** – врач-кардиолог, городская клиническая больница №31 (Москва)

**Филиппов Евгений Владимирович** – д.м.н., доцент, кафедра поликлинической терапии и профилактической медицины, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

# Частота и характеристики фенотипов артериального давления у больных с артериальной гипертензией и хроническими болезнями органов дыхания (исследование данных амбулаторной практики кардиолога)

Армине Сарибековна Курехян\*, Марина Игоревна Смирнова,  
Владимир Михайлович Горбунов, Яна Николаевна Кошеляевская,  
Александр Дмитриевич Деев, Михаил Михайлович Лукьянов

Национальный медицинский научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины  
Россия, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Диагностика фенотипа артериального давления (АД) является важнейшим показанием для его амбулаторного измерения, поскольку фенотип АД ассоциирован с сердечно-сосудистыми осложнениями и смертью. Изучение фенотипов АД актуально и для больных артериальной гипертензией (АГ) с сочетанной патологией, в том числе, с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Сочетание АГ с такими болезнями нижних дыхательных путей (БНДП) приводит к взаимовлиянию болезней, создает трудности в подборе терапии и, возможно, влияет на фенотип АД у больного АГ.

**Цель.** Изучить различные характеристики фенотипов АД у больных АГ с учетом БНДП (БА или ХОБЛ) в проспективном наблюдении.

**Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование амбулаторных больных АГ (n=156), часть из которых страдали БА или ХОБЛ (n=69). Осуществляли клинические измерения и суточное мониторирование АД, спирометрию, клинический и биохимический анализы крови, стандартный опрос и осмотр, исходно и через 12 мес. Фенотипы АД определяли по соотношению клинического и амбулаторного АД с учетом их пороговых значений. Для анализа использовали стандартные статистические методы, многофакторный анализ.

**Результаты.** У пациентов с БНДП в 2 раза чаще встречались прогностически неблагоприятные фенотипы, неэффективная антигипертензивная терапия (АГТ; 37,3% против 15,7%) и скрытая неэффективность АГТ (7,5% против 4,5%); а гипертензия белого халата на лечении (ГБХ) и эффективная АГТ – реже (29,9% против 42,7%; 25,5% против 37,1%, соответственно,  $p < 0,05$ ). Факторами, ассоциированными с неэффективной АГТ по сравнению с ГБХ на лечении, оказались: женский пол ( $\beta = -1,172$ ,  $p = 0,013$ ), систолическое артериальное давление (САД) в ортостазе  $> 148$  мм рт.ст. ( $\beta = 2,733$ ,  $p = 0,040$ ), БНДП ( $\beta = 1,015$ ,  $p = 0,011$ ), общий холестерин сыворотки крови ( $\beta = 0,350$ ,  $p = 0,043$ ), степень ночного снижения (СНС) диастолического АД (для СНС 13,1-18,0%  $\beta = -2,130$ ,  $p = 0,004$ ; для СНС 18,1-24,0%  $\beta = -2,509$ ,  $p = 0,001$ ). Факторами, ассоциированными со скрытой неэффективностью АГТ по сравнению с эффективной АГТ, оказались частота сердечных сокращений в ортостазе  $> 87$  уд/мин ( $\beta = 3,512$ ,  $p = 0,006$ ) и САД в ортостазе 141-148 мм рт.ст. ( $\beta = 3,405$ ,  $p = 0,004$ ).

**Заключение.** Частота прогностически неблагоприятных фенотипов АД (неэффективная АГТ и скрытая неэффективность АГТ) в два раза выше у больных АГ с БНДП. Первый связан с наличием БНДП, полом, уровнем холестерина; эти фенотипы взаимосвязаны с показателями гемодинамики, включая СНС АД. АГТ и терапия БНДП с фенотипом АД в данном исследовании не связаны. Требуются дальнейшие, более крупные работы в этой области, включая анализ исходов при разных фенотипах АД в длительных наблюдениях больных с БНДП.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, артериальное давление, бронхиальная астма, гипертензия белого халата, неэффективная антигипертензивная терапия, ортостаз, скрытая артериальная гипертензия, степень ночного снижения артериального давления, суточное мониторирование артериального давления, фенотипы артериального давления, холестерин, хроническая обструктивная болезнь легких, частота сердечных сокращений.

**Для цитирования:** Курехян А.С., Смирнова М.И., Горбунов В.М., Кошеляевская Я.Н., Деев А.Д., Лукьянов М.М. Частота и характеристики фенотипов артериального давления у больных с артериальной гипертензией и хроническими болезнями органов дыхания (исследование данных амбулаторной практики кардиолога). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):542-549. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-20

## Prevalence and Characteristics of Blood Pressure Phenotypes in Patients with Hypertension and Chronic Respiratory Diseases (Study of Ambulatory Practice Data of a Cardiologist)

Armine S. Kurekhyan\*, Marina I. Smirnova, Vladimir M. Gorbunov, Yana N. Koshelyaevskaya, Alexander D. Deev, Mikhail M. Loukianov  
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Diagnosis of the blood pressure (BP) phenotype is the most important indication for its ambulatory measurement because BP phenotype is associated with cardiovascular complications and death. The study of BP phenotypes is important for patients with hypertension (HT) and comorbidity, including asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The combination of HT with these lower airway diseases (LAD) leads to the mutual influence of pathologies creates difficulties in the drugs choice and may affect BP phenotype in HT patients.

**Aim.** To compare in the prospective investigation various characteristics of BP phenotype in HT patients considering LAD (asthma or COPD).

**Material and methods.** The prospective cohort study of ambulatory patients with HT (n=156) was carried out. The part of these patients had asthma or COPD (n=69). The clinical measurements and 24-hour BP monitoring, spirometry, clinical and biochemical blood tests, standard examination were performed, initially and after 12 months. BP phenotype were determined by the ratio of clinical BP and ambulatory BP considering their threshold values. Standard statistical methods and multivariate analysis were used.

**Results.** Patients with LAD had 2 times more often prognostically unfavorable phenotypes: ineffective antihypertensive therapy (AHT) 37.3% vs 15.7% and masked AHT inefficiency 7.5% vs 4.5%; white coat HT on treatment (WCH) and effective AHT were less common (29.9% vs 42.7%; 25.5% vs 37.1%, respectively,  $p < 0.05$ ). The factors associated with ineffective AHT in comparison with WCH in treated patients were: female gender ( $\beta = -1.172$ ,  $p = 0.013$ ), systolic BP (SBP) in orthostasis  $> 148$  mm Hg ( $\beta = 2.733$ ,  $p = 0.040$ ), LAD ( $\beta = 1.015$ ,  $p = 0.011$ ), serum total cholesterol ( $\beta = 0.350$ ,  $p = 0.043$ ), degree of nighttime diastolic BP decrease (for 13.1-18.0%  $\beta = -2.130$ ,  $p = 0.004$ ; for 18.1-24.0%  $\beta = -2.509$ ,  $p = 0.001$ ). The factors associated with masked AHT inefficiency in comparison to effective AHT were heart rate in orthostasis  $> 87$  beats/min ( $\beta = 3.512$ ,  $p = 0.006$ ) and SBP in orthostasis 141-148 mm Hg ( $\beta = 3.405$ ,  $p = 0.004$ ).

**Conclusion.** The prevalence of prognostically unfavorable BP phenotypes (ineffective AHT and masked AHT inefficiency) is two times higher in HT patients with LAD. The first is associated with LAD presence, sex, and serum cholesterol; both phenotypes interrelated with hemodynamic parameters including degree of nighttime diastolic BP decrease. We found no association between AHT and LAD therapy with the BP phenotypes in this study. However, larger works in this area are required, including analysis of outcomes in long-term prospective studies.

**Keywords:** arterial hypertension, blood pressure, asthma, white coat hypertension, ineffective antihypertensive therapy, orthostasis, masked hypertension, degree of nighttime blood pressure decrease, ambulatory blood pressure monitoring, blood pressure phenotypes, cholesterol, chronic obstructive pulmonary disease, heart rate.

**For citation:** Kurekhyan A.S., Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Koshelyaevskaya Y.N., Deev A.D., Loukianov M.M. Prevalence and Characteristics of Blood Pressure Phenotypes in Patients with Hypertension and Chronic Respiratory Diseases (Study of Ambulatory Practice Data of a Cardiologist). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):542-549. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-20

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): arminesar@mail.ru

Received/Поступила: 21.02.2020

Accepted/Принята в печать: 19.03.2020

К факторам, влияющим на прогноз больного артериальной гипертонией (АГ), помимо основных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), можно отнести фенотип артериального давления (АД). Под фенотипом АД обычно понимают соотношение показателей клинического (офисного) и амбулаторного АД в зависимости от соответствия принятому пороговому уровню<sup>1</sup>. Выделяют 4 основных фенотипа АД, из которых наиболее неблагоприятным представляется скрытая или изолированная амбулаторная АГ, т.к. она характеризуется нормальными значениями клинического АД и диагностируется лишь при использовании суточного мониторирования АД (СМАД) или самоконтроля АД. При этом риск ССО при скрытой АГ сопоставим с риском при стабильной АГ, когда у пациента повышено и клиническое, и амбулаторное АД [1,2]. Фенотип АД, характеризующийся повышенным клиническим и нормальным амбулаторным АД, называют «гипертонией белого халата» (ГБХ). В прогностическом плане это более благоприятный фенотип АД по сравнению со скрытой и стабильной АГ, но все же и он может быть сопряжен с риском ССО по сравнению с нормотонией (клиническое и амбулаторное АД в пределах пороговых значений) [3,4].

Фенотипы АД ассоциированы с разными характеристиками пациентов. К ним можно отнести не только факторы сердечно-сосудистого риска (пол, возраст, курение и другие), такие характеристики, как характер работы (уровень стресса, физической нагрузки, иные факторы, связанные с профессией и условиями труда), но и сопутствующие заболевания. Например, синдром обструктивных апноэ сна ассоциирован со скрытой ночной АГ и АГ в утренние часы, ожирение – с ГБХ и скрытой АГ; частота скрытой АГ велика при сахарном диабете и хронической болезни почек [5-7]. С другой

стороны, при этих заболеваниях весьма распространена и стабильная АГ [8,9]. Однако, не только наличие неблагоприятных фенотипов АД, но и сопутствующая патология может ухудшать прогноз больных [10].

Менее всего изучены фенотипы АД у больных АГ с хроническими болезнями нижних дыхательных путей (БНДП). Точнее, нам не удалось найти ни одной публикации на эту тему. В тоже время распространенность таких БНДП, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) велика, а ХОБЛ, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, многие годы входит в десятку основных причин смерти [11] и является фактором, ассоциированным с ССО [10,12,13]. Можно предполагать, что БНДП вносят вклад в фенотип АД.

Целью нашего исследования было изучить частоту и различные характеристики фенотипов АД у больных АГ с учетом БНДП (БА или ХОБЛ) в проспективном наблюдении.

## Материал и методы

Проведено когортное проспективное исследование больных АГ, наблюдающихся у кардиолога поликлиники первичного звена здравоохранения, часть которых страдала сопутствующей БА или ХОБЛ. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НМИЦ ТПМ.

*Критерии включения:*

1. мужчины и женщины в возрасте 30-79 лет;
2. наличие регулярной антигипертензивной терапии (АГТ) не менее 2-х нед подряд;
3. клиническое АД < 180 и 110 мм рт.ст.;
4. у больных с БА или ХОБЛ – наличие верифицирующей диагноз медицинской документации (например, выписка из истории болезни, заключение пульмонолога);

<sup>1</sup> Под фенотипом АД понимают и другие характеристики АД, например, такие варианты как изолированная систолическая, изолированная диастолическая АГ, АГ на рабочем месте, которые в данной статье не рассматриваются

5. информированное согласие пациента на участие в исследовании.

*Критерии исключения:*

1. симптоматическая АГ;
2. состояния, препятствующие проведению качественного СМАД (постоянная форма фибрилляции предсердий, психические заболевания и др.);
3. регистрация разовых значений систолического АД (САД)  $\geq 200$  мм рт.ст., или диастолического АД (ДАД)  $\geq 115$  мм рт.ст. при СМАД, или клиническом измерении;
4. сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения/декомпенсации;
5. беременность, лактация.

У всех включенных в исследование пациентов проводили сбор анамнеза, физикальный осмотр, антропометрию, клинические и амбулаторные измерения АД исходно и через 12 мес.

Клиническое АД измеряли поверенным автоматическим тонометром A&D (Япония) трижды в положении пациента сидя после 15-минутного отдыха и один раз – стоя через одну минуту.

Амбулаторное АД регистрировалось путем суточного мониторинга приборами Microlife WatchBP O3 (Швейцария), запрограммированными на измерение АД в дневное время (07.00-23.00) каждые 15 мин, в ночное время (23.00-07.00) – каждые 30 мин. Были приняты следующие критерии качества результатов СМАД: продолжительность не менее 23 ч, успешных измерений АД – не менее 56, отсутствие пробелов в записи более 1 ч [14].

Всем пациентам проводилась спирометрия с бронходилатационным тестом (сальбутамол 400 мкг), клинический и биохимический анализы крови на базе учреждения первичного звена.

Для классификации пациентов по фенотипу АД использовали определения, основанные на современных пороговых значениях клинического и амбулаторного АД (табл. 1) [15,16]. Если показатели клинического и амбулаторного АД соответствовали всем нормативам, фенотип классифицировали как *эффективная АГТ (нормотония на лечении)*. Если клиническое АД было нормальным, и хотя бы одно из значений амбулаторного АД превышало пороговое значение, фенотип характеризовали как *скрытая неэффективность АГТ*. Если при повышенном клиническом АД все показатели амбулаторного АД были ниже пороговых значений, фенотип классифицировали как *ГБХ на лечении*. Всех остальных пациентов относили к фенотипу с *неэффективной АГТ* (повышено клиническое АД и один или более показателей амбулаторного АД).

Степень ночного снижения (СНС) и показатели вариабельности АД оценивали по результатам СМАД (подробнее описаны в предыдущей публикации [17]).

*Статистический анализ.* Обработка данных проводилась с помощью программы SPSS v.21 (IBM Inc., США). Использовали описательную статистику: оценку частот изучаемых показателей, анализ средних величин, стандартных отклонений и ошибок. Для количественных переменных проводился анализ соответствия распределения нормальному закону. Для анализа качественных переменных – корреляционный анализ (корреляции Пирсона, Спирмена). Для оценки статистической значимости различий количественных переменных использовался дисперсионный анализ (ANOVA). В необходимых случаях при сравнении показателей проводилась поправка на пол, возраст. Данные приведены в виде средних величин с соответствующим стандартным отклонением. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для изучения факторов, ассоциированных с фенотипом АД, применяли многофакторный анализ.

**Table 1. Phenotypes of blood pressure in hypertensive patients receiving antihypertensive therapy [15,16]**

**Таблица 1. Фенотипы АД у больных АГ, получающих АГТ [15,16]**

Параметры АД	Фенотипы АД			
	Эффективная АГТ (нормотония на лечении)	Скрытая неэффективность АГТ (изолированная амбулаторная АГ на лечении)	ГБХ на лечении (изолированная офисная АГ на лечении)	Неэффективная АГТ (стабильная АГ на лечении)
Клиническое АД, мм рт.ст.	<140 и <90	<140 и <90	$\geq 140$ и/или $\geq 90$	$\geq 140$ и/или $\geq 90$
Амбулаторное АД, мм рт.ст.				
АД24, мм рт.ст.	<130 и <80 и	$\geq 130$ и/или $\geq 80$ и/или	<130 и <80 и	$\geq 130$ и/или $\geq 80$ и/или
АДд, мм рт.ст.	<135 и <85 и	$\geq 135$ и/или $\geq 85$ и/или	<135 и <85 и	$\geq 135$ и/или $\geq 85$ и/или
АДн, мм рт.ст.	<120 и <70	$\geq 120$ и/или $\geq 70$	<120 и <70	$\geq 120$ и/или $\geq 70$

АД – артериальное давление, АД24, АДд, АДн – среднесуточные, среднедневные и средненочные значения амбулаторного АД, АГТ – антигипертензивная терапия, АГ – артериальная гипертония, ГБХ – гипертония белого халата



Table 2. Main characteristics of included patients

Таблица 2. Основные характеристики включенных пациентов

Параметр	Все пациенты (n=156)	АГ без БНДП (n=87)	АГ с БНДП (n=69)	p*
Женский пол, %	72,4	73,6	71,0	≥0,05
Возраст, лет	63,5±8,9	62,2±8,6	65,1±9,0	0,047
Стаж АГ, лет	12,4±9,8	11,4±8,4	13,8±11,2	≥0,05
Стаж БНДП, лет	3,9±8,9	-	8,8±11,7	-
Курение, в т.ч. в прошлом, %	44,8	44,8	44,9	≥0,05
Индекс курения, пачка/лет	10,1±17,6	14,0±5,4	12,6±5,0	≥0,05
Работа во вредных условиях**, %	37,2	25,3	52,2	0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,5±5,0	30,8±4,6	30,2±5,5	≥0,05
Одно сопутствующее заболевание, %	30,1	33,3	26,1	≥0,05
Два или более сопутствующих заболеваний, %	48,7	48,3	49,3	≥0,05
ИБС, %	13,5	16,1	10,1	≥0,05
СВА, %	3,2	3,4	2,9	≥0,05
Реваскуляризация артерий в анамнезе, %	6,4	8,0	4,3	≥0,05
ОНМК в анамнезе, %	5,8	5,7	5,8	≥0,05
Эндокринные заболевания, %	17,9	18,4	17,4	≥0,05
в т.ч. СД, %		5,7	11,6	≥0,05
Заболевания ОДА, %	6,4	2,3	11,6	0,019
Заболевания ЖКТ, %	18,6	20,7	15,9	≥0,05
Наличие группы инвалидности, %	30,5	19,5	43,5	0,001
ОФВ <sub>1</sub> , л	2,3±0,8	2,6±0,7	1,9±0,8	<0,0001
ОФВ <sub>1</sub> пост., л	2,5±0,8	2,8±0,6	2,1±0,8	<0,0001
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ пост., л	0,8±0,2	0,8±0,1	0,7±0,2	<0,0001
Креатинин, мкмоль/л	91,7±18,8	90,6±19,9	93,1±17,3	≥0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	81,7±27,8	83,6±28,5	75,3±25,3	≥0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,3	5,4±1,3	6,0±1,2	0,004
Клиническое САД, мм рт.ст.	144,5±18,3	141,6±17,4	148,2±18,9	0,025
Клиническое ДАД, мм рт.ст.	87,9±9,9	86,1±8,8	90,1±10,9	0,011
В ортостазе САД, мм рт.ст.	144,0±18,5	141,4±18,1	147,3±18,7	0,051
В ортостазе ДАД, мм рт.ст.	90,8±9,1	90,1±8,3	91,6±10,1	≥0,05
ЧСС, уд/мин	77,6±12,7	76,2±12,2	79,3±13,2	≥0,05
ЧСС в ортостазе, уд/мин	77,6±12,7	76,2±12,2	79,3±13,2	≥0,05
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	123,4±11,5	120,1±10,7/	127,6±11,1	<0,0001
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	73,5±7,2	72,2±6,7	75,1±7,5	0,013
САД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	126,3±11,7	123,3±11,2	130,1±11,2	<0,0001
ДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	76,3±7,4	75,3±7,3	77,6±7,4	0,053
САД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	112,3±13,9	108,5±11,8	117,0±15,0	<0,0001
ДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	63,5±8,6	61,7±6,9	65,9±10,0	0,009
СНС САД, %	10,1±2,4	11,9±7,0	10,1±8,0	≥0,05
СНС ДАД, %	17,0±9,0	17,8±7,0	15,1±10,0	≥0,05
ARV САД, мм рт.ст.	11,0±8,0	9,7±2,3	10,5±2,6	<0,039
ARV ДАД, мм рт.ст.	7,3±2,0	7,1±1,7	7,6±2,3	0,114
SD САД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	12,7±3,1	12,0±3,0	13,5±3,1	0,003
SD САД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	10,2±3,9	9,8±3,7	10,7±4,0	≥0,05

\*p – показатель статистической значимости различий между сравниваемыми группами АГ с БНДП и АГ без БНДП

\*\*работа в угольных шахтах или с химическими веществами, воздействие сверхвысоких частот, ионизирующего облучения или холодового воздействия в прошлом или в настоящее время  
АГ – артериальная гипертония, БНДП – болезни нижних дыхательных путей (астма или ХОБЛ), п/л – пачка/лет, ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СВА – суправентрикулярные аритмии (пароксизмальные фибрилляция предсердий и наджелудочковая тахикардия), ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ОДА – опорно-двигательный аппарат, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ<sub>1</sub> пост. – объем форсированного выдоха за первую секунду через 15-20 мин после ингаляции сальбутамола, СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле Cockcroft-Gault, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, д – средневзвешенный показатель, н – усредненный показатель в ночные часы, СНС – степень ночного снижения, ARV (average real variability) – 24-х часовая вариабельность, SD (standard deviation) – показатель вариабельности (определения параметров и анализ вариабельности АД описаны ранее [17])

## Результаты

Последовательно было включено 156 больных АГ II-III стадии, из них 27,6% мужчин. Средний возраст участников составил  $63,4 \pm 8,8$  лет (женщин  $63,9 \pm 8,6$ , мужчин  $62,3 \pm 9,3$  лет;  $p > 0,05$ ). Среди них с БНДП было 69 (44,2%) пациентов: 49 – с БА и 20 с ХОБЛ. У больных БА преобладала атопическая форма (84%); контролируемое течение астмы было у 31% пациентов, частично контролируемое – у 18%, неконтролируемое – у 51%. У 55% больных ХОБЛ имелась обструкция 1-2 степени, у остальных – 3-4 степени (ОФВ<sub>1</sub> < 50%). Основные характеристики пациентов представлены в табл. 2 и 3.

### Частота фенотипов АД

Анализ соотношения клинического и амбулаторного АД на визите включения позволил выявить у пациентов изучаемой когорты все 4 фенотипа АД: эффективной АГТ была у 32,1% больных, ГБХ на лечении у 37,2%, неэффективная АГТ и скрытая неэффективность лечения АГ – у 25,0% и 5,8% обследованных, соответственно. Частота фенотипов АД существенно различалась между пациентами с БНДП и без: у больных АГ с БНДП в

2 раза чаще встречались неблагоприятные фенотипы – неэффективная АГТ и скрытая неэффективность АГТ (табл. 4).

### Характеристики пациентов с разным фенотипом АД на визите включения

Было проведено сравнение пар фенотипов с клиническим АД: а) превышающим пороговое значение (табл. 5) и б) не превышающим пороговое значение (табл. 6). Статистически значимыми оказались следующие различия между фенотипами АД: для пары «ГБХ на лечении – неэффективная АГТ» – большая частота и стаж БНДП, вредные условия труда, а также более высокие значения уровня холестерина сыворотки крови, клинического САД, САД в ортостазе и вариабельности ночного САД именно при неэффективной АГТ.

В паре «эффективная АГТ – скрытая неэффективность лечения АГ» более высокие показатели индекса массы тела, скорости клубочковой фильтрации и САД в ортостазе при скрытой неэффективности АГТ. В табл. 5 и 6 представлены только значимые различия; сравнивали все параметры, представленные в табл. 2 и 3.

**Table 3. Groups of regularly taken medications in those included in the study**

**Таблица 3. Группы регулярно принимаемых лекарственных препаратов у включенных в исследование**

Группа лекарственных средств	АГ без БНДП (n=87)	АГ с БНДП (n=69)	Группа лекарственных средств	АГ без БНДП (n=87)	АГ с БНДП (n=69)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II, n(%)	39(44,8)	34(49,3)	Длительно действующие β <sub>2</sub> -агонисты, n(%)	-	37(23,7)
β-адреноблокаторы, n(%)	52(59,8)	14**(20,3)	Ингаляционные глюкокортикостероиды, n(%)	-	35(22,4)
Антагонисты кальция, n(%)	31(35,6)	35(50,7)	Коротко действующие β <sub>2</sub> -агонисты, n(%)	-	20(12,8)
Диуретики, n(%)	46(52,9)	27(39,1)	Коротко действующие м-холинолитики, n(%)	-	13(8,3)
Ингибиторы АПФ, n(%)	32(36,8)	23(33,3)	Препараты аминофиллина, n(%)	-	5(3,2)
Агонисты имидазолиновых I <sub>1</sub> -рецепторов, n(%)	5(5,7)	7(10,1)	Длительно действующие м-холинолитики, n(%)	-	3(1,9)
Антитромботические средства, n(%)	61(70,1)	23**(33,3)	Антилейкотриеновые препараты, n(%)	-	2(1,3)
Статины, n(%)	27(31,0)	11*(15,9)	Гормоны щитовидной железы, n(%)	3(3,4)	4(5,8)
Антиаритмические средства, n(%)	3(3,3,4)	2(2,9)	Гипогликемические средства, n(%)	2(2,3)	6(8,7)

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,005$  по сравнению с группой АГ без БНДП  
АГ – артериальная гипертензия, БНДП – болезни нижних дыхательных путей (астма или ХОБЛ), АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

**Table 4. Frequency of blood pressure phenotypes**

**Таблица 4. Частота фенотипов АД**

Группа пациентов	Эффективная АГТ	Скрытая неэффективность АГТ	ГБХ на лечении	Неэффективная АГТ	p
Все, n(%)	50(32,1)	9(5,8)	58(37,2)	39(25)	-
АГ без БНДП, n(%)	33(37,1)	4(4,5)	38(42,7)	14(15,7)	0,012*
АГ с БНДП, n(%)	17(25,5)	5(7,5)	20(29,9)	25(37,3)	

\*показатель p подтверждает, что соотношение фенотипов АГ в двух группах статистически различается  
АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, АГТ – антигипертензивная терапия, ГБХ – гипертензия белого халата, БНДП – болезни нижних дыхательных путей

**Table 5. Comparison of the characteristics of blood pressure phenotypes in hypertensive patients with clinical blood pressure  $\geq 140/90$  mm Hg**

**Таблица 5. Сравнение характеристик фенотипов АД у больных АГ с клиническим АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст.**

Параметр	ГБХ на лечении (n=58)	Неэффективная АГТ (n=39)	p*
БНДП, % в т.ч.	36,2	66,7	0,003
БА	61,9	61,5	
ХОБЛ	38,1	38,5	
Стаж БНДП, лет	4,6 $\pm$ 5,0	12,5 $\pm$ 14,9	0,028
Вредные условия труда, %	37,9	51,3	0,038
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 $\pm$ 1,2	5,9 $\pm$ 1,3	0,025
Клиническое САД, мм рт.ст.	151,6 $\pm$ 10,9	161,0 $\pm$ 14,9	0,001
Клиническое ДАД, мм рт.ст.	91,7 $\pm$ 7,3	94,0 $\pm$ 10,3	$\geq 0,05$
САД в ортостазе, мм рт.ст.	148,6 $\pm$ 14,0	158,1 $\pm$ 18,0	0,005
ДАД в ортостазе, мм рт.ст.	93,6 $\pm$ 7,1	95,4 $\pm$ 8,7	$\geq 0,05$
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	120,0 $\pm$ 6,9	136,8 $\pm$ 6,8	-
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	71,7 $\pm$ 5,1	79,9 $\pm$ 6,9	
SD САД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	9,9 $\pm$ 3,5	12,2 $\pm$ 4,8	0,009

\*p – показатель статистической значимости различий между сравниваемыми группами  
АГ – артериальная гипертония, ГБХ – гипертония белого халата, АГТ – антигипертензивная терапия, БНДП – болезни нижних дыхательных путей, БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, 24 – среднесуточный показатель, SD (standard deviation) – показатель вариабельности (определения и анализ вариабельности АД описаны ранее) [17]

**Table 6. Comparison of the characteristics of blood pressure phenotypes in hypertensive patients with clinical blood pressure  $< 140/90$  mm Hg**

**Таблица 6. Сравнение характеристик фенотипов АД у больных АГ с клиническим АД  $< 140/90$  мм рт.ст.**

Параметр	Эффективная АГТ (n=50)	Скрытая неэффективность АГТ (n=9)	p*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,1 $\pm$ 4,3	33,2 $\pm$ 7,0	0,019
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	80,7 $\pm$ 29,8	110,1 $\pm$ 36,5	0,023
САД в ортостазе, мм рт.ст.	128,7 $\pm$ 12,5	138,3 $\pm$ 11,8	0,036
ДАД в ортостазе, мм рт.ст.	84,9 $\pm$ 7,6	85,4 $\pm$ 11,7	$\geq 0,05$
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	115,1 $\pm$ 8,0	134,8 $\pm$ 6,9	-
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	69,7 $\pm$ 5,6	79,9 $\pm$ 7,1	

\*p – показатель статистической значимости различий между сравниваемыми группами  
АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертония, АГТ – антигипертензивная терапия, ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле Coscroft-Gault, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, 24 – среднесуточный показатель

### Параметры, ассоциированные в многофакторном анализе с фенотипом АД, при учете данных обследования через год

Были изучены характеристики пациентов, ассоциированные в многофакторном анализе с фенотипом АД. Учитывали фенотипы АД как 1-го, так и 2-го визитов (на 2-м визите обследовано 142 пациента). Частота фенотипов суммарно на двух визитах составила для эффективной АГТ – 84 (28,2%), для скрытой неэффективности лечения АГТ – 29 (9,7%), для ГБХ на лечении – 96 (32,2%) и неэффективной АГТ – 89 (29,8%) пациентов (n=298). Вновь сравнивали пары фенотипов с одинаковыми характеристиками клинического АД.

Факторами, ассоциированными с неэффективной АГТ по сравнению с ГБХ на лечении, оказались женский пол ( $\beta = -1,172$ ,  $\chi^2 = 6,236$ ,  $p = 0,013$ ), САД в ортостазе  $> 148$  мм рт.ст. ( $\beta = 2,733$ ,  $\chi^2 = 4,208$ ,  $p = 0,040$ ), наличие БНДП ( $\beta = 1,015$ ,  $\chi^2 = 6,427$ ,  $p = 0,011$ ), общий холестерин сыворотки крови ( $\beta = 0,350$ ,  $\chi^2 = 4,105$ ,  $p = 0,043$ ), СНС ДАД (для СНС ДАД: 13,1-18,0%  $\beta = -2,130$ ,  $\chi^2 = 8,291$ ,  $p = 0,004$ ; для СНС ДАД 18,1-24,0%:  $\beta = -2,509$ ,  $\chi^2 = -11,172$ ,  $p = 0,001$ ).

Факторами, ассоциированными со скрытой неэффективностью АГТ по сравнению с эффективной АГТ, оказались частота сердечных сокращений (ЧСС) в ортостазе больше 87 уд/мин ( $\beta = 3,512$ ,  $\chi^2$ -Вальда=7,625,  $p = 0,006$ ) и САД в ортостазе 141-148 мм рт.ст. ( $\beta = 3,405$ ,  $\chi^2$ -Вальда=8,412,  $p = 0,004$ ).

### Обсуждение

Среди коморбидных пациентов, на наш взгляд, одними из наиболее сложных для ведения представляются больные ССЗ с хроническими БНДП, а именно – БА или ХОБЛ. Это связано, среди прочих причин, с необходимостью использования для лечения БНДП препаратов, которые потенциально могут оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему (бронхолитиков разных групп, глюкокортикостероидов и других), а также с вероятным риском ухудшения течения БНДП при использовании некоторых АГТ, например, бета-адреноблокаторов. Кроме того, наличие коморбидной патологии ухудшает прогноз больных, а число пациентов с сопутствующими заболеваниями и полиморбидностью растет [10, 18, 19, 20]. Известно, что среди больных ХОБЛ от 40 до 52% страдают АГ, а среди больных БА частота АГ составляет около 30% [21]. В представленной в статье когорте больных АГ более четверти имеют одно сопутствующее заболевание, а около половины – два или более, в том числе, пациенты с БНДП (табл. 2). Аналогичные данные по полиморбидности были получены, например, в крупном регистре РЕКВАЗА [22] и других работах [13, 23].

Планируя данное исследование, мы специально выбрали дизайн, отчасти подобный дизайну регистра врача. Это, на наш взгляд, должно было минимизировать такое существенное ограничение некоторых исследований, как «нозологическая однородность» или «однотипность» выборки, что не позволяет в полной мере переносить результаты на ряд пациентов из реальной практики, в первую очередь, полиморбидных. Проблемы ведения таких пациентов находят свое отражение и при оценке контроля АД, включая анализ фенотипов АД; а у больных АГ с БНДП, как отмечено выше, фенотипы АД изучены крайне мало.

Результаты описанного в статье исследования демонстрируют, что БНДП почти в два раза чаще присутствовали у пациентов с неэффективной АГТ (у 66,7% были БНДП) и скрытой неэффективностью АГТ (БНДП у 55,6%) по сравнению с ГБХ на лечении (36,2%) и эффективной АГТ (34,0%; табл. 5, 6). Отсутствие статистической значимости различий при оценке частоты БНДП у пациентов со скрытой неэффективностью АГТ, вероятно, связано с их малым количеством, а также небольшой когортой обследованных в целом.

Вклад БНДП в фенотип АД подтвердил и многофакторный анализ данных исследования – БНДП независимо ассоциированы с фенотипом неэффективная АГТ ( $\beta=1,015$ ,  $\chi^2=6,427$ ,  $p=0,011$ ). В линейный и многофакторный анализ мы включали и другие заболевания (в т.ч. ишемическую болезнь сердца, патологию эндокринной системы), общее количество сопутствующих заболеваний у пациента, но ни различий в их частоте при разных фенотипах АД, ни взаимосвязи с фенотипом АД не выявлено, как не выявлено и взаимосвязи с лекарственными препаратами (для лечения АГ и БНДП).

На основании полученных нами данных учет на рутинном приеме наличия у пациента БНДП, показателей САД и ЧСС в ортостазе для ориентировочной оценки фенотипа АД и определения показаний к СМАД, а также контроль АГТ с помощью СМАД представляются важными, особенно, при клиническом АД в пределах пороговых значений. Согласно рекомендациям по АГ последних лет необходимо выявление больных с изолированным повышением амбулаторного АД и ГБХ на лечении [15, 16]. Учет ранее выявленных

предикторов фенотипов АД и поиск новых также представляются важными.

Обнаружение в нашем исследовании независимой взаимосвязи между неэффективной АГТ и холестерином сыворотки крови, а также с СНС АД является весомым. По-видимому, этот факт все же обусловлен преобладанием пациентов с БНДП, поскольку данные показатели были хуже именно у них (табл. 2). Кроме того, оказалось, что пациенты с БНДП реже принимали статины (15,9% против 31,0% среди больных с АГ без болезней органов дыхания;  $p=0,029$ ). Данное обстоятельство было неожиданным результатом, причины которого не изучались.

К ограничениям нашей работы относится анализ относительно небольшого количества пациентов, а также и трудности их включения в исследование в связи с тем, что для проведения спирометрии пациенту было необходимо самостоятельно ехать в поликлинику стационара в другой поселок. Из-за этого наиболее часто отказывались принимать участие в исследовании больные с ХОБЛ, реже – с БА.

## **Заключение**

Основываясь на результатах работы, можно сделать вывод, что больные АГ с БНДП нуждаются в особенно тщательной и комплексной оценке различных характеристик, включая фенотип АД, как на первом приеме, так и при динамическом контроле. Для пациентов с такой коморбидностью необходимо совершенствование и соблюдение всего комплекса мер профилактики АГ, включая улучшение контроля АД и сопутствующих заболеваний, особенно гиперлипидемии. Необходимо дальнейшее изучение фенотипов АД, в том числе, в популяционных наблюдательных исследованиях, включая более глубокое изучение больных АГ с БНДП, совершенствование подходов, направленных на оценку и улучшение прогноза.

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

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Satoh M., Asayama K., Kikuya M., et al. Long-term stroke risk due to partial white-coat or masked hypertension based on home and ambulatory blood pressure measurements: the Ohasama study. *Hypertension*. 2016;67(1):48-55. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06461.
2. Stergiou G.S., Asayama K., Thijs L., et al. Prognosis of White-Coat and Masked Hypertension International Database of Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension*. 2014;63(4):675-82. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02741.
3. Mancia G., Facchetti R., Bombelli M., et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47(5):846-53. DOI:10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb.
4. Sega R., Trocino G., Lanzarotti A., et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation*. 2001;104(12):1385-92. DOI:10.1161/hc3701.096100.
5. Bangash F., Agarwal R. Masked hypertension and white-coat hypertension in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(3):656-664. DOI:10.2215/CJN.05391008.
6. Drager L.F., Pedrosa R.P., Diniz P.M., et al. The effects of continuous positive airway pressure on pre-hypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2011;57(3):549-55. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.165969.
7. Eguchi K., Ishikawa J., Hoshida S., et al. Masked hypertension in diabetes mellitus: a potential risk. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2007;9(8):601-7. DOI:10.1111/j.1524-6175.2007.06610.x.
8. Kanno A., Metoki H., Kikuya M., et al. Usefulness of assessing masked and white-coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring for determining prevalent risk of chronic kidney disease: the Ohasama study. *Hypertension Research*. 2010;33(11):1192-8. DOI:10.1038/hr.2010.139.
9. Terawaki H., Metoki H., Nakayama M., et al. Masked hypertension determined by self-measured blood pressure at home and chronic kidney disease in the Japanese general population: the Ohasama study. *Hypertension Research*. 2008;31(12):2129-35. DOI:10.1291/hypres.31.2129.
10. Camargo C.A., Barr R.G., Chen R., Speizer F.E. Prospective study of inhaled corticosteroid use, cardiovascular mortality, and all-cause mortality in asthmatic women. *CHEST Journal*. 2008;134(3):546-51. DOI:10.1378/chest.07-3126.
11. The top 10 causes of death. WHO Fact sheet, 24 May 2018 [cited by Feb 01, 2020]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
12. Clarenbach C.F., Kohler M. Is COPD a Cardiovascular Risk Factor? *Praxis*. 2011;100(2):85-90. DOI:10.1024/1661-8157/a000411.
13. Sidney S., Sorel M., Quesenberry C.P. Jr., et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest Journal*. 2005;128(4):2068-75. DOI:10.1378/chest.128.4.2068.
14. Rogoza A.N., Nikolskij V.P., Oshchepkova E.V., et al. Daily monitoring of blood pressure in hypertension. Methodical recommendations. Moscow: RKNPK MZ RF; 1997 (In Russ) [Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. Методические рекомендации. М.: РКНПК МЗ РФ; 1997].
15. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy686.
16. Karpov Yu.A. New recommendations on arterial hypertension RSH/SCR 2010: questions of combination therapy. *Russian Medical Journal*. 2010;22:1290-7 (In Russ.) [Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАФ/ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии. *Русский Медицинский Журнал*. 2010;22:1290-7].
17. Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Kurekhyan A.S., et al. Different Types of Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients with Chronic Lower Airway Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):816-25 (In Russ.) [Смирнова М.И., Горбунов В.М., Курехян А.С., и др. Различные виды вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и хроническими болезнями нижних дыхательных путей. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):816-25]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-816-825.
18. Edgell H., Moore L.E., Chung C. et al. Short-term cardiovascular and autonomic effects of inhaled salbutamol. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2016;231:14-20. DOI:10.1016/j.rj.2016.05.014.
19. Sin D.D., Man S.F.P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005;2(1):8-11. DOI:10.1513/pats.200404-032MS.
20. Corlateanu A., Covantev S., Mathioudakis A.G., et al. Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory investigation*. 2016;54(6):387-96. DOI:10.1016/j.resinv.2016.07.001.
21. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *European Respiratory Journal*. 2008;32(4):962-9. DOI:10.1183/09031936.00012408.
22. Boytsov S.A., Loukianov M.M., Yakushin S.S., et al. Cardiovascular diseases registry (RECVASA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50. (In Russ) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2014;13(6):44-50]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
23. Sin D.D., Man S.F.P. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107(11):1514-9. DOI:10.1161/01.CIR.0000056767.69054.B3.

### About the Authors:

**Armine S. Kurekhyan** – Researcher, Laboratory for Prevention of Chronic Respiratory Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Marina I. Smirnova** – MD, PhD, Head of Laboratory for Prevention of Chronic Respiratory Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Vladimir M. Gorbunov** – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Ambulatory Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Yana N. Koshelyaevskaya** – Programmer, Laboratory of Ambulatory Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Alexander D. Deev** – PhD (in Physics and Mathematics), Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Noncommunicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Mikhail M. Loukianov** – MD, PhD, Head of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

### Сведения об авторах:

**Курехян Армине Сарибековна** – н.с., лаборатория профилактики хронических болезней органов дыхания, НМИЦ ТПМ

**Смирнова Марина Игоревна** – к.м.н., руководитель лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания, НМИЦ ТПМ

**Горбунов Владимир Михайлович** – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ

**Косхеляевская Яна Николаевна** – программист, лаборатория применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ

**Деев Александр Дмитриевич** – к.ф.-м.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ

**Лукьянов Михаил Михайлович** – к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ТПМ

## COVID-19 пневмония у больных с хроническими миокардитами (рецидивирующий инфекционно-иммунный): особенности течения заболеваний, роль базисной терапии (Часть 1)

Ольга Владимировна Благова<sup>1\*</sup>, Надежда Васильевна Вариончик<sup>1</sup>,  
Мака Мурмановна Берая<sup>1</sup>, Владимир Анатольевич Зайденев<sup>2</sup>,  
Евгения Александровна Коган<sup>1</sup>, Наталья Донатовна Саркисова<sup>1</sup>,  
Александр Викторович Недоступ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №52. Россия, 123182, Москва, Пехотная ул., 3

Больные с хроническим миокардитом имеют высокий риск неблагоприятного течения новой коронавирусной болезни (COVID-19) в связи со способностью вируса SARS-Cov-2 самостоятельно вызывать острый миокардит, оказывать прямое и опосредованное через цитокины цитопатическое действие на миокард, а также в связи с иммуносупрессивной терапией. Вместе с тем особенности взаимодействия хронического миокардита и COVID-19 не изучены. Приводим описание 31-летнего пациента с 10-летним анамнезом хронического рецидивирующего инфекционно-иммунного миокардита, который находился на длительной иммуносупрессивной терапии (метилпреднизолон и азатиоприн в анамнезе, далее – гидроксихлорохин). В мае 2020 г. был поставлен диагноз COVID-19, подтвержденный серологически. Из факторов риска неблагоприятного течения коронавирусной инфекции имелись сердечная недостаточность и персистирующая форма фибрилляции предсердий в анамнезе, мужской пол. Проведены базисная терапия гидроксихлорохином (с увеличением его дозы до 800-400 мг/сут), цефтриаксоном, левофлоксацином. Несмотря на фебрильную лихорадку и выраженную интоксикацию, тяжесть пневмонии была умеренной. Рецидивов аритмии, явлений дыхательной и сердечной недостаточности не отмечено. Выявлены минимальные лабораторные (некоторое нарастание титров антикардиальных антител) и эхокардиографические признаки обострения миокардита без повышения уровня тропонина Т, которые быстро регрессировали. Можно предположить, что поддерживающая иммуносупрессивная терапия миокардита гидроксихлорохином положительно влияла на течение коронавирусной пневмонии и позволила избежать рецидива миокардита. Необходимо дальнейшее изучение особенностей течения предсуществующего миокардита и пневмонии при COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, хронический миокардит, двусторонняя пневмония, иммуносупрессивная терапия, гидроксихлорохин.

**Для цитирования:** Благова О.В., Вариончик Н.В., Берая М.М., Зайденев В.А., Коган Е.А., Саркисова Н.Д., Недоступ А.В. COVID-19 пневмония у больных с хроническими миокардитами (рецидивирующий инфекционно-иммунный): особенности течения заболеваний, роль базисной терапии (Часть 1). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):550-556. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-16

### COVID-19 Pneumonia in Patients with Chronic Myocarditis (Recurrent Infectious Immune): Specifics of the Diseases Course, the Role of Basic Therapy (Part 1)

Olga V. Blagova<sup>1\*</sup>, Nadezhda V. Varionchik<sup>1</sup>, Maka M. Beraia<sup>1</sup>, Vladimir A. Zaidenov<sup>2</sup>, Evgeniya A. Kogan<sup>1</sup>, Natalia D. Sarkisova<sup>1</sup>, Alexander V. Nedostup<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №52. Pehotnaya ul. 3, Moscow, 123182 Russia

Patients with chronic myocarditis have a high risk of an unfavorable course of the novel coronavirus disease (COVID-19) due to the ability of the SARS-Cov-2 virus to independently cause acute myocarditis, to have a direct and cytokine-mediated cytopathic effect on the myocardium, as well as immunosuppressive therapy. At the same time, the features of the interaction of chronic myocarditis and COVID-19 have not been studied. The article describes a 31-year-old patient with a 10-year history of chronic recurrent infectious-immune myocarditis, who was on long-term immunosuppressive therapy (methylprednisolone and azathioprine in the past, then hydroxychloroquine). In May 2020, a serologically confirmed COVID-19 diagnosis was made. There were risk factors for the unfavorable course of coronavirus infection: heart failure and a history of persistent atrial fibrillation, male sex. Basic therapy with hydroxychloroquine (with an increase in its dose to 800-400 mg/day), ceftriaxone, and levofloxacin was carried out. The severity of pneumonia was moderate, despite febrile fever and severe intoxication. No relapses of arrhythmias, respiratory or heart failure were observed. Minimal laboratory (some increase in anticardial antibody titers) and echocardiographic signs of exacerbation of myocarditis without an increase in troponin T levels were revealed, which quickly regressed. It can be assumed that the maintenance immunosuppressive therapy of myocarditis with hydroxychloroquine had a positive effect on the course of coronavirus pneumonia and made it possible to avoid recurrence of myocarditis. Further study of the features of the course of the pre-existing myocarditis and pneumonia in COVID-19 is necessary.

**Keywords:** COVID-19, chronic myocarditis, bilateral pneumonia, immunosuppressive therapy, hydroxychloroquine.

**For citation:** Blagova O.V., Varionchik N.V., Beraia M.M., Zaidenov V.A., Kogan E.A., Sarkisova N.D., Nedostup A.V. COVID-19 Pneumonia in Patients with Chronic Myocarditis (Recurrent Infectious Immune): Specifics of the Diseases Course, the Role of Basic Therapy (Part 1). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):550-556. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-16

Received/Поступила: 06.06.2020

Accepted/Принята в печать: 09.07.2020

\* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):  
blagovao@mail.ru

## Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (coronavirus disease 2019, COVID-19), охватившая мир с начала 2020 г., затронула все категории как здоровых, так и страдающих различными заболеваниями жителей планеты и России.

Пациенты с хроническим миокардитом относятся к группе повышенного риска неблагоприятных исходов COVID-19 по ряду причин:

- сердце является одним из основных (после легких) органов-мишеней для вируса SARS-Cov-2 [1];
- в сердце больных миокардитом могут длительно персистировать герпетические вирусы, которые подавляют иммунный ответ и могут потенцировать кардиопатогенное действие других вирусов [2];
- типичная для миокардитов сердечная недостаточность является одним из основных факторов риска тяжелого течения коронавирусной инфекции [3].

Наконец, базисное лечение миокардитов состоит в проведении иммуносупрессивной терапии, которая также может оказывать определенное влияние на течение COVID-19.

Вместе с тем исследований взаимного влияния и особенностей течения хронического миокардита и новой коронавирусной инфекции пока не существует. Неизвестны нам также описания случаев COVID-пневмонии у больных миокардитами, получающими иммуносупрессивную терапию, тем более – монотерапию гидроксихлорохином. Данный препарат из группы аминохинолинов, хорошо известный ревматологам, привлек к себе пристальное внимание уже в первые месяцы пандемии в связи с данными о его способности уменьшать вирусную нагрузку и улучшать течение болезни в целом [4,5]. Позднее были опубликованы сведения о возможном увеличении смертности у больных, получавших терапию высокими дозами гидроксихлорохина (в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями), которые стали основанием для отзыва препарата из многих клинических рекомендаций по лечению COVID-19 [6]. Однако и сама эта публикация была вскоре отозвана ее соавторами [7].

В связи с этим полезным, на наш взгляд, является описание случая коронавирусной пневмонии у больного с хроническим рецидивирующим миокардитом, длительно леченным гидроксихлорохином.

## Клиническое наблюдение

Больной Ш, 31 года, впервые поступил в кардиологическое отделение Факультетской терапевтической клиники (ФТК) им. В.Н. Виноградова в возрасте 21 года в мае 2010 г. с жалобами на одышку при умеренных физических нагрузках.

Семейный анамнез по кардиомиопатиям не отягощен. По профессии врач-стоматолог. Курит до 10 элек-

тронных сигарет в день, алкоголем не злоупотребляет. До 2010 г. считал себя здоровым. В начале апреля перенес респираторную инфекцию (в течение двух недель отмечалась заложенность носа практически без лихорадки). С середины апреля появилась одышка при умеренных нагрузках, а с начала мая – в покое, в горизонтальном положении. Обследован в г. Тула: на электрокардиограмме (ЭКГ) была выявлена фибрилляция предсердий (ФП), при эхокардиографии (ЭхоКГ) – дилатация левых камер сердца, митральная регургитация II степени, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 49% (ранее ЭхоКГ не проводилась). На фоне терапии диуретиками, бета-адреноблокаторами, дигоксином, варфарином состояние пациента улучшилось.

В мае 2010 г. пациент госпитализирован в ФТК. При поступлении индекс массы тела 25,2 кг/м<sup>2</sup>. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, выслушивается систолический шум на верхушке. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 87/мин., ритм неправильный (ФП), артериальное давление 110/70 мм рт.ст. В анализах крови практически без отклонений от нормы: лейкоциты  $6,26 \times 10^9$ /л, СОЭ 2 мм/час, С-реактивный белок (СРБ) 0,1 мг/дл, комплемент, антитела к ДНК, ревматоидный фактор в пределах нормы, повышен лишь титр антистрептолизина-О (397 МЕ/мл при норме до 125). При посеве с миндалин роста стрептококков не получено. Методом полимеразной цепной реакции генома герпетических вирусов и парвовируса В19 в крови не выявлено, антитела к парвовирусу и вирусу герпеса б типа классов IgM, IgG также не обнаружены. Отмечено значимое повышение титров антикардиальных антител (табл. 1): к антигенам эндотелия 1:160 (в норме 1:40), волокон проводящей системы 1:320.

На ЭКГ (рис. 1А.): ФП, период волн ff 0,12-0,14 с., ЧСС 100/мин. Признаки гипертрофии ЛЖ. При Холтеровском мониторировании ЭКГ – менее 100 желудочковых экстрасистол в сутки. По данным ЭхоКГ ЛЖ значительно расширен – конечно-диастолический размер (КДР) 7,1 см, ФВ не более 25-30%, нарушений локальной сократимости, легочной гипертензии не выявлено, диаметр фиброзного кольца митрального клапана 4,7 см, регургитация II степени. При сцинтиграфии миокарда дефектов перфузии не выявлено.

При магнитно-резонансной томографии сердца отмечены расширение полости ЛЖ (КДР 70 мм), снижение его сократимости (ФВ 30-35%), в области верхушки – повышенная трабекулярность. Зон отсроченного контрастирования не выявлено. Поражение сердца расценено как дилатационная кардиомиопатия. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца (рис. 2) поражения коронарных артерий не отмечено, однако выявлена обширная трансмуральная

**Table 1. Changes in laboratory and echocardiographic parameters of patient Sh**

**Таблица 1. Динамика лабораторных и ЭхоКГ-параметров больного Ш**

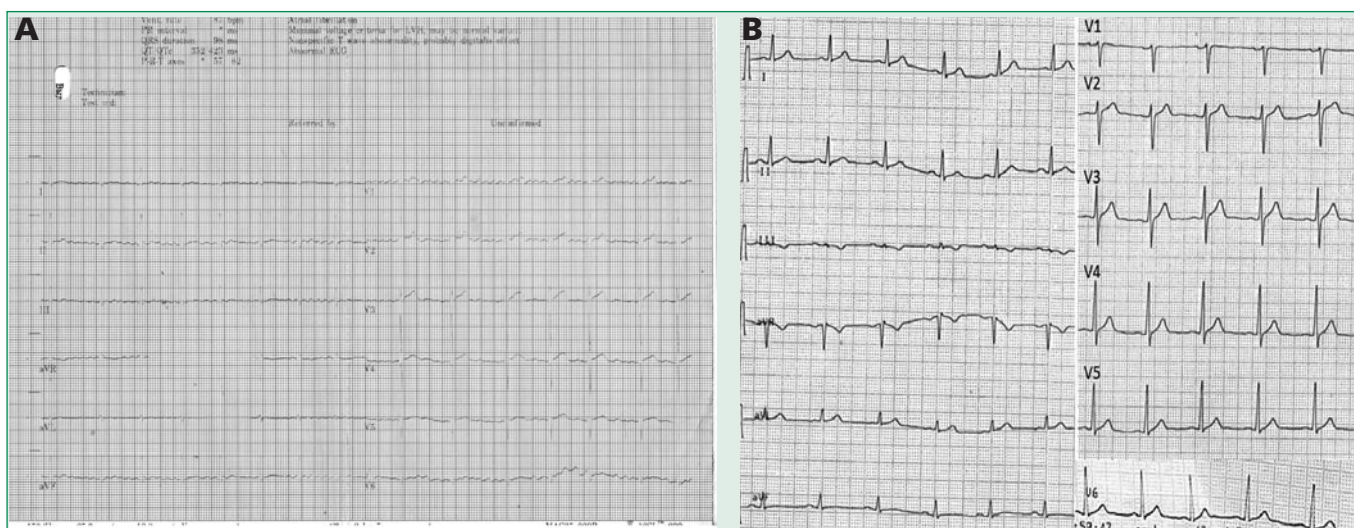
Дата (месяц, год)	Май 2010	Декабрь 2010	Июнь 2011	Сентябрь 2011	Май 2012	Ноябрь 2015	Апрель 2016	Сентябрь 2016	Март 2017	Февраль 2018	Февраль 2019	Сентябрь 2019	Май 2020
АНФ (титр)	нет	нет	нет	1:80	1:80	1:320	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80	1:40	1:40
АТ к антигенам эндотелия (титр)	1:160	1:80	1:160	1:320	1:80	1:160	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80	1:160
АТ к антигенам кардиомиоцитов (титр)	1:80	1:40	1:40	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80	1:40	1:80
АТ к антигенам гладкой мускулатуры (титр)	1:80	1:40	1:40	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80
АТ к антигенам волокон проводящей системы сердца (титр)	1:320	1:160	1:80	1:160	1:160	1:320	1:160	1:160	1:160	1:160	1:80	1:80	1:160
КДР ЛЖ, см		6,0	5,9	5,8	5,9	5,5	-	5,6	-	-	5,8	5,1	5,6
ЛП (объем), мл		76	49	60	56	60	-	76	-	-	93	87	67
ФВ ЛЖ, %		52	55	50	55	47	-	50	-	-	61	66	50
Иммуносупрессивная терапия, мг/сут	нет	ГХН 200; МП 4	ГХН 200; МП 4	ГХН 200; МП 4	ГХН 200; МП 4	нет	АЗА 150; МП 4	ГХН 200; МП 4	ГХН 200; МП 4	ГХН 200; МП 4	ГХН 200; МП 4	ГХН 200	ГХН 400

АНФ – антинуклеарный фактор, АТ – антитела, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ГХН – гидроксихлорохин, МП – метилпреднизолон, АЗА – азатиоприн

зона отсроченного накопления контрастного препарата в области передней, боковой и нижней стенок ЛЖ с истончением миокарда до 6 мм.

Таким образом, с учетом анамнеза (молодой возраст, острое развитие симптомов, связь дебюта заболевания с респираторной инфекцией), результатов исследований, положительной динамики на фоне терапии дигоксинном 0,25 мг, бисопрололом 5 мг, периндоприлом 5 мг, варфарином (сокращение КДР ЛЖ до 6,5 см, возрастание ФВ до 39%) состояние расце-

нено как инфекционно-иммунный (постстрептококковый?) миокардит. В то же время отсутствие данных ЭхоКГ до развития аритмии не позволяло исключить предшествовавшее генетическое поражение (дилатационная кардиомиопатия). Можно было предполагать вклад самой мерцательной тахикардии в усугубление дисфункции миокарда, однако минимальная степень тахикардии (<90/мин на фоне мягкой урежающей ритм терапии), необъяснимость самой ФП, а также явное несоответствие выраженности хронической сер-



**Figure 1. Electrocardiogram of patient Sh. (25 mm/sec)**

A. Atrial fibrillation (2010); B. Sinus rhythm, without disorders (2020)

**Рисунок 1. Электрокардиограмма пациента Ш. (25 мм/сек)**

A. Фибрилляция предсердий (2010 г.); B. Синусовый ритм, без отклонений от нормы (2020 г.)



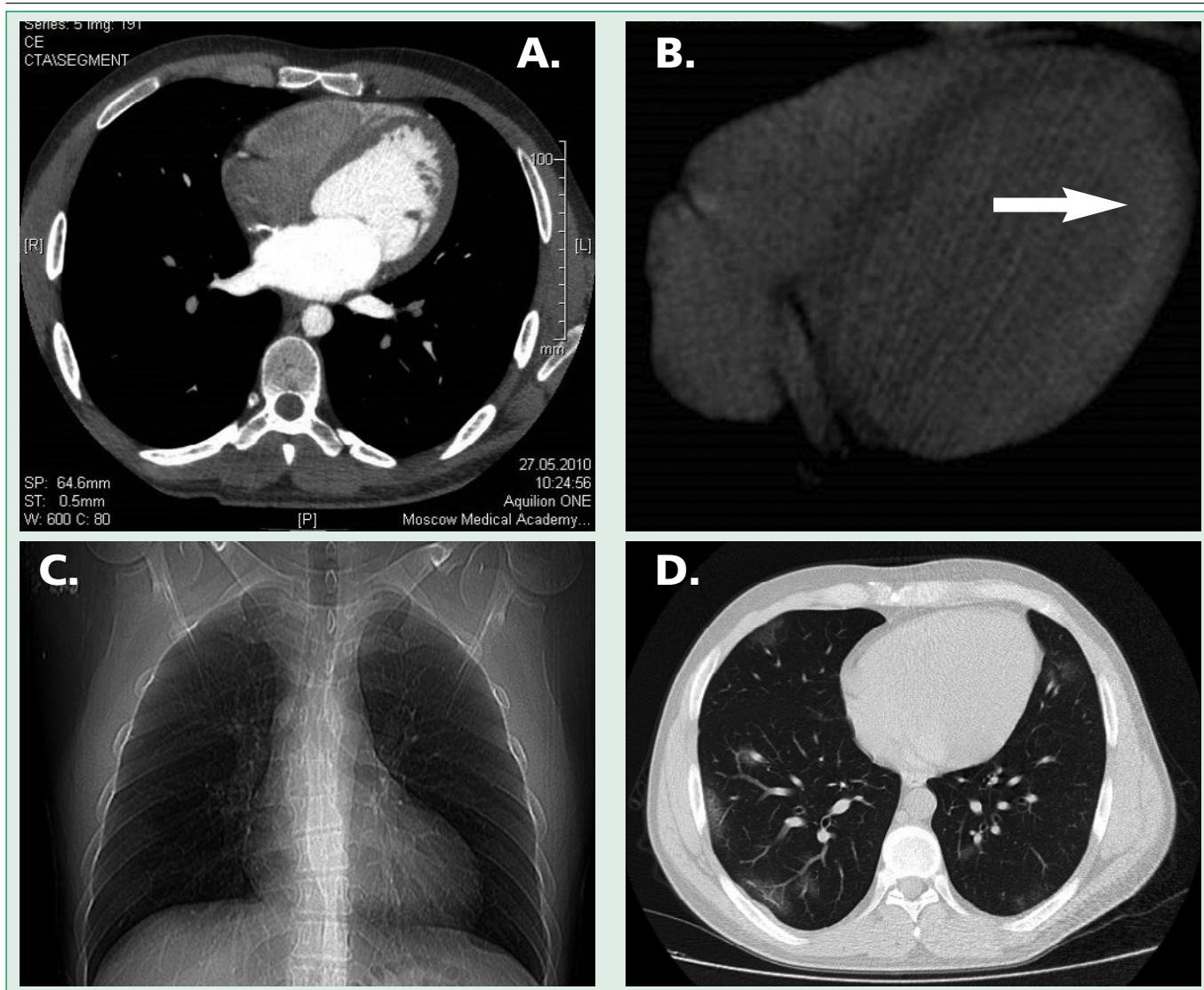


Figure 2. Results of examination of patient Sh. from 2010 (A, B) and 2020 (C, D)

A, B – multispiral computed tomography of the heart with intravenous contrast [increased trabecularity of the apex of the left ventricle and transmural delayed accumulation (arrows)]; C. Posterior-anterior chest x-ray (infiltrative changes are not determined, the shadow of the heart is not enlarged); D. Chest multispiral computed tomography (bilateral patchy areas of ground glass opacity; the affected area is more than 25%).

Рисунок 2. Результаты обследования пациента Ш. от 2010 г. (А,В) и 2020 г. (С,Д)

А,В – МСКТ сердца с внутривенным контрастированием (повышенная трабекулярность верхушки ЛЖ и трансмуральное отсроченное накопление показаны стрелками); С. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции (инфильтративные изменения не определяются, тень сердца не увеличена); Д. МСКТ органов грудной клетки (участки уплотнения легких по типу «матовых стекол» с обеих сторон, площадь поражения более 25%).

дечной недостаточности и тахисистолии не позволяли считать данный фактор ведущим. С учетом положительной динамики от проведения эндомиокардиальной биопсии решено было воздержаться. Пациенту начата терапия гидроксихлорохином 200 мг/сут.

Через месяц после исключения внутрисердечного тромбоза и насыщения амиодароном методом электроимпульсной терапии восстановлен синусовый ритм, начата терапия метилпреднизолоном 16 мг/сут (в сочетании с гидроксихлорохином). Продолжены

прием амиодарона 200 мг/сут, кардиотропная терапия, проведен курс инъекций экстенциллина (по 2,4 млн ЕД внутримышечно 1 р/мес в течение 3 мес). Одышка купировалась, нарушения ритма не рецидивировали.

С 2010 по 2015 гг. периодически консультировался в ФТК. При ЭхоКГ ФВ 54-60% размеры ЛЖ сократились до нормы (табл. 1). В 2013 г. пациент самостоятельно прекратил прием всех препаратов. В ноябре 2015 г. во время занятий спортом (борьба) развился

рецидив ФП. Госпитализирован в ФТК. Синусовый ритм восстановлен путем электрической кардиоверсии. При ЭхоКГ существенной отрицательной динамики не отмечено: КДР ЛЖ 5,2 см, ФВ 47-50%, интеграл линейной скорости потока (VTI) 16 см, левое предсердие 60 мл, регургитации нет. При Холтеровском мониторировании ЭКГ на «чистом» фоне нарушений ритма не отмечено.

Возобновлена терапия бисопрололом 2,5 мг/сут, периндоприлом 2,5 мг/сут, назначен этализин 75 мг/сут с последующей отменой через 3 мес. С учетом выраженного повышения титров антикардиальных антител (антинуклеарный фактор и антитела к антигенам волокон проводящей системы 1:320, к антигенам эндотелия – 1:160) начата терапия метилпреднизолоном 16 мг/сут (с постепенным снижением дозы до 4 мг), азатиоприном 150 мг/сут (с последующей заменой на гидроксихлорохин 200 мг/сут). Титры антител стабилизировались на низком уровне (табл. 1). ФВ полностью нормализовалась, к маю 2019 г. сохранялась лишь умеренная дилатация предсердий. Летом 2019 г. метилпреднизолон отменен, продолжен прием гидроксихлорохина.

Весной 2020 г. продолжал работу стоматологом, контактировал с коллегой, у которой позднее подтверждена COVID-19. С 01.05.2020 г. появились слабость, озноб, лихорадка до 37,2°C. При МСКТ – односторонняя пневмония (S8), подозрительная на вирусную (КТ-стадия 1). Начата терапия азитромицином 1000 мг/сут, доза гидроксихлорохина однократно увеличена до 800 мг/сут, далее – до 400 мг/сут. Отмечались подъемы температуры до 38,0-38,2°C, появление зеленоватой мокроты, тошноты, головной боли, исчезновение обоняния и вкусовых ощущений. С 4 мая 2020 г. к лечению добавлены цефтриаксон по 2,0 г/сут и левофлоксацин 1000 мг/сут. С вечера 04.05.2020 г. появилась одышка, температура тела повысилась до 39,0°C. При повторной МСКТ отмечено нарастание поражения с обеих сторон (КТ-стадия 2, рис. 2D). Госпитализирован в отделение для лечения больных новой коронавирусной инфекцией.

Диагноз подтвержден двумя положительными результатами исследования назофарингеальных мазков на SARS-Cov-2 методом полимеразной цепной реакции. При поступлении и в течение 14 дней госпитализации явлений застоя, дыхательной недостаточности, потребности в кислородотерапии и мочегонной терапии не было (SatO<sub>2</sub> сохранялась на уровне 96-99%, ЧСС 80-94/мин., артериальное давление 100/70-120/80 мм рт. ст.). На ЭКГ – синусовый ритм, отсутствовали нарушения реполяризации, признаки гипертрофии (рис. 1B). По данным ЭхоКГ ФВ ЛЖ составила 50%, КДР ЛЖ 5,6 см, конечный диастолический объем 141 мл, левое предсердие 67 мл, правое 58

мл, правый желудочек 2,7 см, регургитации на клапанах, признаков легочной гипертензии не выявлено.

В анализах крови лейкоциты  $2,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $101 \times 10^9$ /л, лимфоциты 26% ( $0,65 \times 10^9$ /л), нейтрофилы 68% ( $1,7 \times 10^9$ /л), гемоглобин 148 г/л, СОЭ 37 мм/час, креатинин 97 мкмоль/л, АСТ 23 ед/л, АЛТ 21 ед/л, КФК 98 ед/л, ЛДГ 486 ед/л, ферритин 317 мкмоль/л, СРБ 2,6 мг/л, Д-димер 0,24 мкг/мл, фибриноген 7,41 г/л, тропонин Т отрицательный. В анализе крови на антикардиальные антитела отмечено некоторое нарастание титра антител к антигенам эндотелия и волокон проводящей системы (1:160), в остальном – без динамики.

В клинике продолжена терапия азитромицином и цефтриаксоном (до 7 дней), а также гидроксихлорохином 400 мг/сут, парнапарином натрия 0,8 мл/сут, бисопрололом 5 мг/сут и периндоприлом 2,5 мг/сут. В течение 5 дней сохранялась фебрильная лихорадка (до 39,2°C), которая купировалась парацетамолом, ибупрофеном, полная нормализация температуры достигнута к 10-му дню болезни. Одновременно купировались кашель, явления интоксикации, восстановились вкус и обоняние. При контрольной МСКТ от 14.05.2020 – без существенной динамики: в нижних долях обоих легких отмечаются участки уплотнения по типу «матового стекла» местами сливного характера размерами до 5×2,3 см, на фоне которых определяется симптом «булыжной мостовой». Общий объем поражения – 25-50% (степень тяжести по КТ 2). Общий анализ крови нормализовался.

Пациент выписан на 15-й день болезни, в дальнейшем в течение месяца продолжал прием ривароксабана 10 мг (с последующей отменой), гидроксихлорохина 400 мг/сут (далее – 200 мг/сут), бисопролола и периндоприла. При контрольной ЭхоКГ через 2 нед отмечено восстановление ФВ (60%).

## Обсуждение

В литературе пока отсутствуют описания и анализ случаев коронавирусной инфекции, вызванной SARS-Cov-2, у больных с хроническим миокардитом. Данная работа представляет собой описание первого из двух таких случаев.

Коронавирусная инфекция носит глобальный характер, что заставляет ожидать ее активного «вмешательства» в течение самых разных хронических заболеваний. В отдельных сериях наблюдений пациенты с ревматическими заболеваниями, получавшие базисную терапию, в том числе, гидроксихлорохином, демонстрировали стабильное течение основного заболевания и вполне благоприятный исход коронавирусной инфекции (при назначении антибактериальной терапии и временной отмене биологических препаратов) [8]. При этом среди 320 больных вы-

явлено лишь 8 случаев COVID-19. В международном регистре ревматологических пациентов с коронавирусной инфекцией (600 случаев из 40 стран) преднизолон повышал риск госпитализации в дозе от 10 мг/сут, ингибиторы фактора некроза опухолей его снижали. Другие биологические препараты и аминоксинолины (у 22% больных) статистически значимо не меняли риск госпитализации. Летальность составила 9% [9]. Однако госпитализация – не единственный критерий тяжести болезни. О течении самих ревматических болезней подробно не сообщается.

Представленный больной на момент развития пневмонии получал иммуносупрессивную терапию и находился в стадии ремиссии миокардита. Гидроксихлорохин пациент принимал в дебюте болезни, и затем непрерывно на протяжении последних 5 лет в дозе 200 мг/сут. Аминоксинолины уже более 10 лет успешно применяются нами при миокардитах как в виде монотерапии, так и в комбинации с кортикостероидами [10]. В качестве механизмов возможного противовирусного действия противомаларийных препаратов называют повышение рН внутриклеточных вакуолей, предотвращение презентации антигенов в макрофагах, изменение гликозилирования мембран коронавируса, подавление экспрессии toll-подобных рецепторов и выработки интерлейкина-6 [11]. Однако к однозначному заключению о целесообразности применения аминоксинолинов при COVID-19 клиницисты пока так и не пришли. Буквально 2 июля 2020 г. опубликовано проведенное на 2,5 тыс. больных исследование, которое вновь показало способность гидроксихлорохина снижать смертность у больных с COVID-19 [12]. Несомненно, на частоту побочных эффектов препарата влияет и доза, которая у нашего пациента была низкой (200 мг/сут) и средней (400 мг/сут) на период лечения COVID-19.

Течение коронавирусной инфекции у данного пациента можно охарактеризовать как нетяжелое: несмотря на выраженную интоксикацию и фебрильную

лихорадку, в анализах крови на пике болезни не отмечено столь характерных для COVID-19 высоких уровней СРБ, ферментов, фибриногена и Д-димера; лимфопения быстро купировалась. С высокой долей вероятности можно предполагать протективный эффект гидроксихлорохина. Несмотря на преходящее снижение ФВ до 50% и некоторое нарастание титра антикардиальных антител, клинических признаков обострения миокардита (одышки, аритмии) также не было. С учетом легкости развития позднего рецидива миокардита в 2015 г. (после дебюта в 2010 г.) на фоне преждевременной отмены пациентом иммуносупрессивной терапии это тем более отраднее. Описания столь отдаленных рецидивов миокардита единичны [13, 14], хотя подобный вариант течения давно и хорошо известен, и можно было ожидать повторного и яркого обострения, которого не случилось.

### **Заключение**

Одним из вариантов течения хронического инфекционно-иммунного миокардита является развитие спровоцированных неоправданной отменой терапии рецидивов с интервалами до 5 лет. Длительная иммуносупрессивная терапия миокардита, корректируемая в соответствии с активностью болезни на каждом этапе, способна обеспечить стабильную ремиссию заболевания. На фоне мягкой иммуносупрессивной терапии гидроксихлорохином присоединение коронавирусной пневмонии не сопровождается клинически значимым обострением миокардита. В то же время можно думать о позитивном влиянии гидроксихлорохина на течение самой пневмонии.

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

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

- Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Griffiths P., Baraniak I., Reeves M. The Pathogenesis of Human Cytomegalovirus. *J Pathol*. 2015;235(2):288-97. DOI:10.1002/path.4437.
- Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. DOI:10.1001/jama.2020.1585.
- Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-3. DOI:10.5582/bst.2020.01047.
- Gautret P., Lagier J.C., Parola P., et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F., Patel A.N. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020 May 22;S0140-6736(20)31180-6. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
- Mehra M.R., Ruschitzka F., Patel A.N. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;395(10240):1820. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31324-6.
- Monti S., Balduzzi S., Delvino P., et al. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):667-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217424.
- Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S., et al. Characteristics Associated With Hospitalisation for COVID-19 in People With Rheumatic Disease: Data From the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician-Reported Registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859-66. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217871.
- Blagova O.V., Nedostup A.V., Kogan E.A. Myocardial and pericardial diseases: from syndromes to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (In Russ.) [Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019]. ISBN 978-5-9704-4743-7.
- Sahraei Z., Shabani M., Shokouhi S., Saffaie A. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105945. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105945.
- Arshad S., Kilgore P., Chaudhry Z.S., et al. Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;97:396-403. DOI:10.1016/j.ijid.2020.06.099.
- Karavidas A., Lazaros G., Noutsias M., et al. Recurrent Coxsackie B Viral Myocarditis Leading to Progressive Impairment of Left Ventricular Function Over 8 Years. *Int J Cardiol*. 2011;151(2):e65-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2010.05.030.
- Alotaibi A.M., Aljazeerai A., Al-Mallah M., et al. Utility of cardiac magnetic resonance in recurrent myocarditis. *J Saudi Heart Assoc*. 2017;29(3):214-8. DOI:10.1016/j.jsha.2016.08.002.

### About the Authors:

**Olga V. Blagova** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1; Doctor, Department for Patients with New Coronavirus Infection, University Clinical Hospital №1, Sechenov University

**Nadezhda V. Varionchik** – MD, Senior Assistant, Chair of Faculty Therapy №1; Doctor, Department for Patients with New Coronavirus Infection, University Clinical Hospital №1, Sechenov University

**MaKa M. Beraia** – MD, PhD, Doctor, Department for Patients with New Coronavirus Infection, University Clinical Hospital №1, Sechenov University

**Vladimir A. Zaidenov** – MD, PhD, Doctor, Laboratory of Immunohistochemistry, City Clinical Hospital №52

**Evgeniya A. Kogan** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Pathology named after Academician A.I. Strukov, Sechenov University

**Natalia D. Sarkisova** – MD, PhD, Head of Department for Patients with New Coronavirus Infection, University Clinical Hospital №1, Sechenov University

**Alexander V. Nedostup** – MD, PhD, Professor, Researcher, Cardiology Research Department, Biomedical Science and Technology Park, Sechenov University

### Сведения об авторах:

**Благова Ольга Владимировна** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, врач-инфекционист, отделение для лечения больных новой коронавирусной инфекцией, университетская клиническая больница №1, Сеченовский Университет

**Вариончик Надежда Васильевна** – старший лаборант, кафедра факультетской терапии №1, врач-инфекционист, отделение для лечения больных новой коронавирусной инфекцией, университетская клиническая больница №1, Сеченовский Университет

**Берая МаKa Мурмановна** – к.м.н., врач-инфекционист, отделение для лечения больных новой коронавирусной инфекцией, университетская клиническая больница №1, Сеченовский Университет

**Зайденов Владимир Анатольевич** – к.м.н., врач, лаборатория иммуногистохимии, ГКБ №52

**Коган Евгения Александровна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. академика А.И. Струкова, Сеченовский Университет

**Саркисова Наталья Донатовна** – к.м.н., зав. отделением для лечения больных новой коронавирусной инфекцией, университетская клиническая больница №1, Сеченовский Университет

**Недоступ Александр Викторович** – д.м.н., профессор, н.с., научно-исследовательский отдел кардиологии, научно-технологический парк биомедицины, Сеченовский университет

# В «лабиринте» рефрактерной артериальной гипертензии. Фокус на первичный гиперальдостеронизм

Оксана Васильевна Цыганкова<sup>1,2</sup>, Татьяна Ивановна Батлук<sup>1\*</sup>, Людмила Дмитриевна Латынцева<sup>1</sup>, Елена Викторовна Ахмерова<sup>3</sup>, Надир Мигдатович Ахмеджанов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук  
Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет  
Россия, 630091, Новосибирск, ул. Красный проспект, 52

<sup>3</sup> Городская клиническая поликлиника №16 (Новосибирск)  
Россия, 630078, Новосибирск, ул. 1-й пер. Пархоменко, 32

<sup>4</sup> Национальный медицинский научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины  
Россия, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Первичный гиперальдостеронизм – функциональная автономность источника повышенной продукции альдостерона (полная или частичная) по отношению к ренин-ангиотензиновой системе. Несмотря на малую настороженность врачей первичного звена в его выявлении, повышенная продукция альдостерона корой надпочечников является наиболее распространенной формой вторичной артериальной гипертензии (АГ). Успех лечения и прогноз у этих пациентов напрямую зависят от правильного выбора скринингового (альдостерон/рениновое соотношение) и уточняющих диагностических методов, проведение которых, согласно российским и международным рекомендациям, в соответствующих группах риска четко алгоритмизировано. Приведенный клинический случай содержит описание неоправданно пролонгированных этапов диагностического поиска у пациентки молодого возраста с наличием рефрактерной АГ на фоне образования правого надпочечника, клиническими (судороги, слабость) и лабораторными признаками гипокалиемии, что, казалось бы, делает диагноз гиперальдостеронизма очевидным, а хирургическую тактику абсолютно оправданной. Несмотря на это, окончательная верификация заболевания, подтвержденная проведением теста с физиологическим раствором, была осуществлена через 13 лет от дебюта АГ и спустя 10 лет от первичной визуализации аденомы надпочечника.

**Ключевые слова:** рефрактерная артериальная гипертензия, первичный гиперальдостеронизм, аденома надпочечника, клинический случай.

**Для цитирования:** Цыганкова О.В., Батлук Т.И., Латынцева Л.Д., Ахмерова Е.В., Ахмеджанов Н.М. В «лабиринте» рефрактерной артериальной гипертензии. Фокус на первичный гиперальдостеронизм. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):557-563. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-19

## In the Refractory Hypertension "Labyrinth". Focus on Primary Hyperaldosteronism

Oksana V. Tsygankova<sup>1,2</sup>, Tatiana I. Batluk<sup>1\*</sup>, Lyudmila D. Latyntseva<sup>1</sup>, Elena V. Akhmerova<sup>3</sup>, Nadir M. Akhmedzhanov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Science  
B. Bogatkova ul. 175/1, Novosibirsk, 630089 Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University. Krasny prospect 52, Novosibirsk, 630091 Russia

<sup>3</sup> City Clinical Polyclinic №16. Parhomenko pervyj per. 32 Novosibirsk, 630078 Russia

<sup>4</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Primary hyperaldosteronism is an existence of a functional autonomous source with increased aldosterone production (full or partial) in relation to the renin-angiotensin system. Increased production of aldosterone by the adrenal cortex is the most common form of a secondary hypertension despite the low attention of internists to the problem. The success of a treatment and a prognosis of these patients depend on correct choice of screening (aldosterone/renin ratio) and clarifying diagnostic methods. There are clear algorithms for conducting these tests in accordance with Russian and International recommendations in the respective groups of patients. The purpose of this case report is to demonstrate the long way to diagnosis of primary hyperaldosteronism in a young patient with refractory hypertension, right adrenal adenoma, and clinical (convulsions, weakness) and laboratory signs of hypokalemia. It should not only have made the diagnosis easy, but it could have also absolutely justified the surgical tactics. Unfortunately, the final verification of the disease by carrying out a saline test was accomplished 13 years after the debut of hypertension and 10 years after the primary visualization of the adrenal adenoma.

**Keywords:** refractory hypertension, primary hyperaldosteronism, adrenal adenoma, clinical case.

**For citation:** Tsygankova O.V., Batluk T.I., Latyntseva L.D., Akhmerova E.V., Akhmedzhanov N.M. In the Refractory Hypertension "Labyrinth". Focus on Primary Hyperaldosteronism. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):557-563. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-19

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): novagirl@mail.ru

Received/Поступила: 13.11.2019

Accepted/Принята в печать: 13.02.2020

## Введение

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) является одной из наиболее распространенных форм вторичной гипертензии. В структуре артериальной гипертензии на долю ПГА приходится 5-15% случаев [1], хотя до недавнего времени ошибочно считалось, что это достаточно редкое заболевание. Также в последние годы изменилось представление о лабораторной симптоматике, поскольку гипокалиемия уже не служит опорным диагностическим критерием, выявляясь только у 9-37% пациентов [2-4]. На сегодняшний день, несмотря на доступность скрининга, выявляемость и, соответственно, назначение специфических подходов к терапии ПГА остаются разочаровывающе низкими [5]. Отдельно хотелось бы подчеркнуть недостаточное информирование медицинского сообщества о проблеме ПГА [6].

Наиболее распространенными причинами этого заболевания являются альдостерон-продуцирующая аденома (30%) и двусторонняя идиопатическая гиперплазия коры надпочечников (60%). Намного реже как причина встречается первичная (односторонняя) гиперплазия надпочечников (2%), альдостерон-продуцирующая аденокарцинома (<1%), семейный гиперальдостеронизм (<1%) [6].

Важным клиническим аргументом для более тщательного выявления и адекватного лечения ПГА, несомненно, является увеличение риска осложнений, связанных со специфическим поражением органов-мишеней: миокарда, почек, сосудов [7,8]. В мета-анализе 31 исследования, включающем 3838 пациентов с ПГА и 9284 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), сравнивалась роль этих заболеваний в развитии сердечно-сосудистых событий [8]. Было отмечено значимое ухудшение кардиоваскулярного прогноза в группе пациентов с ПГА (ишемический инсульт, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность). В свете мировых данных о пандемическом распространении сахарного диабета 2 типа, в том числе, у пациентов с АГ, особую актуальность имеет дополнительное неблагоприятное влияние повышенного уровня альдостерона на развитие нарушений углеводного обмена [4,7,8].

## Молекулярные и генетические причины возникновения ПГА

Современные высокие достижения в области секвенирования генов и иммуногистохимии продвинули понимание патогенеза ПГА, что позволяет изучать молекулярные и генетические причины его возникновения. Несмотря на редкую встречаемость, известно 4 типа семейного гиперальдостеронизма. Тип I вызван химерным геном, который содержит промотор гена 11 $\beta$ -гидроксилазы (*CYP11B1*), слитый с кодирующей

областью гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*). Тип II – генетическая составляющая остается неизвестной, является своего рода диагнозом исключения. Тип III тип вызван гетерозиготной мутацией зародышевой линии в гене *KCNJ5*. Тип IV тип связан мутацией зародышевой линии в гене *CACNA1H* [9].

При семейном гиперальдостеронизме I типа альдостерон начинает аномально синтезироваться в пучковой, а не в клубочковой зоне коры надпочечников, причем, его синтез регулируется адренокортикотропным гормоном, чем и обоснована возможность супрессии продукции альдостерона при длительной терапии глюкокортикоидами. В этой связи у пациентов с подтвержденным диагнозом низкорениновых форм ПГА с дебютом заболевания в возрасте до 20 лет, а также у пациентов с низкорениновым ПГА и семейным анамнезом этих же форм ПГА или перенесенного инсульта в возрасте до 40 лет необходимо проведение генетического тестирования и назначение дексаметазона при выявлении I типа семейного гиперальдостеронизма [10].

Помимо семейных форм ПГА, выявляются и спорадические соматические мутации. Так, в исследовании 15 случаев идиопатического гиперальдостеронизма выявлено, что первопричиной может быть не только визуализируемая гиперплазия альдостерон-продуцирующих клеток, но и расширение их кластера, не определяемое с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), несущее соматические альдостерон-ассоциированные мутации. Высокая распространенность мутаций в кальциевом канале L-типа *CACNA1D* обеспечивает наличие потенциальной действующей терапевтической мишени, что, возможно, дополнит в будущем стратегию блокады рецепции минералокортикоидов и позволит ингибировать перепроизводство альдостерона у некоторых пациентов [11].

## Патогенез ПГА

В основе патогенеза ПГА лежит значительно повышенный уровень альдостерона, существующий относительно автономно от натриевой нагрузки и основных регуляторов ренин-ангиотензиновой системы, к которым относятся симпатическую нервную систему, уровни простагландинов, простаглицлинов, гистамина и других биологически активных веществ. Формирующаяся на фоне гиперальдостеронизма гипокалиемия, в свою очередь, ассоциирована с повышенной экскрецией калия, супрессией плазменного ренина, гипернатриемией, что приводит к повышению цифр артериального давления (АД) [2]. Также немаловажным следствием высокой концентрации альдостерона плазмы является повышение процессов фиброобразования (усиление синтеза коллагена фибробластами) как в миокарде,

так и в других органах, формирование периваскулярного фиброза средних и мелких артерий [12, 13]. Однако M.A. Grytaas и соавт. сообщают об отсутствии картины фибротических изменений миокарда при проведении МРТ с динамическим контрастным усилением и МРТ с T1-картированием, указывая, что МРТ (T1-картирование) является основным методом для оценки состояния тканей миокарда как неинвазивная альтернатива биопсии миокарда и гистохимического анализа [14].

В рекомендациях международного эндокринологического общества 2016 г. [2] указаны группы пациентов, которым необходимо проведение первичного скрининга:

- 1) с устойчивым АД > 150/100 мм рт.ст., выявленном трижды в разные дни;
- 2) при АГ (АД > 140/90 мм рт.ст.), устойчивой к трехкомпонентной антигипертензивной терапии (включая мочегонный препарат) или контролируемое АД < 140/90 мм рт.ст. четырьмя и более антигипертензивными лекарственными средствами;
- 3) при АГ с гипокалиемией, включая гипокалиемию на фоне приема мочегонных средств;
- 4) при АГ и инциденталоме надпочечников;
- 5) при АГ и апноэ во сне;
- 6) при АГ и ранним началом АГ и инсультом в семейном анамнезе;
- 7) при АГ и наличием ПГА у родственников 1-й степени родства.

### Обструктивное апноэ во сне и ПГА

Дополнительного внимания в плане рисков развития ПГА, по мнению международных экспертов, требует группа пациентов с ночным апноэ. У 50-56% пациентов, имеющих обструктивное апноэ во сне (СОАС), регистрируется повышенное АД и, напротив, 30-40% с АГ имеют СОАС [15, 16]. При обследовании 114 пациентов с резистентной АГ было обнаружено, что у лиц с высоким риском развития СОАС экскреция альдостерона с мочой, оцененная в ходе 24-часовой пробы, значимо превышала аналогичный показатель группы с низким риском развития СОАС, к тому же в первой группе в два раза чаще диагностировался ПГА [17]. Положительная корреляция между плазменным уровнем альдостерона, его 24-часовой экскрецией с мочой и индексом апноэ/гипопноэ выявлена лишь у пациентов с гиперальдостеронизмом. Нормальный/низкий уровень альдостерона и индекс апноэ/гипопноэ, как правило, не были связаны друг с другом, что указывало на альдостерон-ассоциированное увеличение степени тяжести СОАС [18]. В другом исследовании из 325 обследованных пациентов с впервые выявленной АГ у 53 человек (16,3%) диагностирован СОАС, а у 18 из них – ПГА [19].

### Низкорениновая формы АГ и ПГА

Особый клинический интерес представляет низкорениновая форма АГ, сопровождающаяся повышением альдостерон/ренинового соотношения за счет низкого уровня ренина при нормальных концентрациях альдостерона, что по формальным признакам не может быть расценено как лабораторный маркер ПГА. Однако рядом авторов такая разновидность АГ рассматривается как ранняя фаза эволюции этого заболевания, где увеличение продукции альдостерона подавляет синтез ренина, в связи с чем все пациенты с повышенным альдостерон/рениновым соотношением должны проходить дополнительное обследование у эндокринолога (наиболее часто – тест с физиологическим раствором) для исключения гиперпродукции альдостерона в надпочечниках [20]. В то же время низкий уровень ренина плазмы у пожилых также может быть обусловлен возрастным изменением патогенеза АГ – уменьшением роли ренина и ангиотензина с преобладанием значимости объем-зависимых механизмов в повышении АД [21]. Причинами низкорениновой формы АГ могут становиться и мутации различных генов. Эти заболевания могут выступать «масками» ПГА, проявлялась АГ, гипокалиемией наряду со сниженным содержанием ренина и альдостерона в крови. Так, например, синдром Лиддла – мутации генов *SCNN1A*, *SCNN1B* и *SCNN1G*, кодирующих альфа-, бета- и гамма- субъединицы эпителиального натриевого канала *EnaC*, синдром недостаточности фермента 11-бета-гидроксистероид дегидрогеназы второго типа, синдром Гордона (псевдогипоальдостеронизм II типа) и мутация минералокортикоидного рецептора, активирующая его функцию [22].

### Выявление групп риска ПГА

Для врача первичного звена важным является выявление среди пациентов с АГ групп риска ПГА и направление пациентов на скрининговое обследование – определение альдостерон-ренинового соотношения [23, 24]. Во избежание получения недостоверных результатов необходимо четкое выполнение требований преаналитического этапа [2, 25]. Определение альдостерон-ренинового соотношения производится в утренние часы, после пребывания в вертикальном положении не более 2 ч (до 10 ч утра), перед забором крови пациент должен сидеть (лежать) в течение 5-15 мин. До выполнения теста нельзя придерживаться бессолевой диеты (в течение 2-3 дней), необходима коррекция гипокалиемии. Главным условием исследования является отмена на 4 недели препаратов, значительно влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему: спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид, другие диуретики и продукты из корня лакрицы (солодки) [26].

На финальном этапе диагностики для уточнения одностороннего или двустороннего характера секреции альдостерона в качестве «золотого стандарта» у больных с ПГА используется метод сравнительного селективного венозного забора крови из надпочечниковых вен, который, в отличие от визуализирующих методов, обладает достаточной чувствительностью (95%) и специфичностью (100%) [27,28]. Однако это исследование не рекомендуется пациентам молодого возраста с лабораторно подтвержденным диагнозом ПГА и односторонней аденомой надпочечников по данным компьютерной томографии [2,23]. Следует помнить, что метод сравнительного селективного венозного забора крови из надпочечниковых вен является инвазивным сложным диагностическим методом и проводится только в крупных федеральных центрах.

### Клинический случай

Ниже представлен клинический случай ПГА у пациентки с рефрактерной АГ, нормокалиемией и отсутствием биохимических отклонений на ранних этапах наблюдения, что затруднило своевременную постановку диагноза.

Пациентка Д., 44 года, поступила в клинику НИИ терапии и профилактической медицины СО РАН г. Новосибирска в ноябре 2018 г. с жалобами на нестабильность АД, беспокойство и сердцебиение во время его повышения, эпизоды головокружения, слабость, ночные судороги в икроножных мышцах. Отмечала также отечность обеих голеней, которая не зависела от времени суток и не уменьшалась во время ночного сна.

Гипертонический анамнез с 2005 г., с максимальным подъемом АД до 245/170 мм рт.ст. На момент осмотра пациентка постоянно принимала кандесартан 32 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, гидрохлоротиазид 25 мг/сут, доксазозин 6 мг/сут, на фоне чего АД было в пределах 160-180/110-120 мм рт.ст. От терапии антагонистами кальция категорически отказывалась в связи с развитием выраженных отеков нижних конечностей. По данным амбулаторной карты 2-3 раза/мес переносила симпато-адреналовые кризы, сопровождавшиеся головными болями, сердцебиением, ощущением внутренней дрожи, онемением и парестезиями в конечностях. Обращал на себя внимание плохой эффект от стандартной купирующей гипотензивной терапии – снижение АД через 2 ч после криза не более чем на 30%.

В 2008 г. верифицировано образование правого надпочечника 24×17×17 мм, данные радиологической семиотики не свидетельствовали о его злокачественном характере. В рамках диагностического поиска, несмотря на необходимость первичного

исключения гиперальдостеронизма как наиболее частой причины АГ у пациентов с инциденталомии надпочечника, дважды (в 2010 и 2014 гг.) назначалось гормональное обследование на предмет феохромоцитомы – уровни метанефрина/норметанефрина в суточной моче находились в пределах референсного диапазона. Исключение гиперкортицизма в рамках стандартного протокола обследования пациента с образованием надпочечника также не проводилось [26].

Уже в 2013 году альдостерон/рениновое соотношение составило 184 пг/мкМЕд (референс <12), альдостерон 454,5 пг/мл (референс 25,2-392), ренин (прямой метод) 2,5 мкМЕд/мл (референс 4,4-46,1), определенные в положении сидя. В апреле 2017 г. альдостерон/рениновое соотношение было 300 пг/мкМЕд, альдостерон 567 пг/мл, ренин (прямой метод) 1,9 мкМЕд/мл, определенные в положении сидя. Это вкупе со стойко низконормальным уровнем калия, высококонормальной концентрацией натрия, клинической симптоматикой (сердцебиение, слабость, судороги, рефрактерное течение АГ, отеки) должно было инициировать врачей к проведению диагностических тестов, подтверждающих диагноз ПГА (тест с физиологическим раствором, каптоприлом, флудрокортизоном, пероральной натриевой нагрузкой). Однако углубленное обследование в последующем не проводилось, рекомендованную эндокринологами и кардиологами терапию верошпироном как препаратом для лечения рефрактерной АГ пациентка на регулярной основе не принимала.

Несмотря на неполное обследование на предмет наличия и уровня гормональной активности аденомы надпочечника, в 2014 г. пациентка была проконсультирована хирургом – оперативное лечение не было рекомендовано. В последующем частота МСКТ-исследования с контрастированием составила 1 раз в 2 года. Последняя визуализация проведена в апреле 2018 г. (рис. 1 и 2). В динамике за 4 года размеры образования практически не претерпели какой-либо динамики.

При проведении МРТ головного мозга в 2008 г. патологии не выявлено. Из сопутствующих нозологий: аутоиммунный тиреоидит (АИТ), диффузная форма, зоб 0 ст. Первичный субклинический гипотиреоз (принимает левотироксин натрия 50 мкг/сут; тиреотропный гормон от ноября 2017 г. 3,8 мМЕ/мл. Атеросклеротическая бляшка в устье правой внутренней сонной артерии с незначительным стенозом (NASCET). С контрацептивной целью в течение 3 лет принимает комбинированный препарат этинилэстрадиола и дроспиренона. Имеет двоих здоровых детей. Оперативных вмешательств, переломов не было.

*При осмотре:* состояние удовлетворительное, умеренный диффузный гипергидроз, бледно-розовые стрии на боковых поверхностях живота. Распределе-



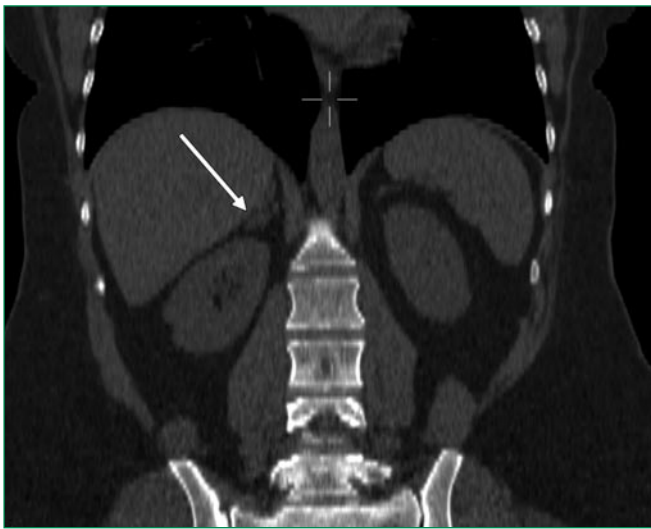


Figure 1. Multispiral computed tomography of the retroperitoneal space with intravenous contrast enhancement in patient D., 44 years old (coronal projection). The arrow indicates the formation of the right adrenal gland

Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография забрюшинного пространства с контрастным усилением пациентки Д., 44 года (корональная проекция). Стрелкой обозначено образование правого надпочечника

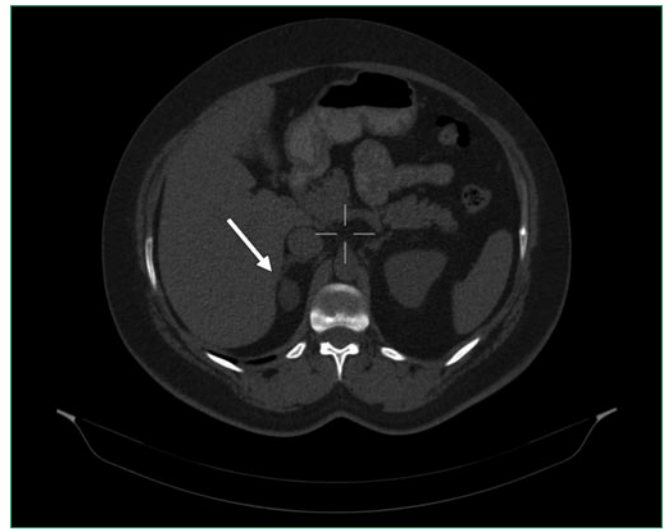


Figure 2. Multispiral computed tomography of the retroperitoneal region with contrast enhancement in patient D., 44 years old (axial projection). The arrow indicates the formation of the right adrenal gland

Рисунок 2. Мультиспиральная компьютерная томография забрюшинного пространства с контрастным усилением пациентки Д., 44 года (аксиальная проекция). Стрелкой обозначено образование правого надпочечника

ние жировой ткани равномерное, индекс массы тела 40,12 кг/м<sup>2</sup>. ЧСС 63/мин, АД 160/102 мм рт.ст. Легкие и сердце аускультативно – без особенностей. Отечность стоп и нижней трети голени с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Сатурация O<sub>2</sub> в покое – 97%. Ночной храп отрицает.

**Лабораторные данные.** Общий анализ крови и общий анализ мочи – без патологии. Биохимия крови: глюкоза натощак – 6,6 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) 3,8 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности – 0,8 ммоль/л, триглицериды 3,3 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации 105 мл/мин (СКД-EPI), калий сыворотки 3,4 ммоль/л (референс 3,7-5,5), натрий 156 ммоль/л (референс 145-150). Гликированный гемоглобин – 6,1%. Гемостаз – легкая гиперагрегация, нормокоагуляция.

**Электрокардиография.** Ритм синусовый, частота сердечных сокращений – 65 в мин, электрическая ось сердца отклонена влево, признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ).

**Ночная компьютерная пульсоксиметрия.** Данных за нарушение сатурации нет (средняя сатурация O<sub>2</sub> 97%).

**Эхокардиография.** Диаметр аорты 3,4 см. Левое предсердие: диаметр 3,9 см, конечный диастолический размер ЛЖ 4,6 см, конечный систолический размер ЛЖ 3,0 см. Фракция выброса ЛЖ из апикального до-

ступа 70%. Толщина межжелудочковой перегородки 1,2 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,14 см. Правый желудочек 2,8 см. Масса миокарда ЛЖ 161 г. Склероз корня аорты, восходящей аорты. Незначительный склероз митрального кольца, митральная регургитация 1 степени. Гипертрофия ЛЖ средней выраженности. Незначительная диастолическая дисфункция ЛЖ без нарушения глобальной систолической функции. Локальных зон нарушения сократимости миокарда не выявлено.

Для подтверждения диагноза ПГА в условиях стационара проведена проба с физиологическим раствором. Постинфузионный уровень альдостерона у пациентки составил 189 пг/мл, что позволило верифицировать диагноз, который считается высокодостоверным при альдостеронемии более 100 пг/мл [26]. Кроме того, выявленные после инфузии электролитные изменения (значительное снижение калия и незначительный прирост натрия) также являлись аргументами в пользу ПГА. Кортизол плазмы и малый дексаметазоновый тест не отличались от референсных значений, что свидетельствовало об отсутствии гиперпродукции глюкокортикоидов.

Таким образом, на основании жалоб, анамнеза, клинической картины (в том числе отека конечностей, ассоциированной с ретенцией жидкости на фоне высокой концентрации альдостерона), дан-

ных лабораторных и инструментальных методов исследования и результатов диагностической пробы спустя 13 лет от дебюта АГ и 10 лет после визуализации аденомы был выставлен клинический диагноз: *Аденома правого надпочечника. Первичный гиперальдостеронизм. Рефрактерная артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. Симпато-адреналовые кризы. Морбидное ожирение (ИМТ 40,2 кг/м<sup>2</sup>), медленно прогрессирующее течение. Нарушенная толерантность к глюкозе. Дислипидемия IIV фенотип. Атеросклеротическая бляшка в устье правой внутренней сонной артерии с незначительным стенозом – 25% (NASCET). Аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма. Зоб 0. Первичный субклинический гипотиреоз, медикаментозный эутиреоз.*

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап с рекомендациями обогатить пищу калий-содержащими продуктами (курага, чернослив, фасоль, авокадо, тыква), продолжить проводимую ранее антигипертензивную терапию с включением в нее спиронолактона 200 мг/сут с последующей титрацией дозы до 300-400 мг/сут. Также рекомендован прием розувастатина 20 мг/сут (целевые значения ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л). До нормализации цифр АД назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты противопоказано. После нормализации цифр АД была настоятельно рекомендована плановая лапароскопическая аденомэктомия или адреналэктомия.

Спустя несколько месяцев пациентке было проведено оперативное вмешательство в объеме эндоскопической адреналэктомии. В послеоперационном периоде в течение недели цифры АД стабилизировались на уровне 125/80 мм рт.ст. на фоне комбинированной терапии (кандесартан 16 мг/сут и гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут). Данных по изменению концентрации альдостерона, ренина и калия плазмы крови пациентка не предоставила, поскольку в последующем за медицинской помощью не обращалась.

## **Заключение**

Следует отметить отсутствие специфичных, «маркерных» симптомов ПГА, что затрудняет его своевременное выявление и откладывает установление диагноза на 5-10 и более лет, к этапу формирования

поражения органов-мишеней или ассоциированных клинических состояний, вплоть до тяжелой застойной сердечной недостаточности [29]. Серьезным препятствием является также недостаточная информированность терапевтов и кардиологов об эндокринных АГ и тактике ведения пациентов с образованиями надпочечников. В своей ежедневной практике врачи «первого контакта» должны помнить о ПГА как о частой причине эндокринной АГ, в отличие, например, от феохромоцитомы, встречаемость которой крайне низка, особенно – при наличии судорожного синдрома, слабости, углеводных нарушений, гипокалиемии или низконормальных значениях калия. Для диагностики ПГА определение альдостерон/ренинового соотношения является тестом первичной диагностики и может рекомендоваться врачами любых терапевтических специальностей.

Особую группу составляют пациенты с образованиями в надпочечниках, которым в обязательном порядке должно проводиться следующее гормональное обследование: 1) определение альдостерон/ренинового соотношения, 2) анализ суточной мочи (или плазмы) на метанефрин и норметанефрин, 3) исследование кортизола сыворотки крови утром в ходе малой дексаметазоновой пробы или анализ суточной мочи на свободный кортизол (двукратное определение) или исследование вечернего кортизола в слюне (двукратное определение). Уровни половых гормонов (эстрогенов и андрогенов) оцениваются при наличии клинических показаний [26]. Такой алгоритм позволит своевременно верифицировать причину АГ, оптимизировать подходы к лекарственной терапии и при подтверждении диагноза гормонпродуцирующей аденомы надпочечника рассмотреть возможность оперативного лечения.

Работа частично выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы №АААА-А17-117112850280-2.

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

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

- Williams B., Mancia G., Spiering W., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Funder J.W., Carey R.M., Mantero F., et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):1889-916. DOI:10.1210/jc.2015-4061.
- Stowasser M. Update in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(1):1-10. DOI:10.1210/jc.2014-3663.
- Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4826-33. DOI:10.1210/jc.2013-2805.
- Nadeeva R.A., Kamasheva G.R., Yagfarova R.R. Primary hyperaldosteronism in the structure of arterial hypertension: actuality of problem. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2015;8(6):98-102 (In Russ.) [Надеева Р.А., Камалиева Г.Р., Ягфарова Р.Р. Первичный гиперальдостеронизм в структуре артериальной гипертензии: актуальность проблемы. Вестник Современной Клинической Медицины. 2015;8(6):98-102]. DOI:10.20969/vskm.2015.8(6).98-102.
- Young W.F. Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. J Intern Med. 2019;285(2):126-48. DOI:10.1111/joim.12831.
- Milliez P., Girerd X., Plouin P.F., et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol. 2005;45(8):1243-8. DOI:10.1016/j.jacc.2005.01.015.
- Monticone S., D'Ascenzo F., Moretti C., et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(1):41-50. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30319-4.
- Prada E.T.A., Burrello J., Reincke M., Williams T.A. Old and New Concepts in the Molecular Pathogenesis of Primary Aldosteronism. Hypertension. 2017;70:875-81. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10111.
- Chikladze N.M., Favorova O.O., Chazova I.E. Family hyperaldosteronism type I: a clinical case and review of literature. Ter Arkhiv. 2018;9:115-22 (In Russ.) [Чихладзе Н.М., Фаворова О.О., Чазова И.Е. Семейная форма гиперальдостеронизма I типа: клиническое наблюдение и обзор литературы. Терапевтический Архив. 2018;9:115-22]. DOI:10.26442/terarkh2018909115-122.
- Omata K., Satoh F., Morimoto R., et al. Cellular and Genetic Causes of Idiopathic Hyperaldosteronism. Hypertension. 2018;72(4):874-80. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11086.
- Liao C.W., Lin Y.T., Wu X.M., et al.; TAIPAI Study Group. The relation among aldosterone, galectin-3, and myocardial fibrosis: a prospective clinical pilot follow-up study. J Investig Med. 2016;64(6):1109-13. DOI:10.1136/jim-2015-000014.
- Lee H.H., Hung C.S., Wu X.M., et al.; Taipai Study Group. Myocardial ultrasound tissue characterization of patients with primary aldosteronism. Ultrasound Med Biol. 2013;39(1):54-61. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2012.08.023.
- Grytaas M.A., Sellevåg K., Thordarson H.B., et al. Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial mass and fibrosis in primary aldosteronism. Endocr Connect. 2018;7(3):413-24. DOI:10.1530/EC-18-0039.
- Tsygankova O.V., Kalinina E.M., Latyntseva L.D., Voevoda M.I. Successful correction of refractory arterial hypertension and morbid obesity in patient with severe obstructive apnea syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2018;(5):74-80 (In Russ.) [Цыганкова О.В., Калинина Е.М., Латынцева Л.Д., Воевода М.И. Успешный опыт коррекции рефрактерной артериальной гипертензии и морбидного ожирения у пациента с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени. Российский Кардиологический Журнал. 2018;(5):74-80]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-5-74-80.
- Dudenbostel T., Calhoun D.A. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. J Hum Hypertens. 2011;26(5):281-7. DOI:10.1038/jhh.2011.4.
- Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., Harding S.M. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. Chest. 2004;125(1):112-7. DOI:10.1378/chest.125.1.112.
- Gonzaga C.C., Gaddam K.K., Ahmed M.I., et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. J Clin Sleep Med. 2010;6(4):363-8. DOI:10.1097/01.hjh.0000379812.66839.11.
- Di Murro A., Petramala L., Costeta D., et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2010;11(3):165-72. DOI:10.1177/1740320310366581.
- Akhadov S.V., Ruzbanova G.R., Molchanova G.S. Evolution stages of low renin hypertension. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010;6(1):68-72 (In Russ.) [Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С. Эволюционные стадии низкорениновой артериальной гипертензии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2010;6(1):68-72]. DOI:10.20996/1819-6446-2010-6-1-68-72.
- Hanon O., Bouilly C., Caillard L., et al. Treatment of hypertensive patients with diabetes and microalbuminuria with combination indapamide SR/amlodipine: retrospective analysis of NESTOR. Am J Hypertens. 2015;28:1064-71. DOI:10.1093/ajh/hpu297.
- Markel A.L. Genetics and pathophysiology of low-renin arterial hypertension. Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(8):1000-8 (In Russ.) [Маркель А.Л. Генетика и патофизиология низкорениновой артериальной гипертензии. Вавиловский Журнал Генетики и Селекции. 2018;22(8):1000-8]. DOI:10.18699/vj18.443.
- Melnichenko G.A., Platonova N.M., Beltevisch D.G., et al. Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. A new look at the problem. According to the materials of the Russian Association of Endocrinologists clinical guidelines for primary hyperaldosteronism diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2017;19(4):75-85 (In Russ.) [Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. и др. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма. Consilium Medicum. 2017;19(4):75-85]. DOI:10.26442/2075-1753\_19.4.75-85.
- Williams T.A., Reincke M. Management of endocrine disease: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. Eur J Endocrinol. 2018;179(1):R19-R29. DOI:10.1530/EJE-17-0990.
- Mulatero P., Stowasser M., Loh K.C., et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004;89(3):1045-50. DOI:10.1210/jc.2003-031337.
- Dedov I.I., Melnichenko G.A., eds. Incidentaloma nadпочечников (diagnostika i differencialnaya diagnostika). Metodicheskie rekomendacii dlya vrachej pervichnogo zvena. M.: FGBU ENC; 2015 (In Russ.) [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., ред. Инцидентома надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика). Клинические рекомендации для врачей первичного звена. М.: ФГБУ ЭНЦ; 2015].
- Young W.F., Stanson A.W., Thompson G.B., et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. Surgery. 2004;136(6):1227-35. DOI:10.1016/j.surg.2004.06.051.
- Nwariaku F.E., Miller B.S., Auchus R., et al. Primary hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome. Arch Surg. 2006;141(5):497-502. DOI:10.1001/archsurg.141.5.497.
- Tsygankova O.V., Khudyakova A.D., Latyntseva L.D., Lozhkina N.G. Cardiovascular continuum: from risk factors to the systolic heart failure (the clinical case). Atherosclerosis. 2017;13(4):42-6 (In Russ.) [Цыганкова О.В., Худякова А.Д., Латынцева Л.Д., Ложкина Н.Г. Сердечно-сосудистый континуум: от факторов риска до систолической сердечной недостаточности. Атеросклероз. 2017;13(4):42-6]. DOI:10.15372/ATER20170407.

### About the Authors:

**Oksana V. Tsygankova** – MD, PhD, Professor, Chair of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; Senior Researcher, Laboratory for Clinical, Biochemical and Hormonal Research of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Science  
**Tatiana I. Batluk** – Postgraduate Student, Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Science  
**Lyudmila D. Latyntseva** – MD, PhD, Head of Therapeutic Department, Senior Researcher, Laboratory of Emergency Cardiology, Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Science  
**Elena V. Akhmerova** – MD, PhD, Head of City Endocrinology Center, City Clinical Polyclinic №16  
**Nadir M. Akhmedzhanov** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

### Сведения об авторах:

**Цыганкова Оксана Васильевна** – д.м.н., профессор, кафедра неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирский ГМУ; с.н.с., лаборатория клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИ ТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН  
**Батлук Татьяна Ивановна** – аспирант, НИИ ТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН  
**Латынцева Людмила Дмитриевна** – к.м.н., зав. терапевтическим отделением, с.н.с., лаборатория неотложной кардиологии, НИИ ТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН  
**Ахмерова Елена Викторовна** – к.м.н., зав. Городским эндокринологическим центром, Городская клиническая поликлиника № 16  
**Ахмеджанов Надир Мигдатович** – к.м.н., в.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ТПМ

## Сон и ожирение: механизмы взаимосвязи

Валида Арсланалиевна Дадаева<sup>1\*</sup>, Александр Александрович Александров<sup>1</sup>,  
Александра Сергеевна Орлова<sup>2</sup>, Оксана Михайловна Драпкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский  
Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что как длительная, так и короткая продолжительность сна связана с риском развития избыточной массы тела и ожирения. Цель данного обзора – проанализировать описанные на сегодняшний день в литературе механизмы взаимосвязи продолжительности сна и ожирения. Существует несколько предположений, которые объясняют возможный механизм данной взаимосвязи: изменение уровня регулирующих аппетит гормонов на фоне укорочения сна; переутомление или снижение активности в течение дня, способствующие снижению подвижности и потребности организма в энергии; изменение пищевого поведения и увеличение количества потребляемых в сутки калорий. В обзоре подробно освещены факторы, оказывающие влияние на взаимосвязь продолжительности сна и риска ожирения (возраст, пол, этническая принадлежность), приведены исследования по нейрогормональной регуляции сна и связи с ожирением (влияние продолжительности сна на терморегуляцию, центр аппетита – повышение соотношения грелина и лептина); взаимосвязь сна с гормоном роста и инсулиноподобным фактором роста 1, а также гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, негормональными факторами, стимулирующими к приему пищи. Представлены данные исследований, продемонстрировавших, что увеличение продолжительности сна наблюдается при нарушении качества ночного сна. Сделан вывод о том, что, помимо работы с традиционными факторами риска, такими как неправильное питание и недостаточная физическая нагрузка, дополнительное внимание к проблемам, связанным с нарушением сна, может улучшить эффективность борьбы с лишним весом.

**Ключевые слова:** ожирение, продолжительность сна, фактор риска, укорочение сна, избыточная продолжительность сна.

**Для цитирования:** Дадаева В.А., Александров А.А., Орлова А.С., Драпкина О.М. Сон и ожирение: механизмы взаимосвязи. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):564-570. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-10

### Sleep and Obesity: Mechanisms of Association

Valida A. Dadaeva<sup>1\*</sup>, Aleksander A. Aleksandrov<sup>1</sup>, Aleksandra S. Orlova<sup>2</sup>, Oxana M. Drapkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Epidemiologic studies demonstrate that both prolonged and reduced sleep duration is associated with increased risk of excessive weight and obesity. The aim of the review was to analyze probable mechanisms of association of sleep duration and obesity elucidated in current scientific literature. Several proposed mechanisms of such an association exist: an imbalance of appetite regulating hormones resulting from decreased sleep duration; fatigue or decreased activity during the daytime, leading to sedentary behavior with decreased energy expenditure; changes in eating behavior with increased daily calorie intake. The article gives a comprehensive review of factors, mediating the association of sleep duration and obesity (age, gender, ethnic origin), studies of neurohormonal regulation of sleep in association with obesity (the influence of sleep duration on thermoregulation, appetite center – increased grelin-to-leptin ratio); the relationship of sleep with growth hormone and insulin-like growth factor-1, with hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and non-hormonal factors, stimulating food intake. Data indicating that increased sleep duration is often associated with decreased sleep quality are presented. Besides traditional risk factors – unhealthy diet and decreased physical exercise, specific attention should be given to the problems, associated with sleep disorders to increase the efficacy of treatment and prevention of obesity.

**Keywords:** obesity, sleep duration, risk factor, short sleep duration, long sleep duration.

**For citation:** Dadaeva V.A., Aleksandrov A.A., Orlova A.S., Drapkina O.M. Sleep and Obesity: Mechanisms of Association. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):564-570. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-10

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dr.dadaeva@mail.ru

### Введение

Около половины взрослых людей во всем мире либо спят слишком мало ( $\leq 6$  ч/сут, до 33% общей популяции) или слишком много ( $\geq 9$  ч/сут, до 18% общей популяции) [1-3]. Это тревожный факт, потому что как слишком малое, так и слишком большое количество сна связано с повышенным риском ожирения [4-6].

Например, в проведенном в Швеции когортном исследовании, включавшем около 5000 женщин (в возрасте старше 20 лет), наблюдавшихся в течение более 10 лет, показано, что как привычное укорочение сна ( $< 6$  ч/сут), так и его привычная избыточная продолжительность ( $> 9$  ч/сут) коррелировали с более высокой распространенностью ожирения (31,3% и 38,1%, соответственно) по сравнению с пациентами, сообщавшими о нормальной привычной продолжительности сна (6-9 ч/сут – 8,9%) [5].

Received/Поступила: 22.09.2019

Accepted/Принята в печать: 29.10.2019

В подгруппе Висконсинского когортного исследования сна, включавшего 1024 взрослых обследуемых, было обнаружено, что средняя продолжительность сна 7,7 ч/сут была связана с наиболее низким индексом массы тела (ИМТ) [7]. Сходным образом, в рамках лонгитюдного когортного исследования с периодом наблюдения более 6 лет было обнаружено, что у обследуемых с укороченной и удлинённой продолжительностью сна ( $\leq 6$  и  $\geq 9$  ч, соответственно) отмечалось более выраженное накопление висцеральной жировой ткани (ВЖТ) по сравнению с обследуемыми, спавшими в среднем 7-8 ч [8].

### **Факторы, оказывающие влияние на взаимосвязь продолжительности сна и риска ожирения**

У детей, в отличие от взрослой популяции, обнаруживается линейная взаимосвязь между продолжительностью сна и риском ожирения [9]. Данный факт подтверждается результатами проведенного анализа данных исследования NHANES, включавшего обширную популяцию детей и взрослых. Выявлено, что в детском возрасте взаимосвязь преимущественно линейная, а более выраженная степень недостаточной продолжительности сна коррелирует с увеличением риска ожирения (в отличие от исследования, проведенного у детей J. Wu с соавт. [9]). Во взрослом возрасте наблюдалась U-образная зависимость (соответствующая повышению риска ожирения как при недостаточной, так и избыточной продолжительности сна). Наконец, у взрослых людей более старшего возраста взаимосвязь продолжительности сна с ожирением противоречива [10]. Возможное объяснение полученных отличий может заключаться в разных потребностях в сне у детей и взрослых, тогда как у пожилых взрослых более важными становятся другие факторы риска ожирения, и вклад продолжительности сна в его развитие может нивелироваться. Таким образом, взаимосвязь продолжительности сна и риска ожирения варьирует в зависимости от возрастной группы.

Расовые и этнические особенности также могут оказывать модулирующее влияние на взаимосвязь продолжительности сна и риска ожирения [11,12]. Национальное анкетирование по вопросам здоровья, проведенное в 2005 г. в США и включавшее 29818 взрослых респондентов, продемонстрировало повышение риска ожирения у афроамериканцев с укороченным сном ( $< 6$  ч/сут) по сравнению с американцами европейского происхождения с укороченным сном, отношение шансов (ОШ) развития ожирения составило 1,98, 95% доверительный интервал (95%ДИ) 1,69-2,30 по сравнению с группой сравнения, включающей взрослых с продолжительностью сна 7-8 ч (ОШ 1,48, 95%ДИ 1,14-1,93). Интересно отметить, что у афроамериканцев с про-

должительностью сна от 9 ч/сут риск ожирения был выше (ОШ 1,20, 95%ДИ 1,10-1,31), чем в общей популяции. В то же время у белых американцев с продолжительностью сна  $\geq 9$  ч/сут риск ожирения был ниже, чем в популяции сравнения (ОШ 0,77, 95%ДИ 0,67-0,89) [13]. Причина полученных различий остается неясной, но может быть частично связана с различиями в общем состоянии здоровья популяций.

Взаимосвязь продолжительности сна и ожирения также зависит от пола. В ходе одного исследования обнаружена отрицательная линейная взаимосвязь между продолжительностью сна и ИМТ (т.е. при уменьшении длительности сна отмечался рост ИМТ), причем, указанная взаимосвязь была сильнее у женщин, чем у мужчин [14]. Также в ходе исследования более 10000 подростков было обнаружено, что короткий сон связан с повышением риска ожирения у женщин, но не у мужчин, в то время как чрезмерно длительный сон был связан с повышением риска ожирения у обследуемых обоего пола [15]. Сходным образом в ходе исследования, включавшего более 30000 учащихся старших классов школы в США, принимавших участие в исследовании рискованного поведения у подростков, продолжительность сна  $\leq 4$  и  $\geq 9$  ч/сут по данным опроса была связана с повышением риска ожирения по сравнению с 7 ч сна у подростков женского пола при отсутствии взаимосвязи продолжительности сна с ожирением у подростков мужского пола [16]. Таким образом, пол оказывает влияние на взаимосвязь продолжительности сна и ожирения.

### **Увеличенная продолжительность сна вследствие нарушения качества ночного сна**

Следует отметить, что вопрос о влиянии длительного сна на ожирение дискуссионен, и рассматривается в связи с возможными заболеваниями сна. Так, по сравнению с обследуемыми, сообщающими о нормальной продолжительности сна (т.е. от 7 до 8 ч), лица с большей продолжительностью сна чаще используют снотворные препараты [17], испытывают проблемы с засыпанием и частыми пробуждениями, чаще храпят [18], у них выше риск выявления обструктивного ночного апноэ умеренной или тяжелой степени (индекс апноэ-гиппноэ  $> 15$  случаев в час [19]), и чаще отмечаются симптомы бессонницы, включая повышенную фрагментацию сна, пробуждения после начала сна и повышенную латенцию ко сну [20]. Наконец, продолжительность времени, проводимого в постели, обнаруживает положительную корреляцию с увеличенной продолжительностью поверхностного сна у пациентов с бессонницей [21]. Таким образом, можно предположить, что увеличение времени, про-

водимого в постели, представляет собой попытку лиц с большой продолжительностью сна компенсировать его низкое качество.

В недавно проведенном мета-анализе W. Liu с соавт. обнаружили, что большая продолжительность сна связана с увеличением относительного риска (ОР) ожирения 1,04 (95%ДИ 1,00-1,09;  $p=0,037$ ) в трех ситуациях: у мужчин; в исследованиях с продолжительностью периода наблюдения менее 5 лет; при продолжительности сна  $\geq 9$  ч. Авторы пришли к заключению, что для подтверждения обнаруженной взаимосвязи необходимо проведение дополнительных когортных исследований с применением объективных показателей [17].

Одно из возможных объяснений полученных результатов основывается на ключевой причине ожирения или увеличения массы тела. Обследуемые, которые много спят, могут перед сном потреблять пищу, содержащую больше калорий [22] и тратить меньше энергии в результате длительного времени, проводимого в постели, и меньшей физической активностью [23]. Другое потенциальное объяснение заключается в возможной неточности определения длительности сна по данным отчета обследуемых [24]. Долго спящие обследуемые, вероятно, переоценивали продолжительность сна вследствие длительного времени, проводимого в кровати, или спали дольше в рамках компенсации низкого качества сна вследствие его нарушений или проблем со здоровьем [5,24]. Кроме того, взаимосвязь между большей продолжительностью сна и ожирением может частично объясняться эмоциональным стрессом, депрессией, плохим физическим здоровьем, низким социально-экономическим статусом и социальной изоляцией [25].

Преыдущие 2 мета-анализа проспективных исследований, оценивавших взаимосвязь продолжительности сна и ожирения или увеличения массы тела у взрослых обследуемых, не обнаружили зависимости продолжительности сна и ожирения в будущем [26,27].

Y. Wu с соавт. пришли к заключению, что большая продолжительность сна не влияет на распространенность ожирения (ОШ=1,06, 95%ДИ 0,98-1,15) [26], а S. Zhang с соавт. – что большая продолжительность сна приводит к увеличению риска повышения массы тела (ОР 1,12, 95%ДИ 1,04-1,20), однако не вносит вклад в развитие ожирения в будущем (ОР 1,07, 95%ДИ 0,99-1,16), в другой работе риск ожирения возрастал как при короткой (<6 час) так и при длительной ( $\geq 8$  час) продолжительности сна [27].

## Нейрогуморальная регуляция сна Сон и затраты энергии

Исследования в метаболической комнате помогают оценить влияние ограничения продолжительности сна

на терморегуляцию у взрослых людей. В настоящее время опубликовано три исследования, включавших только женщин, [24] и как мужчин, так и женщин [29,30]. Результаты всех трех исследований согласованно указывают на то, что ограничение продолжительности сна приводит к повышению затрат энергии на 5-7% в течение 24 ч по сравнению с нормальной продолжительностью сна, что в условиях малой подвижности отражает преимущественно затраты, связанные с поддержанием состояния бодрствования, а не с изменением скорости метаболизма в результате ограничения продолжительности сна.

## Сон и сытость

Центр аппетита в головном мозге находится под контролем гормонов лептина и грелина. Лептин выделяется адипоцитами и подавляет аппетит, в то время как грелин синтезируется преимущественно желудком и способствует возникновению чувства голода [31]. Употребление в пищу продуктов с высоким содержанием жиров и высокой энергетической ценностью, прием пищи в ночное время и тенденция к импульсивному перееданию обнаруживают связь с укорочением сна [32]. Влияние дефицита сна на ожирение определяется сложным механизмом, включающим изменение пищевого поведения (пропуск приемов пищи, перекусы и нерегулярный прием пищи), повышение соотношения грелина к лептину и активацию гедонистического образа жизни [32,33].

В ходе нескольких небольших экспериментальных исследований с участием здоровых добровольцев (от 11 до 26 человек в каждом исследовании) проводилась оценка влияния ограничения сна на объем и характер потребления пищи в контролируемых условиях, включавших объективные методы измерения количества сна, запланированные приемы пищи в фазах укороченного и привычного сна [34,35]. Ограничение продолжительности сна было связано с увеличением потребления жира и насыщенных жирных кислот, увеличением потребляемых калорий [34], а также употреблением в пищу богатых углеводами продуктов в качестве ночных перекусов [35]. Указанные изменения сопровождались отсутствием компенсаторного увеличения или даже снижением затрат энергии в течение 24-часового цикла, что приводило к положительному энергетическому балансу [34,35].

Данные эпидемиологических исследований продемонстрировали обратную взаимосвязь между продолжительностью ночного сна и общим потреблением питательных веществ и энергии [32,36-38]. В ходе мета-анализа 14906 европейцев из когорт Исследования сердца и старения в рамках Консорциума геномики и эпидемиологии выявлено, что молодой возраст (20-64 лет) в сочетании с короткой продолжитель-

ностью сна был независимо связан с относительно более высоким потреблением насыщенных жирных кислот. У женщин пожилого возраста (65-80 лет) отмечалось более высокое относительное потребление углеводов, более низкое относительное потребления общих жиров и полиненасыщенных жирных кислот [38]. В рамках национальной программы проверки здоровья и питания в США в 2005-2010 гг., включавшей 15199 самостоятельно проживающих взрослых людей, лица с короткой продолжительностью сна сообщали о частых перекусах и повышенном потреблении глюкозы [37]. Сходным образом, при исследовании 2828 взрослых китайцев у лиц с продолжительностью сна менее 7 ч отмечалось избыточное потребление жиров по сравнению с группой обследуемых, которые спали от 7 до 9 ч/сут [36].

А.М. Spaeth с соавт. продемонстрировали, что переедание при ограничении сна составляет около 300-550 ккал/сут и возникает в результате повышения частоты приема пищи и, в некоторых случаях, за счет смещения приема пищи на позднее вечернее время [39].

Накапливающиеся данные позволяют предполагать, что нарушение сна может приводить к изменению сигналов голода и насыщения на уровне расположенных в гипоталамусе регулирующих центров [40]. Смещение в пользу усиления чувства голода у лиц с короткой продолжительностью сна определялось снижением уровня лептина при отсутствии или в сочетании с сопутствующим изменением амплитуды суточного ритма лептина, и/или повышением уровня грелина [41].

Однако, несмотря на дополнительную информацию о влиянии ограничения сна на уровень регулирующих аппетит гормонов, результаты исследований влияния ограничения сна на концентрации лептина и грелина в основном противоречивы [42]. Недавно проведенный мета-анализ не обнаружил влияния ограничения сна на эти два гормона, вероятно, в результате высокой гетерогенности включенных в него исследований [43]. Важно помнить, что потребление пищи регулируется на нескольких уровнях, поэтому помимо грелина и лептина в регуляции участвуют другие многочисленные гормоны.

### **Сон и взаимосвязь оси гормон роста-инсулиноподобный фактор роста-1**

Ось гормона роста (ГР)-инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) также играет роль в регуляции обмена жиров и углеводов. В условиях нормального цикла сна/бодрствования обнаруживается дозозависимое спонтанное ночное увеличение уровня ГР в период медленноволнового сна (первые 3 ч сна) [44]. Результаты исследований указывают на наличие био-

логического взаимодействия оси ГР/ИФР-1 и нарушения регуляции сна. Сокращение сна и хронотип сна с поздним засыпанием обнаруживают взаимосвязь с подавлением пульса ГР и ИФР-1 с последующим компенсаторным повышением уровня ИФР-связывающего белка 3 (IGFBP-3) по механизму отрицательной обратной связи [45].

### **Сон и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось**

Нарушения сна, включая короткий сон, дефицит сна и нарушение циркадных ритмов могут приводить к нарушению гомеостаза глюкозы и вызывать метаболические изменения за счет других гормональных и клеточных сигнальных каскадов [39,45]. В ходе пилотного исследования, включавшего 11 здоровых молодых мужчин, ограничение продолжительности сна (4 ч сна в течение 6 ночей подряд) приводило к снижению толерантности к глюкозе, повышению вечернего уровня кортизола и гиперактивности симпатической нервной системы по сравнению с измерениями после периода восстановления сна (12 ч сна в течение 7 ночей подряд), что указывало на то, что глубина сна оказывает существенное влияние на метаболизм глюкозы и эндокринные функции [45].

Двунаправленная связь сна и активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси может быть связана с отрицательными метаболическими последствиями. Нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и ее циркадного ритма может обуславливать влияние нарушения сна на кардиометаболический риск, преимущественно за счет действия гормонов-антагонистов, глюкокортикоидов и катехоламинов. Физиологический пик уровня кортизола наблюдается через 30-45 мин после пробуждения (реакция кортизола на пробуждение с последующим резким снижением его уровня в течение 3-х ч с последующим постепенным снижением в течение всего дня с достижением минимального уровня в течение первой половины цикла сна [46]. Результаты нескольких исследований указывают на то, что при малой продолжительности сна отмечается уплощение суточной кривой кортизола с повышением его уровня в вечернее время и усилением реакции кортизола на пробуждение, что обеспечивает увеличение общей суточной секреции кортизола с результирующим состоянием гиперкортицизма и катаболизма [47,48].

Гиперактивность симпатической нервной системы также может вносить вклад в нарушение нейрогуморальной регуляции, определяющее взаимосвязь укорочения сна и энергетического дисбаланса. Помимо полуторачасовой задержки наступления ночного минимума концентрации уровня кортизола, экспериментальное ограничение продолжительности сна до

4 ч/сут в течение 6 ночей подряд у здоровых добровольцев сопровождалось снижением вариабельности сердечного ритма в течение 24 ч, особенно при пробуждении, что отражает повышение активности симпатической регуляции сердца и/или снижение тонуза блуждающего нерва по сравнению с фазой удлинения сна (12 ч сна в течение семи дней подряд) [45]. Физиологически начало сна сопровождается снижением секреции катехоламинов с достижением минимального их уровня через час спокойного сна [49]. У лиц с короткой продолжительностью сна обнаруживается патологически повышенная секреция норадреналина при раннем пробуждении утром, в период с 3:00 до 6:00 часов утра; динамика изменения уровня адреналина демонстрирует схожую тенденцию [48,49]. Кроме того, у пациентов с легкой и умеренной артериальной гипертензией при ограничении продолжительности сна отмечается повышение уровня артериального давления (АД) ранним утром (повышение систолического АД на 7 мм рт.ст. и повышение диастолического АД на 4 мм рт.ст.) и частоты сердечных сокращений (на 5,5 уд/мин) с потенциальным повышением риска бессимптомно протекающих сердечно-сосудистых событий в результате сглаживания ночного снижения уровня норадреналина [50].

### **Негормональные причины, стимулирующие к приему пищи**

Гормоны – не единственные факторы, влияющие на потребление пищи у человека. Люди также едят по различным причинам, не связанным с голодом. Прием пищи в отсутствие голода может объясняться скукой, стрессом, утомлением, радостью и другими факторами.

В рамках нейровизуализационных и поведенческих исследований проводился анализ способности пищевых стимулов вызывать употребление пищи после периодов ограничения сна и нормального сна. Представление пищевых стимулов после ограничения сна вызывает более выраженную активацию нейрональных центров, связанных с удовольствием и вознаграждением по сравнению с теми же стимулами после периода нормального сна [51,52].

Кроме того, продолжительность сна может оказывать влияние на функционирование головного мозга, в частности, на обработку пищевых стимулов, что в свою очередь влияет на риск ожирения. Однако, несмотря на то что нейрональные реакции на пищевые стимулы при ожирении подвергались анализу, лишь несколько исследований оценивали, существует ли сходство паттернов реагирования при депривации сна и ожирении. Повышенная реактивность в областях головного мозга, ответственных за вознаграждение, в ответ на пищевые стимулы является прогностическим

фактором увеличения массы тела в дальнейшем [53]. Сходным образом имеются согласованные данные о повышенной активности областей головного мозга, ответственных за вознаграждение, у лиц с ожирением по сравнению с обследуемыми с нормальным индексом массы тела [54,55]. Другие исследования указывают на снижение активности в ингибирующих контрольных областях головного мозга в ответ на пищевые стимулы у лиц с ожирением [54,56]. Остается открытым вопрос, приводит ли укорочение сна к активизации зон вознаграждения или к снижению ингибирующего контроля в ответ на пищевые стимулы, или имеют место оба процесса.

Существующие исследования нейрональных реакций на пищевые стимулы после депривации сна обычно анализировали результат острой депривации сна; полученные результаты противоречивы. С. Benedict с соавт. отмечали увеличение субъективно ощущаемого голода после острой депривации сна в сочетании с повышением активности в области правой передней поясной коры, которая участвует в обработке сигнала вознаграждения [51]. S.M. Greer с соавт. обнаружили снижение активности в области фронтальной и островковой коры в сочетании с повышением активности миндалевидных тел в процессе выбора пищи после депривации сна в течение одной ночи; эти изменения совпали с повышением субъективной потребности в высококалорийной пище [57]. В рамках единственного исследования частичной депривации сна, M.P. St-Onge с соавт. наблюдали повышение активности в областях стриатума, связанной с обработкой сигналов вознаграждения (например, в области скорлупы/прилежащего ядра и хвостатого ядра), а также в таламусе, островковой доле, областях премоторной коры и парацентральной дольки в ответ на пищевые стимулы по сравнению с непищевыми стимулами после пяти ночей короткого (4 ч) сна по сравнению с продолжительным (9 ч) сном [58]. Исследователи также оценивали калораж потребляемой пищи в этот период и обнаружили, что участники исследования ели чаще и потребляли больше калорий и жиров в условиях укорочения сна [33].

Последующий вторичный анализ полученных данных выявил значительное повышение активности верхней и средней височных извилин, средней и верхней лобных извилин, левой нижней париетальной дольки, фронтоорбитальной коры и правой островковой доли в ответ на визуальные стимулы, связанные с нездоровой пищей [52]. Также и W.D. Killgore с соавт. обнаружили, что дневная сонливость связана со снижением активности в области вентромедиальной префронтальной коры, которое дополнительно коррелировало с субъективных переживаниями у женщин [59]. Таким образом, результаты исследований полной или частичной острой депривации



сна предварительно свидетельствуют о связи нарушений сна с изменением реакции на пищевые стимулы, что может приводить к повышению аппетита.

## Заключение

Таким образом, сон играет ключевую роль в регуляции нейроэндокринных функций у взрослого человека. Проведенный анализ литературных данных выявил, что нормальная продолжительность сна связана с наименьшим риском развития ожирения по сравнению с укороченным или длительным сном. Патологический механизм, лежащий в основе взаимосвязи продолжительности сна с ожирением, остается неясным, однако результаты проведенных исследований позволяют сделать несколько предположений. Во-первых, укорочение сна связано с изменением уровня регулирующих аппетит гормонов, что может приводить к увеличению аппетита и потребления пищи с результирующим увеличением массы тела. Во-вторых, укороченный сон приводит к переутомлению или сни-

жению активности в течение дня, что ведет к снижению подвижности и потребности организма в энергии. В-третьих, уменьшение сна часто сопровождается изменением пищевого поведения и увеличением количества потребляемых в сутки калорий, в частности, формируется предрасположенность к значительному росту потребления высокоуглеводистой калорийной пищи. Сочетание увеличения потребления калорий с сохраняющимся уровнем потребления энергии в течение дня приводит к увеличению массы тела.

При разработке программ профилактики и лечения ожирения клиницистам следует принимать во внимание нарушения сна в качестве нового фактора данного заболевания, который часто остается незамеченным.

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

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

- Cai H., Shu X.O., Xiang Y.B., et al. Sleep duration and mortality: a prospective study of 113,138 middle-aged and elderly Chinese men and women. *Sleep*. 2015;38:529-36. DOI:10.5665/sleep.4564.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effect of short sleep duration on daily activities United States, 2005-2008. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:239-42. DOI:10.1037/E595142011-003
- Kakizaki M., Kuriyama S., Nakaya N., et al. Long sleep duration and cause-specific mortality according to physical function and self-rated health: the Ohsaki Cohort Study. *J Sleep Res*. 2013;22:209-16. DOI:10.1111/j.1365-2869.2012.01053.x.
- Agaltsov M.V., Arutyunyan G.G., Drapkina O.M. Obesity and sleep: effect of sleep deprivation on body weight. *Russkij Medicinskij Zhurnal. Medicinskoe Obozrenie*. 2019;3(1-1):10-15 (In Russ.) [Аральцов М.В., Арутюнян Г.Г., Драпкина О.М. Ожирение и сон: влияние дефицита сна на массу тела. *Русский Медицинский Журнал. Медицинское Обозрение*. 2019;3(1-1):10-15].
- Theorell-Haglöw J., Berglund L., Berne C., Lindberg E. Both habitual short sleepers and long sleepers are at greater risk of obesity: a population based 10-year follow-up in women. *Sleep Med*. 2014;15:1204-11. DOI:10.1016/j.sleep.2014.02.014.
- Shan Z., Ma H., Xie M., et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2015;38:529-37. DOI:10.2337/dc14-2073.
- Taheri S., Lin L., Austin D., et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004;1(3):62. DOI:10.1371/journal.pmed.0010062.
- Chaput J.P., Bouchard C., Tremblay A. Change in sleep duration and visceral fat accumulation over 6 years in adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(5):9-12. DOI:10.1002/oby.20701.
- Wu J., Wu H., Wang J., et al. Associations between sleep duration and overweight/obesity: results from 66,817 Chinese adolescents. *Sci Rep*. 2015;5:16686. DOI:10.1038/srep16686.
- Grandner M.A., Schopfer E.A., Sands-Lincoln M., et al. Relationship between sleep duration and body mass index depends on age. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(12):2491-8. DOI:10.1002/oby.21247.
- Anujoo K., Stronks K., Snijder M.B., et al. Relationship between short sleep duration and cardiovascular risk factors in a multi-ethnic cohort - the helius study. *Sleep Med*. 2015;16(12):1482-8. DOI:10.1016/j.sleep.2015.08.014.
- Grodstein F., Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis*. 1995;38(3):199-210. DOI:10.1016/s0033-0620(95)80012-3.
- Donat M., Brown C., Williams N., et al. Linking sleep duration and obesity among black and white US adults. *Clin Pract (Lond)*. 2013;10(5):661-7. DOI:10.2217/cpr.13.47.
- St-Onge M.P., Perumean-Chaney S., Desmond R., et al. Gender differences in the association between sleep duration and body composition: the cardia study. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:726071. DOI:10.1155/2010/726071.
- Suglia S.F., Kara S., Robinson W.R. Sleep duration and obesity among adolescents transitioning to adulthood: do results differ by sex? *J Pediatr*. 2014;165(4):750-4. DOI:10.1016/j.jpeds.2014.06.052.
- Lowry R., Eaton D.K., Foti K., et al. Association of sleep duration with obesity among US high school students. *J Obes*. 2012;2012:476914. DOI:10.1155/2012/476914.
- Liu W., Zhang R., Tan A., et al. Long sleep duration predicts a higher risk of obesity in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Public Health (Oxf)*. 2019;41(2):e158-e168. DOI:10.1093/pubmed/fty135.
- Wu H.B., Wang H., Hu R.Y., et al. The association between sleep duration, snoring and prevalent type 2 diabetes mellitus with regard to gender and menopausal status: the CKB study in Zhejiang rural area, China. *Acta Diabetol*. 2017;54:81-90. DOI:10.1007/s00592-016-0918-1.
- Broström A., Sunnergren O., Årestedt K., et al. Factors associated with undiagnosed obstructive sleep apnoea in hypertensive primary care patients. *Scand J Prim Health Care*. 2012;30:107-13. DOI:10.3109/02813432.2012.675563.
- Youngstedt S.D., Kripke D.F. Long sleep and mortality: rationale for sleep restriction. *Sleep Med Rev*. 2004;8:159-74. DOI:10.1016/j.smrv.2003.10.002.
- Perlis M.L., Zee J., Swinkels C., et al. The incidence and temporal patterning of insomnia: a second study. *J Sleep Res*. 2014;23:499-507. DOI:10.1111/jsr.12150.
- Mossavar-Rahmani Y., Jung M., Patel S.R., et al. Eating behavior by sleep duration in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Appetite*. 2015;95:275-84. DOI:10.1016/j.appet.2015.07.014.
- Yan L.X., Chen X.R., Chen B., et al. Gender-specific association of sleep duration with body mass index, waist circumference, and body fat in Chinese adults. *Biomed Environ Sci*. 2017;30(3):157-69. DOI:10.3967/bes2017.023.
- Chaput J.P., Després J.P., Bouchard C., et al. The association between sleep duration and weight gain in adults: a 6-year prospective study from the Quebec Family Study. *Sleep*. 2008;31(4):517-23. DOI:10.1093/sleep/31.4.517.
- Patel S.R., Malhotra A., Gottlieb D.J., et al. Correlates of long sleep duration. *Sleep*. 2006;29(7):881-9. DOI:10.1093/sleep/29.7.881.
- Wu Y., Zhai L., Zhang D. Sleep duration and obesity among adults: a meta-analysis of prospective studies. *Sleep Med*. 2014;15(12):1456-62. DOI:10.1016/j.sleep.2014.07.018.
- Zhang S., Li L., Huang Y., et al. Meta-analysis of prospective cohort studies about sleep duration and risk of weight gain and obesity in adults. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2015;36(5):519-25.
- Jung C.M., Melanson E.L., Frydendall E.J., et al. Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans. *J Physiol*. 2011;589(Pt 1):235-244. DOI:10.1113/jphysiol.2010.197517.
- Markwald R.R., Melanson E.L., Smith M.R., et al. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:5695-700. DOI:10.1073/pnas.1216951110.
- Abizaid A., Horvath T.L. Ghrelin and the central regulation of feeding and energy balance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(Suppl 3):617-26. DOI:10.4103/2230-8210.105580.
- Dashti H.S., Scheer F.A., Jacques P.F., et al. Short sleep duration and dietary intake: epidemiologic evidence, mechanisms, and health implications. *Adv Nutr*. 2015;6:648-59. DOI:10.3945/an.115.008623.
- Ding M., Keiley M.K., Garza K.B., et al. Food insecurity is associated with poor sleep outcomes among US adults. *J Nutr*. 2015;145:615-21. DOI:10.3945/jn.114.199919.
- St-Onge M.P., Roberts A.L., Chen J., et al. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:410-6. DOI:10.5664/jcsm.2348.
- Nedeltcheva A.V., Kilkus J.M., Imperial J., et al. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:126-33. DOI:10.3945/ajcn.2008.26574.
- Shi Z., McEvoy M., Luu J., Attia J. Dietary fat and sleep duration in Chinese men and women. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:1835-40. DOI:10.1038/ijo.2008.191.

36. Kant A.K., Graubard B.I. Association of self-reported sleep duration with eating behaviors of American adults: NHANES 2005-2010. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:938-47. DOI:10.3945/ajcn.114.085191.
37. Dashti H.S., Follis J.L., Smith C.E., et al. Habitual sleep duration is associated with BMI and macronutrient intake and may be modified by CLOCK genetic variants. *Am J Clin Nutr.* 2015;101:135-43. DOI:10.3945/ajcn.114.095026.
38. Spaeth A.M., Dinges D.F., Goel N. Effects of experimental sleep restriction on weight gain, caloric intake and meal timing in healthy adults. *Sleep.* 2013;36:981-90. DOI:10.5665/sleep.2792.
39. Arble D.M., Bass J., Behn C.D. et al. Impact of sleep and circadian disruption on energy balance and diabetes: a summary of workshop discussions. *Sleep.* 2015;38:1849-60. DOI:10.5665/sleep.5226.
40. Spiegel K., Leproult R., L'hermite-Balériaux M., et al. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5762-71. DOI:10.1210/jc.2004-1003.
41. Ritsche K., Nindl B.C., Wideman L. Exercise-Induced growth hormone during acute sleep deprivation. *Physiol Rep.* 2014;2(10):e12166. DOI:10.14814/phy2.12166.
42. St-Onge M.P. The role of sleep duration in the regulation of energy balance: effects on energy intakes and expenditure. *J Clin Sleep Med.* 2013;9:73-80. DOI:10.5664/jcs.2348.
43. Capers P.L., Fobian A.D., Kaiser K.A., et al. A systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the impact of sleep duration on adiposity and components of energy balance. *Obes Rev.* 2015;16:771-82. DOI:10.1111/obr.12296.
44. Obál F. Jr, Krueger J.M. The somatotrophic axis and sleep. *Rev Neurol (Paris).* 2001;157(11 Pt 2):12-5.
45. Spiegel K., Leproult R., Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999;354:1435-9. DOI:10.1016/S0140-6736(99)01376-8.
46. Fries E., Dettenborn L., Kirschbaum C. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *Int J Psychophysiol.* 2009;72:67-73. DOI:10.1016/J.IJPSYCHO.2008.03.014.
47. Huang T., Poole E.M., Vetter C., et al. Habitual sleep quality and diurnal rhythms of salivary cortisol and dehydroepiandrosterone in postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;84:172-80. DOI:10.1016/j.psychoneu.2017.07.484.
48. Zhang J., Ma R.C., Kong A.P., et al. Relationship of sleep quantity and quality with 24-hour urinary catecholamines and salivary awakening cortisol in healthy middle-aged adults. *Sleep.* 2011;34:225-33. DOI:10.1093/sleep/34.2.225.
49. Irwin M., Thompson J., Miller C., et al. Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1979-85. DOI:10.1210/JC.84.6.1979.
50. Lusardi P., Zoppi A., Preti P., et al. Effects of insufficient sleep on blood pressure in hypertensive patients: a 24-h study. *Am J Hypertens.* 1999;12(1 Pt 1):63-8. DOI:10.1016/S0895-7061(98)00200-3.
51. Benedict C., Brooks S.J., O'Daly O.G., et al. Acute sleep deprivation enhances the brain's response to hedonic food stimuli: an fMRI study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:443-7. DOI:10.1210/jc.2011-2759.
52. St-Onge M.P., Wolfe S., Sy M., et al. Sleep restriction increases the neuronal response to unhealthy food in normal-weight individuals. *Int J Obes (Lond).* 2014;38:411-6. DOI:10.1038/ijo.2013.114.
53. Boswell R.G., Kober H. Food cue reactivity and craving predict eating and weight gain: a meta-analytic review. *Obes Rev.* 2016;17(2):159-77. DOI:10.1111/obr.12354.
54. Dimitropoulos A., Tkach J., Ho A., Kennedy J. Greater corticolimbic activation to high-calorie food cues after eating in obese vs. normal-weight adults. *Appetite.* 2012;58(1):303-12. DOI:10.1016/j.appet.2011.10.014.
55. Grosshans M., Vollmert C., Vollstedt-Klein S., et al. Association of leptin with food cue-induced activation in human reward pathways. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(5):529-37. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1586.
56. Nummenmaa L., Hirvonen J., Hannukainen J.C., et al. Dorsal striatum and limbic connectivity mediate abnormal anticipatory reward processing in obesity. *PLoS One.* 2012;7(2):e31089. DOI:10.1371/journal.pone.0031089.
57. Greer S.M., Goldstein A.N., Walker M.P. The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain. *Nat Commun.* 2013;4:2259. DOI:10.1038/ncomms3259.
58. St-Onge M.P., McReynolds A., Trivedi Z.B., et al. Sleep restriction leads to increased activation of brain regions sensitive to food stimuli. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(4):818-824. DOI:10.3945/ajcn.111.027383.
59. Killgore W.D., Schwab Z.J., Weber M., et al. Daytime sleepiness affects prefrontal regulation of food intake. *Neuroimage.* 2013;71:216-23. DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.01.018.

*About the Authors:*

**Valida A. Dadaeva** – MD, PhD, Researcher, Department of Fundamental and Applicable Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
**Aleksander A. Aleksandrov** – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of the Chronic Non-Communicable Diseases of Children and Adolescents, Department of Primary Prevention of Chronic Non-communicable Diseases in the Health Care System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
**Aleksandra S. Orlova** – MD, PhD, Associate Professor, Human Pathology Chair, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov University  
**Охана М. Драпкина** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

*Сведения об авторах:*

**Дадаева Валида Арсланаевна** – к.м.н., н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦ ТПМ  
**Александров Александр Александрович** – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ТПМ  
**Орлова Александра Сергеевна** – к.м.н., доцент, кафедра патологии человека, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Сеченовский Университет  
**Драпкина Оксана Михайловна** – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ ТПМ

# СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

## Оценка приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: дизайн и первые результаты исследования COMPLIANCE

Сергей Юрьевич Марцевич, Эльмира Тамерлановна Гусейнова\*,  
Наталья Петровна Кутишенко, Юлия Владимировна Лукина,  
Светлана Николаевна Толпыгина, Виктория Петровна Воронина,  
Светлана Владимировна Благодатских

Национальный медицинский научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины  
Россия, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

**Цель.** Изучение приверженности врачей к соблюдению клинических рекомендаций (КР) по лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) и приверженности больных ХСН к назначенной врачами терапии.

**Материал и методы.** Исследование COMPLIANCE – составная часть регистра ПРОФИЛЬ (регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра). В исследование включаются больные с верифицированной ХСН, ранее наблюдавшиеся в регистре ПРОФИЛЬ, а также вновь обратившиеся больные с ХСН в период с 01 декабря 2019 г. по 31 декабря 2020 г. На первом визите оценивалась исходная терапия, определялась приверженность к ней, а также проводилась коррекция лечения в соответствии с действующими КР, во время второго визита будет также проведена оценка приверженности больных к лечению, оценка факторов неприверженности и осложнений заболеваний за год наблюдения.

**Результаты.** Проведен анализ первых 30 карт пациентов с ХСН, включенных в исследование. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) получали 90% пациентов. Бета-адреноблокаторы назначены 96,7%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМК) получали 76,7% пациентов, часть пациентов получали АМК при фракции выброса >35%. При оценке приверженности выявлено, что общая приверженность больных по шкале Национального общества доказательной фармакотерапии (НОДФ) оказалась существенно ниже, чем приверженность к конкретным препаратам. Хуже всего была приверженность к ингибиторам АПФ (71%) и АМК (77%), более высокая – к бета-адреноблокаторам (86%). Наиболее частыми факторами неприверженности к лечению, согласно первым результатам, является большое количество лекарств и сложная схема приема лекарств.

**Заключение.** Первая часть исследования COMPLIANCE показала относительно неплохую приверженность врачей к соблюдению современных КР. Тем не менее, выбор препарата и его дозы далеко не всегда соответствовали данным доказательной медицины, существующим КР и официальным инструкциям по применению конкретных препаратов. Приверженность больных к назначенной терапии в целом была неплохой (это тоже отчасти можно объяснить длительным наблюдением в специализированных центрах), однако она была различной в отношении разных препаратов. Самая плохая приверженность зарегистрирована к ингибиторам АПФ/БРА. Это являетсястораживающим фактом, так как эти препараты вносят существенный вклад в улучшении отдаленного исхода ХСН.

**Ключевые слова:** приверженность, опросник, хроническая сердечная недостаточность, регистр, клинические рекомендации.

**Для цитирования:** Марцевич С.Ю., Гусейнова Э.Т., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Благодатских С.В. Оценка приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: дизайн и первые результаты исследования COMPLIANCE. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):571-578. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-11

### Evaluating Adherence to Medical Therapy in Patients with Chronic Heart Failure: Design and First Results of the COMPLIANCE Study

Sergey Yu. Martsevich, Elmira T. Guseynova\*, Natalia P. Kutishenko, Yulia V. Lukina, Svetlana N. Tolpygina, Victoria P. Voronina, Svetlana V. Blagodatskih  
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

**Aim.** To study the adherence of doctors to the guidelines for the treatment of chronic heart failure (CHF) and the adherence of patients with CHF to the therapy prescribed by doctors.

**Material and methods.** The COMPLIANCE study is an integral part of the PROFILE registry of the specialized cardiology division of the research center. The study includes patients with verified CHF who were previously observed in the PROFILE registry and patients with CHF who have been newly seeking medical care in the period from December 01, 2019 to December 31, 2020. At the first visit, the initial therapy was evaluated, treatment adherence was determined, and treatment was corrected in accordance with current guidelines. The second visit will also assess patient adherence to treatment, assess the factors of non-adherence and complications of diseases during the year of follow-up.

**Results.** The first 30 case-records of patients with CHF included into the study were analyzed. 90% of patients received angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI)/angiotensin receptor blockers (ARB). Beta-blockers (BB) were prescribed to 96.7% of patients, and mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) – to 76.7% of patients, and some of them received MRAs at ejection fraction >35%. It was found that the overall adherence of patients according to the adherence scale of the Russian National Society of Evidence-Based Pharmacotherapy (NSEPh) was significantly lower than the adherence to specific drugs. The worst was adherence to ACEI (71%) and MRAs (77%), higher – to BB (86%). The most common factors of non-adherence to treatment, according to the first results, are a large number of medications and a complex medication regimen.

**Conclusion.** The first part of the COMPLIANCE study showed a relatively good adherence of doctors to current guidelines. However, the choice of the drug and its doses did not always correspond to evidence-based medicine data, existing guidelines and summary of product characteristics (SmPC) of specific drugs. The patients adherence to the prescribed therapy was not bad (this can be explained by long-term follow-up in specialized centers),

but it was different for different drugs. The worst adherence was registered to the ACEI/ARB. This is warning factor, since these drugs make a significant contribution to improving the long-term outcome of CHF.

**Keyword:** adherence, questionnaire, chronic heart failure, registry, clinical guidelines.

**For citation:** Martsevich S.Y., Guseynova E.T., Kutishenko N.P., Lukina Y.V., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Blagodatskih S.V. Evaluating Adherence to Medical Therapy in Patients with Chronic Heart Failure: Design and First Results of the COMPLIANCE Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):571-578. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-11

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): e.guseinova@mail.ru

Received/Поступила: 06.07.2020

Accepted/Принята в печать: 09.07.2020

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается важной клинической, медико-социальной и медико-экономической проблемой. По данным эпидемиологических исследований распространенность ХСН в странах Европы колеблется от 1 до 3%, а в России достигает 7% [1]. По результатам исследования ЭПОХА-Госпиталь-ХСН смертность пациентов ХСН, независимо от функционального класса (ФК), составляет 6% [2]. Данные доказательной медицины в виде результатов крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) позволили определить методы лечения и конкретные лекарственные препараты, способные существенно улучшить прогноз жизни больных ХСН. Эти данные отражены в современных клинических рекомендациях (КР) [3], которые четко определяют основную тактику лечения больного и набор лекарств, которые следует назначить для улучшения исходов болезни.

К сожалению, в реальной практике далеко не все больные получают терапию, полностью отвечающую современным КР, и, соответственно, не получают того результата лечения, на который можно было бы рассчитывать при соблюдении КР [4]. Основной (но не единственной) причиной этого является плохая приверженность к лечению. Последняя может быть следствием как несоблюдения врачами КР (тогда говорят о плохой приверженности врачей), так и несоблюдения больным назначенного врачом лечения (неприверженность больного) [5].

Несмотря на большое количество работ по оценке течения и исходов ХСН в нашей стране, изучению приверженности в них не уделялось достаточно внимания. Так, до сих пор не существует специального опросника для оценки приверженности к медикаментозной терапии у больных ХСН.

Основной целью исследования COMPLIANCE было одновременное изучение приверженности врачей к соблюдению КР по лечению ХСН и приверженности больных ХСН к назначенной терапии. В настоящей статье описывается протокол исследования и приводятся его первые результаты.

## Материал и методы

Исследование COMPLIANCE (Assessment of adherence to Medical therapy and its influence on Long-term outcomes in Patients with Chronic Heart failure in the outpatient registry), составная часть регистра ПРОФИЛЬ – амбулаторного проспективного регистра специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра [6]. В исследование отбираются больные с верифицированной ХСН, включенные в регистр с 01.01.2016 г. по 30.11.2019 г., а также все пациенты, обратившиеся в специализированное кардиологическое подразделение и включенные в регистр с 01 декабря 2019 г. по 31 декабря 2020 г.

*Критерии включения:*

- наличие ХСН с фракцией выброса (ФВ) < 50% и/или
- повышенный уровень BNP и NT-proBNP [BNP > 500 нг/л; NT-proBNP > 450 нг/л (< 50 лет), > 900 нг/л (50-75 лет), > 1800 нг/л (> 75 лет)].
- подписание информированного согласия на обработку персональных данных и участие в научном исследовании;
- соблюдение пациентом графика визитов и наличие телефонного контакта.

*Критерии исключения:*

- отсутствие контакта с больным (невозможность связаться с больным);
- отказ от подписания информированного согласия.

Дизайн исследования – проспективное когортное исследование, выполненное на основании амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ. Исследование было зарегистрировано на сайте [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT04262583). Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом НМИЦ ТПМ.

На первом визите (V1) проводилось включение в исследование, оценка получаемой больным лекарственной терапии, по которой оценивали приверженность врачей к соблюдению КР.

Для оценки общей приверженности больного использовали опросник «Шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотера-

пии (НОДФ)» [7]. Кроме того, для оценки приверженности к приему конкретных препаратов, влияющих на прогноз ХСН (ингибиторы АПФ [иАПФ]/ блокаторы рецепторов ангиотензина II [БРА], бета-адреноблокаторы [ББ], антагонисты минералокортикоидных рецепторов [АМК]) был разработан специальный опросник, который заполнял врач (модифицированная и дополненная Шкала приверженности НОДФ).

Второй визит (V2) должен быть проведен через год после включения пациента в исследование. На нем планируется повторная оценка приверженности как общей, так и к конкретным препаратам с использованием описанных опросников. Кроме того, будет проведен анализ всех неблагоприятных событий, возникших в течение года:

- смерть;
- декомпенсация ХСН с госпитализацией,
- декомпенсация ХСН без госпитализации (увеличение ФК по NYHA  $\geq 1$ ; увеличение дозы и/или назначение мочегонного препарата; появление новых симптомов, характерных для клинической картины ХСН);
- госпитализация по поводу сердечно-сосудистых событий: нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Статистический анализ результатов, приведенных в данной статье, выполнялся с использованием стандартных методов описательной статистики, с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 20 (IBM, США). Данные представлены в виде средних значений и среднеквадратичных отклонений или в виде медианы (Me) и интерквартильного раз-

маха [25%;75%] (количественные показатели), а также в виде процентных долей (качественные показатели).

## Результаты

На данном этапе исследования были проанализированы данные 30 пациентов: 11 женщин и 19 мужчин, обратившихся в специализированное кардиологическое подразделение научного центра с 1 декабря 2019 г. по 15 марта 2020 г. Из них 18 пациентов были ранее включены в регистр ПРОФИЛЬ и наблюдались в отделе длительное время, 12 пациентов обратились в отдел впервые. Средний возраст пациентов составил  $67,8 \pm 11,3$  лет, средняя ЧСС составила  $72 \pm 11,4$  уд/мин, среднее АД  $127 \pm 14 / 77 \pm 10$  мм рт.ст.

Как видно из табл. 1, большинство больных отнесено ко 2 ФК ХСН. Анализируя основные симптомы ХСН (одышка, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, усталость, утомляемость, увеличение времени восстановления после нагрузки, отек лодыжек) обращает на себя внимание, что большинство пациентов имели типичные симптомы недостаточности кровообращения. В табл. 2 представлены основные заболевания, которые привели к ХСН, и сопутствующая патология, требующая лечения и коррекции. Отмечается существование как кардиальных, так и заболеваний некардиального генеза у одного больного.

Табл. 3 показывает препараты, которые получали больные на момент V1. Из таблицы следует, что ББ получали подавляющее большинство пациентов, иАПФ /БРА практически все (БРА принимали около половины пациентов), АМК – менее половины. Саку-

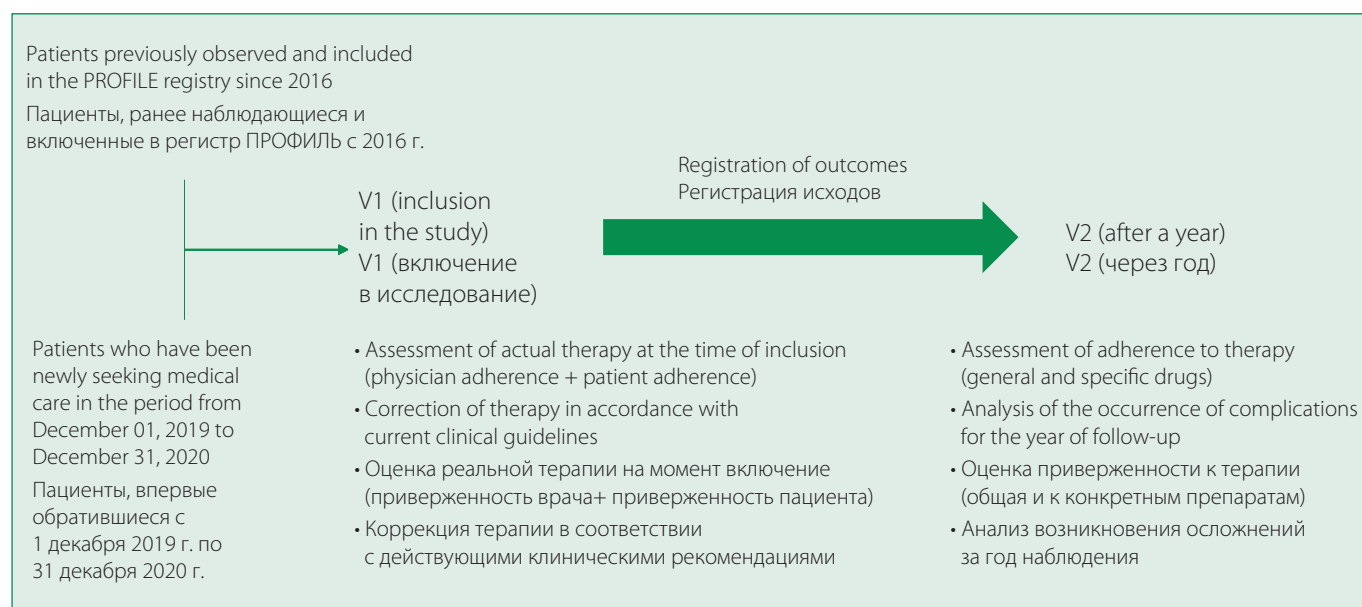


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

**Table 1. Clinical characteristics of chronic heart failure and main symptoms of the disease**

**Таблица 1. Клиническая характеристика ХСН и основные симптомы заболевания**

Параметр	n (%)
<b>Тяжесть ХСН (ФК по NYHA)</b>	
I	6 (20)
II	18 (60)
III	6 (20)
<b>Стадия по Василенко-Стражеско</b>	
1	5 (16,7)
2a	15 (50)
2б	10 (33,3)
<b>Симптомы</b>	
Одышка	20 (66,7)
Ортопноэ	15 (50)
Пароксизмальная ночная одышка	20 (66,7)
Усталость	25 (83,3)
Утомляемость	24 (80)
Увеличение времени восстановления после нагрузки	24 (80)
Отек лодыжек	26 (86,7)
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс	

битрил для улучшения прогноза получали 3 больных.

Из иАПФ 4 пациентам был назначен периндоприл, который не показан согласно действующим КР. Анализируя назначения АМК по табл. 3 и 4, следует отметить, что 37,5 % пациентов с ФВ >35% получали эти препараты. В табл. 5 представлены наиболее ча-

**Table 2. Clinical characteristics of patients from the study (n=30)**

**Таблица 2. Клиническая характеристика больных в исследовании (n=30)**

Сопутствующее заболевание	n (%)
Гипертоническая болезнь	26 (86,7)
Фибрилляция предсердий	14 (46,7)
Перенесенный ранее ИМ	18 (60)
Перенесенный ранее ИМ с формированием аневризмы ЛЖ (с формированием тромба и без)	6 (20)
Реваскуляризация в анамнезе:	
Чрескожное коронарное вмешательство	14 (46,7)
Аорто-коронарное шунтирование	2 (6,7)
ЖЭ и НЖЭ (более 10000 в сут)	3 (10)
СД/НТГ	10 (33,3)
Заболевания щитовидной железы, требующие медикаментозного лечения	7 (23,3)
ХОБЛ	9 (30)
Гиперхолестеринемия	23 (76,7)
Курение	8 (26,7)
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	
<25 (норма)	4 (13,4)
25-29,99 (избыточная масса тела)	13 (43,3)
30-34,99 (ожирение 1 степени)	10 (33,3)
35-39,99 (ожирение 2 степени)	3 (10)
ИМ – инфаркт миокарда, ЛЖ – левый желудочек, ЖЭ – желудочковая экстрасистола, НЖЭ – наджелудочковая экстрасистола, СД – сахарный диабет, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких	

**Table 3. The number of patients taking drugs of the main groups (n; %) at the time of inclusion into the study (n=30)**

**Таблица 3. Количество больных, принимающих препараты основных групп (n; %), на момент включения в исследование (n=30)**

Бета-адреноблокаторы (n=29)	иАПФ/БРА (n=27)	АМК (n=13)
Бисопролол (17; 58,6%)	Лизиноприл (2; 7,4%)	Спиринолактон (11; 84,6%)
Метопролола сукцинат (5; 17,2%)	Периндоприл (4; 14,8%)	Эплеренон (2; 15,4%)
Небиволол (2; 6,9%)	Рамиприл (2; 7,4%)	
Карведилол (3; 20,3%)	Эналаприл (5; 18,5%)	
Соталол (2; 6,9%)	Лозартан (8; 29,6%)	
	Валсартан (5; 18,5%)	
	Кандесартан (1; 3,7%)	
иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, АМК – антагонисты минералокортикоидных рецепторов		

**Table 4. Frequency of prescription of the main groups of drugs depending on the left ventricular ejection fraction**

**Таблица 4. Частота назначения основных групп препаратов в зависимости от фракции выброса левого желудочка**

Группа	ФВ>35% (n=24)	ФВ≤35% (n=6)
иАПФ/БРА, n (%)	21 (87,5)	6 (100)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	23 (95,8)	6 (100)
АМК, n (%)	9 (37,5)	4 (66,7)
ФВ – фракция выброса, иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, АМК – антагонисты минералокортикоидных рецепторов		

Table 5. Daily doses of basic drugs

Таблица 5. Суточные дозы основных препаратов

Препарат	Суточная доза (мг)
Бисопролол	5 [3,75;7,25]
Метопролола сукцинат	50 [37,5;75]
Карведилол	25 [25;50]
Небиволол	5 [3,75;7,25]
Соталол	200 [80;320]
Периндоприл	5 [5;8,75]
Лизиноприл	10 [10;10]
Эналаприл	20 [20;30]
Рамиприл	8,625 [7,25;10]
Лозартан	37,5 [25;50]
Валсартан	100 [60;160]
Кандесартан	16 [16;16]
Верошпирон	25 [25;25]
Эплеренон	25 [25;25]
Сакубитрил	24,3 [24,3;48,6]

Данные представлены в виде Ме [25%; 75%]

стые дозы конкретных препаратов. У части больных дозы, отмеченные в КР, не достигались. Из табл. 6 мы видим, что все больные с имеющейся ФП получали антикоагулянтную терапию. В нашей когорте у 21 пациента отмечается назначение более 5 препаратов, обусловленных только сердечно-сосудистой патологией. Анализ общей приверженности (рис. 2) показал, что более половины пациентов были полностью привержены к терапии.

## Обсуждение

Особенностью исследования COMPLIANCE является то, что оно позволяет нам одновременно оценить при-

Table 6. Other medications taken by patients with chronic heart failure in addition to the three main group

Таблица 6. Лекарственные препараты, которые получали пациенты с ХСН помимо трех основных групп

Группа	Количество пациентов (n)
Гиполипидемические препараты:	
Статины	26
Другие группы	7
Варфарин или НОАК	14
Антиагреганты, в т.ч. двойная антиагрегантная терапия	19
Сердечные гликозиды	2
Антиаритмики:	
Амиодарон	3
Пропафенон	1
Диуретики:	
Индапамид	3
Гидрохлоротиазид	4
Торасемид	3
Фуросемид	1
Антагонисты кальция	5
Нитраты	1

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, НОАК – новые оральные антикоагулянты

верженность врача к соблюдению КР, так и приверженность больного к назначенной врачом терапии. Кроме того, оценивая приверженность больного, мы с помощью опросника «Шкала приверженности НОДФ» одновременно оцениваем как общую приверженность к терапии, так и приверженность к конкретным препаратам с помощью дополненного нами опросника.

Говоря о приверженности пациентов к терапии, следует учитывать, что в Российской Федерации су-

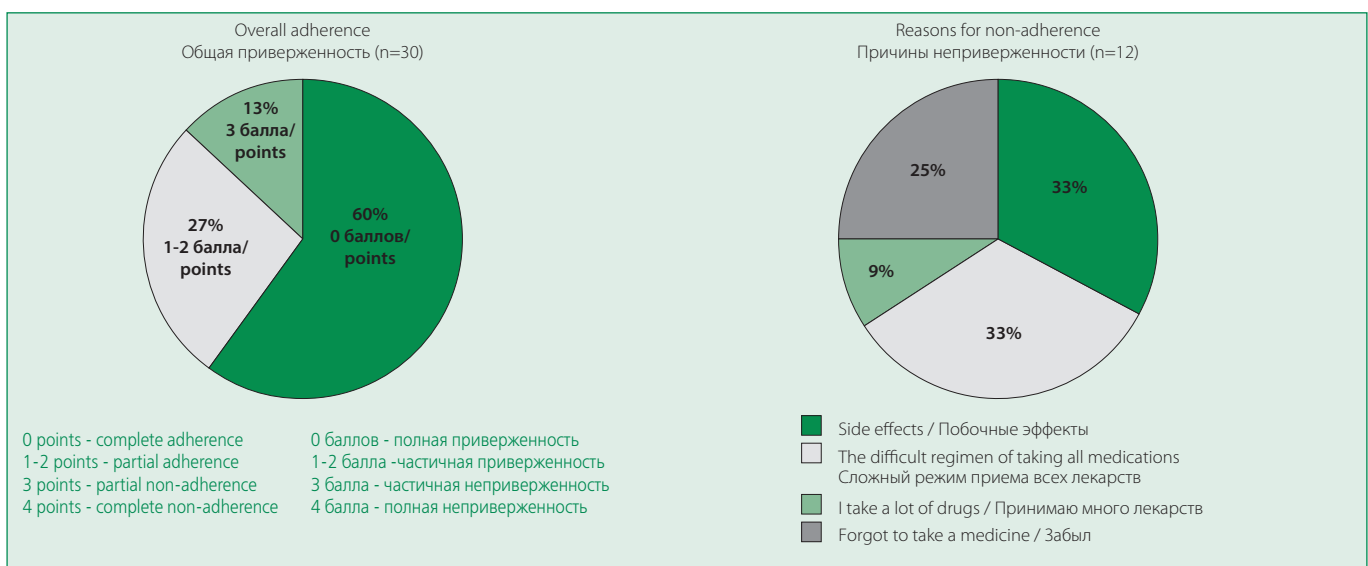


Figure 2. Total adherence to therapy and reasons for non-adherence

Рисунок 2. Общая приверженность к терапии и причины неприверженности

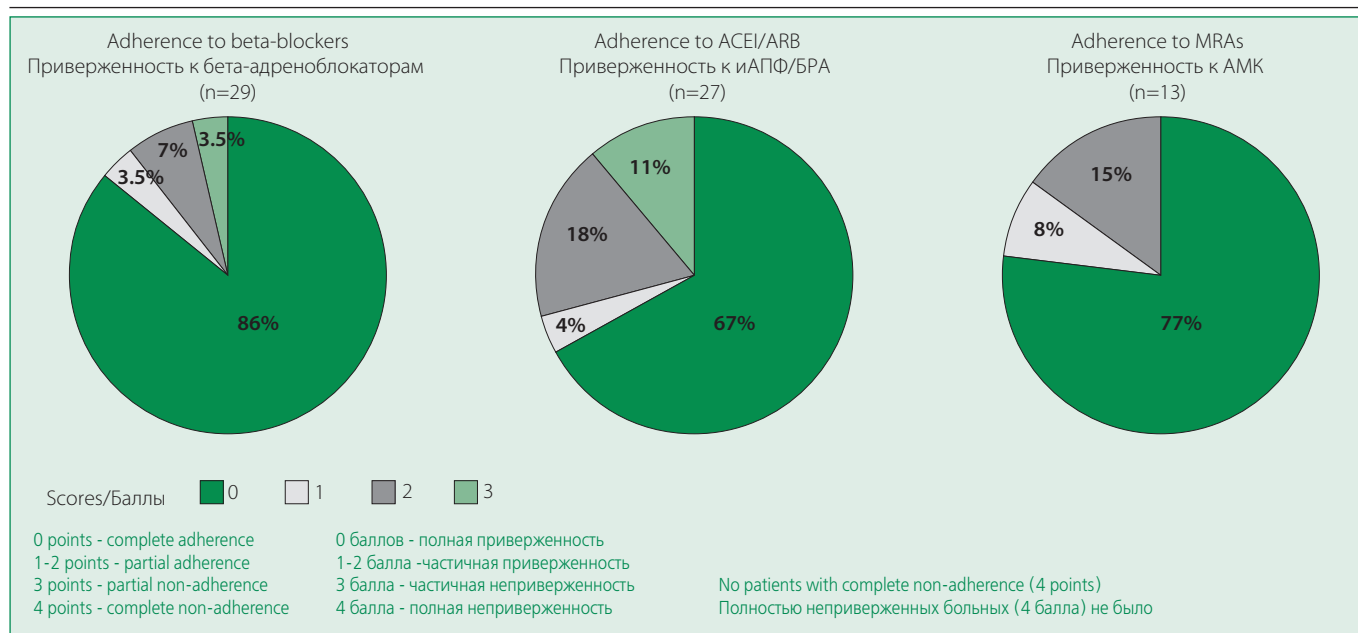


Figure 3. Adherence to drugs of different groups  
Рисунок 3. Приверженность к препаратам разных групп

существуют единичные работы по оценке приверженности к лечению, и проведены они не в рамках регистра. Так, в исследовании, проведенном в Краснодаре, оценка приверженности к терапии больных ХСН проводилась с помощью опросника Мориски-Грина, который не оценивает приверженность к терапии конкретными препаратами, а определяет лишь готовность пациента выполнять рекомендации врача [8]. В исследовании в Оренбурге использовался опросник, который включает 30 вопросов, что затрудняет врачу его использование на приеме. По этим исследованиям трудно сказать о приверженности к терапии данной когорты больных из-за большого количества вопросов и отсутствия достаточного количества времени у практикующего врача [9].

В исследовании COMPLIANCE приверженность врачей к соблюдению КР оценивали во время первого визита (V1), по той терапии, которую реально получал больной на этот момент. В целом частота назначения основных групп препаратов, влияющих на исходы болезни, оказалась достаточно высокой: подавляющее большинство больных получало препараты из групп иАПФ/БРА и ББ. Менее обнадеживающие результаты были получены в регистре OPTIMIZE-HF, который проводился в США. При поступлении в стационар до коррекции терапии только 53,1% больных получали ББ, иАПФ – 36,1% АМК – 7,1% пациентов [10]. Возможно, хорошая приверженность, зарегистрированная в нашем исследовании, объясняется тем, что определенная часть наших больных длительное время наблюдалась в специализированном научном медицинском центре.

Следует отметить, однако, что иАПФ, считающиеся основными препаратами этой группы, получали менее половины больных. Между тем, в соответствии с КР при ХСН БРА должны назначаться только тем больным, которые не переносят иАПФ, так как доказательная база БРА существенно меньше, чем иАПФ. Обращает на себя внимание то, что среди иАПФ наиболее часто назначался периндоприл. Между тем, он отсутствует в КР как препарат, способный положительно влиять на исходы ХСН. Отметим также, что дозы как иАПФ, так и БРА, как правило, не достигали целевых. Таким образом, можно заключить, что терапия препаратами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), хотя и назначалась почти всем больным, однако качество ее оставляло желать лучшего. Наши данные по назначению иАПФ сопоставимы с результатами, полученными в рамках программы Теннеси Медикэйд (Tennessee Medicaid; TennCare). В данном исследовании оценивали назначение врачами иАПФ больным ХСН при поступлении в стационар и на момент выписки. На момент поступления с декомпенсацией ХСН только 70,9% пациентов с промежуточной и низкой ФВ принимали данную группу препаратов, при выписке из стационара препараты, блокирующие РААС, были назначены 76,1% [10].

Несколько лучше в отношении соответствия КР выглядела ситуация с назначением ББ. Их получали все больные, кроме одного. Выбор препарата из группы ББ тоже, как правило, был адекватным (кроме 2 случаев назначения соталола, не показанного при ХСН). Однако целевые дозы ББ достигались также не у всех больных.



АМК получали 13 больных из 30. Напомним, что современные КР требуют назначения этих препаратов только при значении ФВ левого желудочка <35%. Среди таких больных АМК получали лишь 2/3, в остальных случаях АМК назначали в ситуациях, не требующих обязательного применения этой группы препаратов.

Приверженность больных к назначенной врачами терапии была относительно неплохой. Следует отметить, что общая приверженность больных (т.е. готовность больного выполнять любые назначения врача) согласно результатам шкалы НОДФ оказалась существенно ниже, чем приверженность к конкретным препаратам, в частности, к тем, которые положительно влияют на исходы ХСН. Это, по-видимому, свидетельствует о том, что врачи-кардиологи, в основном назначающие эти препараты, уделяли достаточное внимание объяснению цели назначения этих препаратов.

Из трех основных групп лекарственных препаратов, обладающих положительным влиянием на исходы ХСН, хуже всего была приверженность к иАПФ/БРА, причем, это касалось как приверженности врачей, так и приверженности больных. Возможно, это объясняется существенным снижением АД на фоне применения этих препаратов. Необходимо отметить, однако, что существенное снижение АД при применении иАПФ/БРА может быть следствием их взаимодействия с другими препаратами, менее значимыми для больного ХСН, применяющимися как для лечения ХСН, так и других заболеваний.

С помощью специализированного опросника мы изучили также основные причины недостаточной приверженности к лечению. В первую очередь как причину неприверженности больные называют большое количество препаратов в схеме лечения и побочные эффекты терапии

## Заключение

Первые результаты исследования COMPLIANCE показали относительно неплохую приверженность вра-

чей к соблюдению современных КР. Это выражалось в том, что большинство больных получали лекарственные препараты основных групп, необходимые для улучшения исходов болезни, но отчасти это может быть связано и с тем, что многие больные длительно наблюдались в специализированном научном медицинском центре.

Тем не менее, выбор конкретного препарата и его дозы далеко не всегда соответствовали данным доказательной медицины, существующим КР, и официальным инструкциям по применению конкретных препаратов.

Приверженность больных к назначенной терапии в целом была неплохой (это тоже отчасти можно объяснить длительным наблюдением в специализированном центре), однако она была различной в отношении разных препаратов. Самая плохая приверженность зарегистрирована к иАПФ/БРА. Это являетсястораживающим фактом, так как эти препараты вносят существенный вклад в улучшении отдаленного исхода ХСН.

**Ограничение исследования.** Исследование проводится на базе специализированного центра, где врачи, как правило, более привержены к следованию КР, а пациенты наблюдаются длительное время у одного и того же врача. Включение в исследование больных, ранее не наблюдавшихся в специализированном центре, позволит сформировать контрольную группу и сравнить ее с длительно наблюдающимися больными.

**Регистрация на сайте.** Исследование было зарегистрировано на сайте [clinicaltrials.gov/NCT04262583](https://clinicaltrials.gov/NCT04262583)

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

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Seferovic P.M., Stroerk S., Filippatos G., et al. Organization of heart failure management in European Society of Cardiology member countries: survey of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the Heart Failure National Societies/Working Groups. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(9):947-59. DOI:10.1093/eurjhf/hft092.
2. Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: What we know today and what we are supposed to do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(8):7-13 (In Russ.) [Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский Кардиологический Журнал.* 2016;(8):7-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
3. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Fonarow G.C., Abraham W.T., Albert N.M., et al.; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Age- and gender-related differences in quality of care and outcomes of patients hospitalized with heart failure (from OPTIMIZE-HF). *Am J Cardiol.* 2009;104(1):107-15. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.02.057.
5. Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., et al., on behalf of the working group of the observational study PRIORITY. Adherence to Statins Therapy of High and Very High Cardiovascular Risk Patients in Real Clinical Practice: Diagnostics and Possible Ways to Solve the Problem (According to the PRIORITY Observational Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(6):891-900 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. от имени рабочей группы наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(6):891-900]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-891-900

6. Martsevich S.Y., Gaysenok O.V., Tripkosh S.G., et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFILE registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):133-7 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г., и др. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гипохолестеринемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями по данным регистра ПРОФИЛЬ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(2): 133-38]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-2-133-137.
7. Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., et al. Adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients in Real Clinical Practice (Results of the ANTEY Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):864-72 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(6):864-72]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872.
8. Stegmann O.A., Polikarpov L.S., Novikov O.M. Adherence to treatment of ambulatory patients with chronic heart failure. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2013;28(2):78-82 (In Russ.) [Штерман О.А., Поликарпов Л.С., Новиков О.М. Приверженность к лечению амбулаторных больных хронической сердечной недостаточностью. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2013;28(2):78-82]
9. Mitrofanova I.S., Kos Ya.I., Vdovenko L.G. New ways to improve the effectiveness of treatment of patients with chronic heart failure. *Journal of Heart Failure*. 2016;9(4):164-6 (In Russ.) [Митрофанова И.С., Коц Я.И., Вдовенко Л.Г. Новые пути повышения эффективности лечения больных хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;9(4):164-6].
10. Fonarow G.C., Abraham W.T., Albert N.M., et al. Age- and gender-related differences in quality of care and outcomes of patients hospitalized with heart failure (from OPTIMIZE-HF). *Am J Cardiol*. 2009;104(1):107-15. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.02.057.
11. Butler J., Arbogast P.G., Daugherty J., et al. Outpatient utilization of angiotensin-converting enzyme inhibitors among heart failure patients after hospital discharge. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2036-43. DOI:10.1016/j.jacc.2004.01.041.

*About the Authors:*

**Sergey Yu. Martsevich** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Elmira T. Guseynova** – MD, Postgraduate Student, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Natalia P. Kutishenko** – MD, PhD, Head of Laboratory for Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Yulia V. Lukina** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Svetlana N. Tolpygina** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Victoria P. Voronina** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Svetlana V. Blagodatskikh** – PhD (Chemistry), Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

*Сведения об авторах:*

**Марцевич Сергей Юрьевич** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦ ТПМ

**Гусейнова Эльмира Тамерлановна** – аспирант, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ТПМ

**Кутишенко Наталья Петровна** – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ТПМ

**Лукина Юлия Владимировна** – к.м.н., в.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ТПМ

**Толпыгина Светлана Николаевна** – к.м.н., в.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ТПМ

**Воронина Виктория Петровна** – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ТПМ

**Благодатских Светлана Владимировна** – к.х.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ТПМ

## Использование метода усиленной наружной контрпульсации в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца

Кирилл Сергеевич Караганов, Алексей Сергеевич Лишута\*, Юрий Никитич Беленков

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) является одним из наиболее эффективных и безопасных неинвазивных методов лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в т.ч. – осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Данный метод, как одно из направлений терапевтического неангиогенеза, применяемый в совокупности с традиционной медикаментозной терапией и реваскуляризацией миокарда, способен значительно повысить качество ведения этих пациентов.

**Цель.** Изучить влияние курса УНКП у пациентов с верифицированной ИБС, осложненной ХСН, на толерантность к физическим нагрузкам, качество жизни, структурно-функциональные показатели сосудов.

**Материал и методы.** В нерандомизированное неконтролируемое исследование было включено 70 пациентов с верифицированной ИБС (стенокардия напряжения II-III функционального класса [ФК]), осложненной ХСН II-III ФК (NYHA). В окончательный анализ включены данные 67 пациентов (от 48 до 74 лет; 47 мужчин и 20 женщин). Пациентам был проведен курс УНКП, включавший 35 часовых процедур с давлением компрессии 220-280 мм рт.ст. Всем пациентам исходно и через 1,5 мес после окончания курса УНКП проводились тест с 6-минутной ходьбой (6МХТ), оценка клинического статуса, качества жизни пациентов (MLHFQ; Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Для оценки структурно-функционального состояния крупных сосудов и микроциркуляторного русла (МЦР) выполнялась компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа, фотоплетизмография с регистрацией пульсовой волны и ее контурным анализом, аппланационная тонометрия для оценки центрального аортального систолического давления и радиального индекса аугментации (RAI).

**Результаты.** Выявлено статистически значимое улучшение толерантности к физическим нагрузкам (прирост дистанции в 6МХТ с 212 [189;273] м до 308 [251;336] м), улучшение клинического статуса больных (снижение баллов по шкале оценки клинического состояния с  $6,5 \pm 1,8$  до  $4,4 \pm 1,2$ ), улучшение качества жизни по данным опросника MLHFQ (с  $51,9 \pm 6,2$  до  $38,6 \pm 7,1$ ), увеличение фракции выброса левого желудочка (с  $41,6$  [36,6;47,1] до  $44,8$  [39,5;50,7]%). Выявлено статистически значимое улучшение показателей, отражающих функцию эндотелия как крупных сосудов (сдвиг фаз: с  $5,6$  [2,4;7,2] до  $6,8$  [3,3;8] м/с), так и МЦР (индекс окклюзии: с  $1,5$  [1,2;1,7] до  $1,66$  [1,3;1,9]), а также уменьшение функциональных нарушений капиллярного русла кожи (процент перфузируемых капилляров, плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией). При этом не отмечено статистически значимой динамики со стороны показателей, отражающих структурное ремоделирование как крупных сосудов, так и МЦР.

**Заключение.** Выявлено положительное влияние курса УНКП как на функциональный статус пациентов со стабильной ИБС, осложненной ХСН, с повышением толерантности к физическим нагрузкам и улучшением качества жизни, так и на функциональное состояние крупных сосудов и микроциркуляторного русла.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, усиленная наружная контрпульсация, функция сосудов, эндотелиальная функция.

**Для цитирования:** Караганов К.С., Лишута А.С., Беленков Ю.Н. Использование метода усиленной наружной контрпульсации в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):579-584. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-07

### The Use of Enhanced External Counterpulsation in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease

Kirill S. Karaganov, Alexey S. Lishuta\*, Yuri N. Belenkov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Enhanced external counterpulsation (ECCP) is one of the most effective and safe non-invasive methods of treatment for patients with coronary artery disease (CAD), including complicated chronic heart failure (CHF). This method of therapeutic neovascularization, used in conjunction with traditional drug therapy and myocardial revascularization, can significantly improve the quality of management of these patients.

**Aim.** To study the effect of the ECCP course on exercise tolerance, quality of life, structural and functional parameters of blood vessels in patients with verified stable CAD complicated by CHF.

**Material and methods.** Patients (n=70) with verified stable CAD (angina pectoris class II-III) complicated by CHF class II-III (NYHA) were included in non-randomized uncontrolled study. Data from 67 patients (48 to 74 years old; 47 men and 20 women) were included in the final analysis. All patients had a course of ECCP (35 one-hour procedures with a compression pressure of 220-280 mm Hg). All patients initially and 1.5 months after the ECCP course had a 6-minute walk test (6MWT), an assessment of the clinical status, quality of life of patients (MLHFQ; Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Computer nailfold video capillaroscopy, photoplethysmography with pulse wave recording and contour analysis, applanation tonometry to assess central aortic systolic pressure and radial augmentation index (RAI) were performed to assess the structural and functional state of large and microcirculatory vessels.

**Results.** A statistically significant improvement in exercise tolerance (increase in distance in 6MWT from 212 [189; 273] to 308 [251; 336] m), improvement in the clinical status of patients (decrease in points on the rating scale of clinical state from  $6.5 \pm 1.8$  to  $4.4 \pm 1.2$ ), improvement in the quality of life according to the MLHFQ questionnaire (from  $51.9 \pm 6.2$  to  $38.6 \pm 7.1$ ), increase in the left ventricle ejection fraction (from  $41.6$  [36.6;47.1] to  $44.8$  [39.5;50.7]%) were found. A statistically significant improvement in endothelial function indices of both large vessels (phase shift: from  $5.6$  [2.4;7.2] to  $6.8$  [3.3;8] m/s) and microcirculatory vessels (occlusion index: from  $1.5$  [1.2;1.7] to  $1.66$  [1.3;1.9]), as well as a decrease in functional disorders of nailfold capillaries (percent of perfused capillaries, capillary network density in the reactive hyperemia test) also were found. But no statistically significant changes in the structural remodeling indices of both large and microcirculatory vessels were found.

**Conclusion.** A positive effect of the ECCP course both on the functional status with an increase in exercise tolerance and improvement in the quality of life, and on the functional state of large vessels and microvasculature was found in patients with stable CAD complicated by CHF.

**Keywords:** coronary artery disease, enhanced external counterpulsation, vascular function, endothelial function.

**For citation:** Karaganov K.S., Lishuta A.S., Belenkov Y.N. The Use of Enhanced External Counterpulsation in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):579-584. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-07

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): alexeylish@gmail.com

Received/Поступила: 14.06.2020

Accepted/Принята в печать: 25.07.2020

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) до сих пор сохраняют лидирующие позиции в смертности и инвалидизации населения во всем мире [1]. Несмотря на достаточно обширные знания об этих состояниях и отработанные принципы их ведения (немедикаментозные методы, фармакотерапия, эндоваскулярные и хирургические вмешательства), часть пациентов не получает достаточного эффекта от этих мероприятий. Наряду с недостаточно эффективной медикаментозной терапией проведение инвазивных процедур (стентирование, шунтирование) у данной категории пациентов не представляется возможным из-за анатомических особенностей коронарного русла, предшествующих вмешательств или наличия сопутствующих заболеваний. Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) является одним из наиболее эффективных и безопасных неинвазивных методов лечения пациентов с ИБС в т.ч. – с осложненной ХСН [2,3]. Данный метод, как одно из направлений терапевтического неоангиогенеза, применяется в совокупности с традиционной медикаментозной терапией и способен значительно повысить качество жизни за счет улучшения функций миокарда, эндотелия, увеличения коронарной перфузии. К преимуществам этого метода можно отнести и возможность его использования в амбулаторных условиях, а также рентабельность, что определяет его доступность для большого количества пациентов даже в развивающихся странах [4,5].

Принцип работы устройства УНКП достаточно прост. В основе лежит синхронная с деятельностью сердца компрессия артериальных сосудов нижних конечностей с направлением кровотока в противоположную сторону с повышением диастолического перфузионного давления в коронарных сосудах, и с улучшением перфузии миокарда происходит снижение постнагрузки на сердце [6].

Одной из основных целей метода является влияние на коронарный резерв. Во время проведения курса УНКП происходит образование новых и развитие ранее существовавших коллатералей, формирование новых капиллярных сетей [7]. Как следствие – увеличивается объемная скорость перфузии миокарда без увеличения нагрузки на сердце. При этом одним из ключевых факторов для инициирования процесса

неоангиогенеза является влияние на напряжение сдвига [8]. Помимо влияния на коронарный резерв, УНКП оказывает положительное воздействие на эндотелиальную функцию, жесткость сосудистой стенки, причем, влияние на эти позиции не уступает физической нагрузке [9]. Результатом реализации этих процессов является повышение функционального резерва миокарда и скелетной мускулатуры с улучшением толерантности к нагрузке и снижением ишемического порога, улучшение структурно-функционального состояния сосудистой системы, в т.ч. – микроциркуляторного русла [10]. Достаточно хорошо изучено влияние УНКП у пациентов с ИБС на толерантность к физической нагрузке [11], перфузию миокарда [12] и качество жизни [13], однако периферические сосудистые эффекты, в том числе, связанные с влиянием на эндотелиальную дисфункцию, изучены недостаточно.

Целью данной работы явилось изучение влияния курса УНКП у пациентов с верифицированной ИБС на качество жизни, толерантность к физическим нагрузкам, структурно-функциональные показатели сосудов.

## Материал и методы

Исследование проведено на базе кардиологического отделения Университетской Клинической Больницы №1 (Сеченовский Университет). В нерандомизированное исследование были включены 70 пациентов (от 48 до 74 лет; 50 мужчин и 20 женщин) с верифицированной ИБС (стенокардия напряжения II-III функционального класса [ФК]), получавших оптимальную медикаментозную терапию (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антиагреганты, статины, нитраты), не менявшуюся за время наблюдения.

*Критерии включения пациентов в исследование:* наличие документированной стабильной ИБС - стенокардии напряжения II-III функционального класса (ФК); ХСН II-III ФК (NYHA), в том числе, со сниженной фракцией выброса (ФВ); наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; возраст старше 18 лет; возможность регулярного амбулаторного посещения исследовательского центра на протяжении 35 сеансов курса УНКП, а также контроля изучаемых показателей через 1,5 мес от окончания курса УНКП.

**Критерии невключения пациентов в исследование:** инфаркт миокарда или катетеризация сердца (с целью исключения возможности кровотечения из места пункции) в течение 1 мес до включения в исследование; нарушения ритма, способные повлиять на синхронизацию работы устройства (например, частая экстрасистолия, фибрилляция предсердий); декомпенсация сердечной недостаточности, резистентная к терапии у больных с фракцией выброса левого желудочка менее 30%; выраженная аортальная недостаточность; аневризма грудной или брюшной аорты, требующая оперативного лечения; тромбозы вен и/или тромбозы сосудов нижних конечностей, в т.ч. – в анамнезе; некорректируемая артериальная гипертензия (> 180/110 мм рт.ст.); высокая легочная гипертензия (более 65 мм рт.ст.); лечение антикоагулянтами с протромбиновым временем более 15 сек или МНО > 3; беременность.

**Критерии исключения пациентов из исследования:** отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; развитие во время курса УНКП какого-либо острого состояния, описанного в критериях невключения пациента в исследование.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Пациентам был проведен курс УНКП, включавший 35 одночасовых процедур с давлением компрессии 220-280 мм рт.ст.

Всем пациентам исходно проводилось комплексное обследование, включавшее физикальное обследова-

ние, общий и биохимический анализы крови (тест толерантности к глюкозе, определение показателей липидного спектра, уровня мочевины, креатинина), электрокардиография (ЭКГ), измерение АД на обеих руках, эхокардиография.

Для оценки динамики толерантности к физической нагрузке исходно и через 1,5 мес после окончания курса УНКП проводился тест с 6 минутной ходьбой. Динамика клинического статуса пациентов определялась по шкале оценки клинического состояния (в модификации Мареева В. Ю.). Для определения динамики качества жизни пациентов использовался Миннесотский опросник качества жизни (MLHFQ; Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire).

Помимо этого, для оценки структурно-функционального состояния крупных сосудов и микроциркуляторного русла (МЦР) выполнялась компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа с помощью аппарата «Капилляроскан-1» (ТУ 9442-001-82402834-2008 («Новые энергетические технологии», Россия). Компьютерная видеокапилляроскопия используется для выявления в режиме реального времени функциональных и структурных изменений МЦР на уровне капилляров околоногтевого ложа, кожи пальцев кисти и стопы, в области конъюнктивы и слизистой оболочки губы [14]. Изучались параметры структурного состояния капиллярной сети (плотность капиллярной сети [ПКС] в покое и после пробы с венозной окклюзией), а также функционального со-

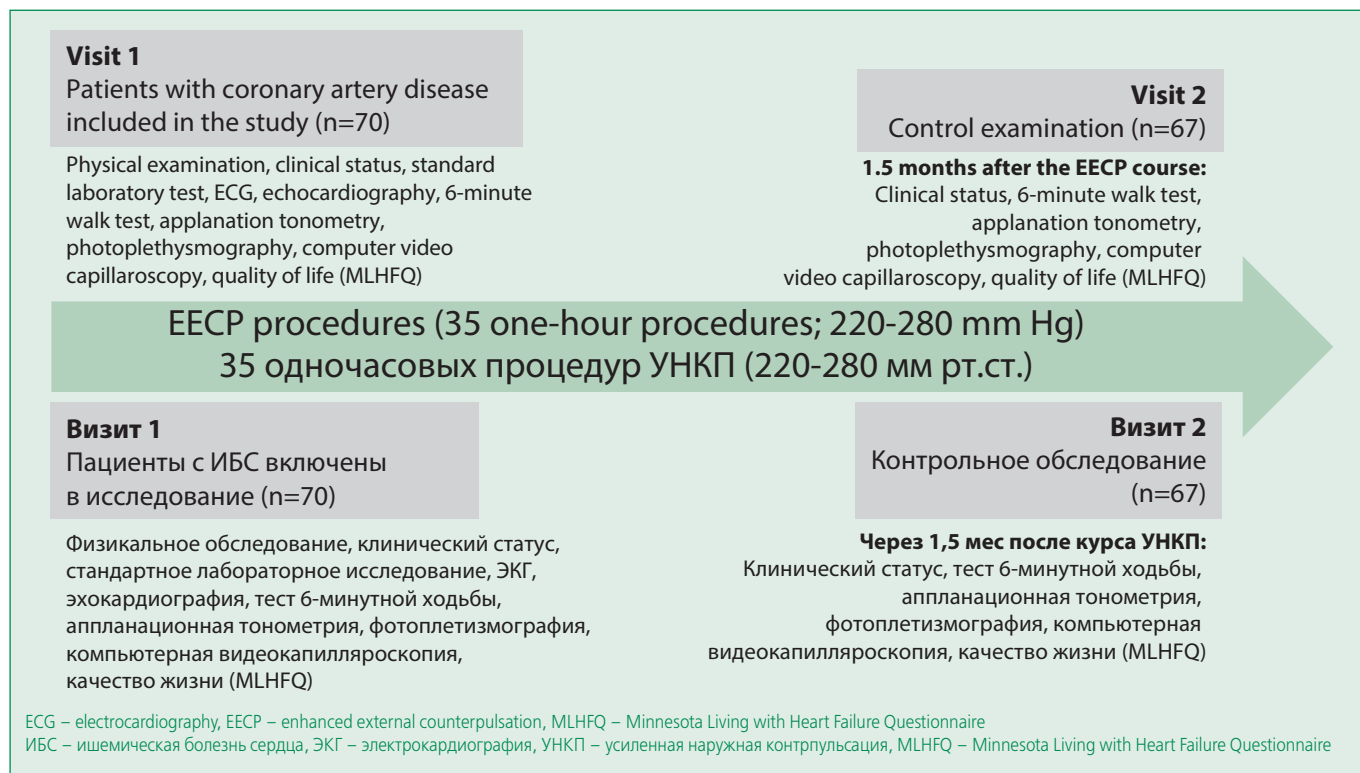


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

стояния капиллярной сети (ПКС после пробы с реактивной гиперемией, процент капиллярного восстановления [ПКВ], процент перфузируемых капилляров [ППК]).

Для изучения структурно-функционального состояния стенки крупных сосудов (аорта, плечевая, лучевая артерии), функционального состояния МЦР (артериолы) применялась фотоплетизмография (ФПГ) [14]. ФПГ (аппарат Ангиоскан-01; Ангиоскан, Россия) основана на регистрации пульсовой волны с помощью оптопары с последующим его контурным анализом. Оценивались параметры ремоделирования стенки крупных сосудов (индекс жесткости) и МЦР (индекс отражения), функции эндотелия (проба с реактивной гиперемией) крупных сосудов (сдвиг фаз) и сосудов МЦР (индекс окклюзии).

Для оценки центрального аортального систолического давления (ЦАСД) и радиального индекса аугментации (RAI) выполнялась аппланационная тонометрия при помощи «А – pulse CASPro» (HealthSTATS, США). Данный метод служит для определения характеристик жесткости сосудистой стенки.

За время исследования выбыло 3 пациента (не смогли прийти на визит 2 человека). В окончательный анализ включены данные 67 пациентов.

**Статистический анализ.** Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Соответствие наблюдаемого распределения количественных величин нормальному закону распределения оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественных показателей использовался t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, при распределении, отличном от нормального, использовался критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде  $M \pm SD$  или Me [25%;75%]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Через 3 мес (через 1,5 мес после окончания курса УНКП) выявлено статистически значимое улучшение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение динамики состояния больных по шкале оценки клинического состояния (ШОКС, снижение баллов функционального класса), улучшение качества жизни согласно опроснику MLHFQ, увеличение сократительной функции левого желудочка (табл. 2).

Результаты аппланационной тонометрии показали статистически незначимое снижение ЦАСД и RAI. По результатам капилляроскопии и фотоплетизмографии отмечено статистически значимое улучшение показателей, отражающих дисфункцию эндотелия как крупных

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients (n=67)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=67)

Параметр	Значение
Возраст, лет	65,7±8,6
Мужчины, n (%)	47 (70,1)
Артериальная гипертензия, n (%)	42 (62,7)
Сахарный диабет, n (%)	15 (22,4)
Курение, n (%)	11 (16,4)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	19 (28,4)
Реваскуляризация в анамнезе, n (%)	56 (83,6)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,3 [22,1;30,1]
Данные представлены в виде $M \pm SD$ или Me [25%;75%], если не указано иное	

Table 2. Change in the studied indicators during the study

Таблица 2. Динамика изучаемых показателей за время исследования

Параметр	Исходно	Через 3 мес
Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, м	212 [189; 273]	308 [251; 336]
Динамика состояния больных по ШОКС, баллы	6,5±1,8	4,4±1,2*
Динамика качества жизни пациентов (MLHFQ), баллы	51,9±6,2	38,6±7,1*
Фракция выброса, %	41,6 [36,6; 47,1]	44,8 [39,5; 50,7]*
КДО ЛЖ, мл	107±17,2	106±19,4
Данные представлены в виде $M \pm SD$ или Me [25%;75%]		
* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением		
ШОКС – шкала оценки клинического состояния, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire		

сосудов, так и МЦР (сдвиг фаз, индекс окклюзии), а также функциональные нарушения капиллярного русла кожи (процент перфузируемых капилляров, ПКС в пробе с реактивной гиперемией) (табл. 3). При этом не отмечено статистически значимой динамики со стороны показателей, отражающих ремоделирование как крупных сосудов, так и МЦР (радиальный индекс аугментации, индекс жесткости, индекс отражения, ПКС покоя; табл. 3).

## Обсуждение

Положительное влияние лечения с применением УНКП у пациентов с ИБС, в том числе, осложненной ХСН, уже неоднократно продемонстрировано в различных работах. Традиционно рассматривалось влияние УНКП на толерантность к физической нагрузке и ассоциированные с ней показатели (время до ишемии, частота эпизодов стенокардии и др.), а также перфузию миокарда и качество жизни пациентов.

Классическим исследованием в этом направлении является многоцентровое проспективное рандомизированное слепое контролируемое исследование

**Table 3. Changes in indicators of the structural and functional state of blood vessels**

**Таблица 3. Динамика показателей структурно-функционального состояния сосудов**

Параметр	Исходно	Через 3 мес
ЦАСД, мм рт.ст.	131±15,8	129±14,8
Радиальный индекс аугментации, %	97,2±25,1	96±21,6
Сдвиг фаз, м/с	5,6 [2,4;7,2]	6,8 [3,3;8]*
Индекс окклюзии	1,5 [1,2;1,7]	1,66 [1,3;1,9]*
Индекс жесткости, м/с	8,9±1,5	8,8±1,6
Индекс отражения, %	38,9±11,3	38,3±11,6
Процент перфузируемых капилляров, %	88,9 [76;91,3]	91,2 [86;94]*
ПКС (покой), n	44±12,2	44,6±11,5
ПКС (венозная окклюзия), n	53±15	56,4±14,2
ПКС (реактивная гиперемия), n	45±14	57±16*
Данные представлены в виде M±SD или Me [25%;75%]		
*p<0,05 по сравнению с исходным значением		
ЦАСД – центральное аортальное систолическое давление, ПКС – плотность капиллярной сети		

MUST-ЕЕСР с участием 139 амбулаторных пациентов со стабильной стенокардией. Пациенты, получавшие процедуры УНКП, по сравнению с группой неактивной контрпульсации имели статистически значимое увеличение времени до появления депрессии сегмента ST и уменьшение частоты эпизодов стенокардии [11].

O. May с соавт. продемонстрировали статистически значимое снижение частоты приступов стенокардии (с 2,7 до 0,9 в сут;  $p<0,005$ ), а также снижение тяжести стенокардии, как минимум, на 1 функциональный класс (Canadian Cardiovascular Society) у 82% пациентов сразу после курса и у 79% – через 3 мес ( $p<0,0002$ ). Помимо этого, отмечено и улучшение качества жизни этих пациентов (по опросникам SF-36 и QoL) [15].

Положительное влияние УНКП на толерантность к нагрузке, перфузию миокарда и качество жизни пациентов с рефрактерной стенокардией продемонстрировано и в работах Ю.Н. Беленкова и соавт. [16,17], поэтому выявленное нами положительное влияние УНКП на толерантность к нагрузке (увеличение на 45%), систолическую функцию ЛЖ (увеличение на 7,6%), а также качество жизни пациентов (улучшение на 18%) вполне соотносится с работами других авторов.

Однако основной целью нашей работы было изучить сосудистые эффекты УНКП, что потенциально способно расширить возможности применения данного метода у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также при состояниях, сопровождающихся редуцией кровотока/сосудистого русла в различных органах. Обусловлено это схожими периферическими сосудистыми эффектами УНКП во всех органах и тканях [4].

После курса УНКП у пациентов с ИБС нами отмечено статистически значимое улучшение показателей, отражающих дисфункцию эндотелия крупных сосудов (увеличение сдвига фаз с 5,6 [2,4; 7,2] до 6,8 [3,3; 8];  $p<0,05$ ) и МЦР (увеличение индекса окклюзии с 1,5 [1,2; 1,7] до 1,66 [1,3; 1,9];  $p<0,05$ ). Также выявлено уменьшение функциональных нарушений капиллярного русла кожи (увеличение процента перфузируемых капилляров с 88,9 [76; 91,3] до 91,2 [86;94],  $p<0,05$  и ПСК в пробе с реактивной гиперемией; табл. 3). При этом через 3 мес не отмечено статистически значимого улучшения показателей, отражающих структурное ремоделирование крупных сосудов и МЦР.

J.S. Martin с соавт. продемонстрировали у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе улучшение состояния периферических сосудов на фоне УНКП (35 одночасовых сеансов) в виде увеличения на 30% NOx плазмы, концентрации эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) на 75%. Помимо этого, авторами выявлено увеличение ПКС оцененной при биопсии скелетной мышцы [18]. В другой работе D.T. Beck с соавт. при изучении влияния УНКП на функцию эндотелия после курса УНКП (35 часовых сеансов) отметили улучшение у пациентов с ИБС поток-зависимой вазодилатации в плечевой и бедренной артериях (увеличение на 53-70%), а также повышение плазменного уровня NOx (на 28-55%) и простаглицлина (на 50-70%). Это подтверждает способность УНКП улучшать функцию периферических сосудов у пациентов с ИБС [19]. J.C. Avery с соавт. в ходе рандомизированного контролируемого исследования продемонстрировали, что УНКП у пациентов с ИБС не только увеличивает коронарную перфузию и улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию в периферических артериях мышечного типа, но и увеличивает пиковый кровоток с улучшением эндотелий-зависимой вазодилатации в резистивных артериях [20]. Д.Б. Кульчицкая с соавт. изучали влияние наружной контрпульсации на эндотелиальную функцию и состояние МЦР у пациентов после реваскуляризации миокарда с ХСН II-III ФК (n=60). После курса наружной контрпульсации (35 одночасовых процедур) отмечено улучшение микроциркуляции в виде нормализации миогенного и нейрогенного тонуса артериол, усиления осцилляций эндотелиального диапазона, выявленное при помощи лазерной доплеровской флоуметрии [21].

Наличие вышеуказанных сосудистых эффектов УНКП позволяет расширить спектр изучения и применения данного метода не только у пациентов с ИБС, но и с другими состояниями, сопровождающимися нарушением регуляции сосудистого тонуса (гипертоническая болезнь) или редуцией кровотока/сосудистого русла (заболевания периферических артерий,

сахарный диабет, системная склеродермия и др.), а также с профилактической целью.

Ограничения исследования: при интерпретации полученных результатов необходимо учитывать особенности дизайна исследования (нерандомизированное, неконтролируемое).

## Заключение

Применение УНКП в лечении пациентов со стабильной ИБС в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии привело не только к увеличению толерантности к нагрузке и улучшению качества жизни, но и сопровождалось улучшением функционального состояния крупных сосудов и микроциркуляторного

русла (улучшение функции эндотелия). Оценка влияния УНКП на структурные показатели сосудистой системы требует проведения исследований на более длительном промежутке времени. Положительное влияние УНКП на структурно-функциональное состояние сосудистого русла способно существенно расширить возможности ее применения в клинической практике.

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

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. DOI:10.1161/CIR.0000000000000659.
2. Fihn S.D., Blankenship J.C., Alexander K.P., et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2014;130(19):1749-67. DOI:10.1161/CIR.0000000000000095.
3. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. Clinical recommendations of OSSN - RKO - RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSF). Diagnostics, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(56):8-164 (In Russ.) [Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(56):8-164]. DOI:10.18087/cardio.2475.
4. Mamiyeva Z.A., Lishuta A.S., Belenkov Yu.N., et al. Possibilities of using enhanced external counterpulsation in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017; 13 (2): 238-47 (In Russ.) [Мамиева З.А., Лишута А.С., Беленков Ю.Н., и др. Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):238-47]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-238-247.
5. McKenna C., McDaid C., Suekarran S., et al. Enhanced external counterpulsation for the treatment of stable angina and heart failure: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2009;13:1-90. DOI:10.3310/hta13240.
6. Michaels A.D., Accad M., Ports T.A., et al. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. *Circulation*. 2002;106:1237-42. DOI:10.1161/01.cir.0000028336.95629.b0.
7. Cai D., Wu R., Shao Y. Experimental study of the effect of external counterpulsation on blood circulation in the lower extremities. *Clin Invest Med*. 2000;23:239-47.
8. Kersten J.R., Pagel P.S., Chilian W.M., Wartler D.C. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia. *Cardiovasc Res*. 1999;43:44-57. DOI:10.1016/S0008-6363(99)00077-2.
9. Luo C., Liu D., Wu G. Effect of enhanced external counterpulsation on coronary slow flow and its relation with endothelial function and inflammation: a mid-term follow-up study. *Cardiology*. 2012;122(4):260-8. DOI:10.1159/000339876.
10. Kern M.J., Aguirre F.V., Tatineni S., et al. Enhanced coronary blood flow velocity during intraaortic balloon counterpulsation in critically ill patients. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:359-68. DOI:10.1016/0735-1097(93)90676-r.
11. Arora R.R., Chou T.M., Jain D., et al. The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP): Effect of EECP on Exercise-Induced Myocardial Ischemia and Anginal Episodes. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1833-40. DOI:10.1016/S0735-1097(99)00140-0.
12. Stys T.P., Lawson W.E., Hui J.C.K., et al. Effects of enhanced external counterpulsation on stress radionuclide coronary perfusion and exercise capacity in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002;89:822-4. DOI:10.1016/S0002-9149(02)02191-4.
13. Wu E., Mårtensson J., Broström A. Enhanced external counterpulsation in patients with refractory angina pectoris: a pilot study with six months follow-up regarding physical capacity and health-related quality of life. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2013;12:437-45. DOI:10.1177/1474515112468067.
14. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Danilogorskaya Yu.A., Shchendrygina A.A. Structural and functional changes in the microvasculature at the capillary level in patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure), which can be observed during computer video capillaroscopy. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2012;2:49-55 (In Russ.) [Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А., Щендрыгина А.А. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров, у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ходе компьютерной видеокапилляроскопии. *Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия*. 2012;2:49-55].
15. May O., Lynggaard V., Mortensen J.C.A., Malczynski J. Enhanced External Counterpulsation – Effect on Angina Pectoris, QoL and Exercise Capacity After 1 Year. *Scand Cardiovasc J*. 2015;49(1):1-6. DOI:10.3109/14017431.2014.994028.
16. Gabrusenko S.A., Malakhov V.V., Sergienko I.V., et al. The first experience in Russia of the therapeutic method of external counterpulsation in patients with ischemic heart disease. *Ter Arkhiv*. 2006;78(9):27-33 (In Russ.) [Габрусенко С.А., Малахов В.В., Сергиенко И.В., и др. Первый опыт применения в России лечебного метода наружной контрпульсации у больных ишемической болезнью сердца. *Терапевтический Архив*. 2006;78(9):27-33].
17. Sergienko I.V., Gabrusenko S.A., Malakhov V.V., et al. The effect of external counterpulsation on the perfusion of the left ventricular myocardium in patients with coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(7):85-90 (In Russ.) [Сергиенко И.В., Габрусенко С.А., Малахов В.В., и др. Влияние наружной контрпульсации на перфузию миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2008;7(7):85-90].
18. Martin J.S., Beck D.T., Aranda J.M. Jr, Braith R.W. Enhanced External Counterpulsation Improves Peripheral Artery Function and Glucose Tolerance in Subjects With Abnormal Glucose Tolerance. *J Appl Physiol* (1985). 2012;112(5):868-76. DOI:10.1152/jappphysiol.01336.2011.
19. Beck D.T., Martin J.S., Casey D.P., et al. Enhanced External Counterpulsation Improves Endothelial Function and Exercise Capacity in Patients With Ischaemic Left Ventricular Dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41(9):628-36. DOI:10.1111/1440-1681.12263.
20. Avery J.C., Beck D.T., Casey D.P., et al. Enhanced External Counterpulsation Improves Peripheral Resistance Artery Blood Flow in Patients With Coronary Artery Disease. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(3):405-8. DOI:10.1139/apnm-2013-0309.
21. Kulchitskaya D.B., Shovkun T.V., Yarnykh E.V., et al. Effect of external counterpulsation on the state of microcirculation in patients with ischemic heart disease complicated by the development of chronic heart failure after surgical and endovascular myocardial revascularization. *Questions of Balneology, Physiotherapy and Therapeutic Physical Culture*. 2019;96(5):5-10 (In Russ.) [Кульчицкая Д.Б., Шовкун Т.В., Ярных Е.В., и др. Влияние наружной контрпульсации на состояние микроциркуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности, после хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. *Вопросы Курортологии, Физиотерапии и Лечебной Физической Культуры*. 2019;96(5):5-10]. DOI:10.17116/kurort2019960515.

### About the Authors:

**Kirill S. Karaganov** – Postgraduate Student, Chair of Hospital Therapy №1, I.M. Sechenov University

**Alexey S. Lishuta** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, I.M. Sechenov University

**Yuri N. Belenkov** – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

### Сведения об авторах:

**Караганов Кирилл Сергеевич** – аспирант, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

**Лишута Алексей Сергеевич** – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

**Беленков Юрий Никитич** – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет



# Эпикардальная жировая ткань как новая цель терапевтических вмешательств

Марк Андреевич Дружилов\*, Татьяна Юрьевна Кузнецова

Петрозаводский государственный университет. Россия, 195035, Петрозаводск, просп. Ленина, 33

В настоящее время имеются убедительные доказательства взаимосвязи эпикардальной жировой ткани с наличием и тяжестью течения различных вариантов ишемической болезни сердца, развитием гипертрофии, нарушением диастолической и систолической функции левого желудочка, увеличением, фиброзом и электрофизиологическим ремоделированием предсердий, возникновением и тяжестью наджелудочковых нарушений ритма сердца. Также получено немало доказательств влияния как немедикаментозных методов, так и лекарственных препаратов на выраженность и функциональную активность эпикардальной жировой ткани, которая может рассматриваться как потенциально модифицируемый фактор сердечно-сосудистого риска, цель различных терапевтических вмешательств и критерий их эффективности. Уникальные ее характеристики предполагают целесообразность фармакологических стратегий, направленных на регуляцию экспрессии генов, кодирующих секрецию адипоцитокинов и функцию адипоцитов, а динамическая оценка показателей выраженности эпикардального жира на фоне терапии может стать инструментом оценки ее эффективности при различных сердечно-сосудистых заболеваниях.

**Ключевые слова:** эпикардальная жировая ткань, толщина эпикардального жира, сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистые заболевания.

**Для цитирования:** Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Эпикардальная жировая ткань как новая цель терапевтических вмешательств. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):585-589. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-15

## Epicardial Adipose Tissue as a New Target of Therapeutic Interventions

Mark A. Druzhilov\*, Tatyana Y. Kuznetsova

Petrozavodsk State University, Lenina ul. 33, Petrozavodsk, 185035 Russia

There is evidence of a correlation between epicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary heart disease, the development of hypertrophy, impaired diastolic and systolic function of the left ventricle, enlargement, fibrosis and electrophysiological remodeling of the atria, the occurrence and severity of supraventricular arrhythmias. There is also a lot of evidence of the influence of both non-drug methods and drugs on the severity and functional activity of epicardial adipose tissue, which can be considered as a potentially modifiable factor of cardiovascular risk, the various therapeutic interventions target and a criterion for their effectiveness. Its unique characteristics suggest the advisability of pharmacological strategies aimed at regulating the expression of genes encoding the secretion of adipocytokines and adipocyte function, and a dynamic assessment of the severity of epicardial fat during therapy can be a tool to evaluate its effectiveness in various cardiovascular diseases.

**Keywords:** epicardial adipose tissue, epicardial fat thickness, cardiovascular risk, cardiovascular diseases.

**For citation:** Druzhilov M.A., Kuznetsova T.Y. Epicardial Adipose Tissue as a New Target of Therapeutic Interventions. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):585-589. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-15

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): drmark1982@mail.ru

## Введение

В настоящее время в рамках изучения патофизиологических механизмов связи ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) максимальный интерес концентрируется вокруг концепции «синдрома висцерального ожирения», отводящей ведущее этиопатогенетическое значение процессам ремоделирования, воспаления и дисфункции висцеральной жировой ткани (ВЖТ). Последние сопровождаются нарушением транскриптома, протеома и секретома адипоцитов в сторону гиперсекреции провоспалительных, проатерогенных и протромбогенных адипоцитокинов [1].

Подтвержденная результатами многочисленных исследований основополагающая роль ВЖТ в развитии кардиометаболических нарушений стала основанием для активного изучения эктопических висцеральных

жировых депо, первоначально – в качестве критериев висцерального ожирения в целом, в последующем – в качестве самостоятельных факторов сердечно-сосудистого риска [2].

Наибольшее количество проведенных эпидемиологических, клинических и экспериментальных работ посвящено эктопическому висцеральному жировому депо сердца – эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), отличающейся уникальными анатомо-функциональными характеристиками. Получены убедительные доказательства ее взаимосвязи с наличием и тяжестью течения различных вариантов ишемической болезни сердца, развитием гипертрофии, нарушением диастолической и систолической функции левого желудочка, увеличением, фиброзом и электрофизиологическим ремоделированием предсердий, возникновением и тяжестью наджелудочковых нарушений ритма сердца [3-6].

Несмотря на то, что точная роль ЭЖТ в физиологии и патофизиологии сердца все еще до конца не уста-

Received/Поступила: 03.11.2019

Accepted/Принята в печать: 18.11.2019

новлена, сегодня есть все основания полагать ее одним из факторов сердечно-сосудистого риска и модулятором механизмов, лежащих в основе развития кардиальной патологии [7]. В соответствии с этим наиболее перспективными становятся клинические и эпидемиологические исследования, анализирующие различные показатели выраженности ЭЖТ в качестве предикторов сердечно-сосудистых осложнений и смерти как у лиц с ССЗ, так и в общей популяции [2].

Кроме того, наряду с классическими представлениями рассматривается концепция «обратного влияния» со стороны миокарда и коронарных артерий на структурно-функциональные свойства ЭЖТ посредством модуляции экспрессии генов, определяющих процессы адипогенеза, дифференцировки адипоцитов и их функциональную активность, предполагающая развитие ее дисфункции как следствие болезней-ассоциированных механизмов [7,8].

Анализируя вышеизложенное, ЭЖТ можно рассматривать как значимую терапевтическую цель при разработке профилактических мероприятий [5,9]. К настоящему времени получено немало доказательств влияния как немедикаментозных методов, так и лекарственных препаратов на выраженность и функциональную активность эпикардального жира. Обзору данных о них, а также оценке их клинического значения посвящена настоящая статья.

### **Немедикаментозные методы влияния на эпикардальную жировую ткань**

В нескольких более ранних исследованиях степень редукции ЭЖТ, определяемая с помощью эхокардиографической толщины эпикардального жира (ТЭЖ), являлась маркером изменения выраженности висцерального ожирения в целом на фоне немедикаментозных мероприятий по коррекции веса.

Так, было показано значительное и быстрое уменьшение показателя на фоне снижения суточной калорийности рациона в течение шести месяцев у пациентов с морбидным ожирением – с  $12,3 \pm 1,8$  мм до  $8,3 \pm 1$  мм,  $-32\%$  ( $p < 0,001$ ), причем процент регрессии ТЭЖ превышал аналогичный для индекса массы тела (ИМТ) ( $-19\%$ ) и окружности талии ( $-23\%$ ) [10].

М. Kim с соавт. продемонстрировали влияние аэробных физических тренировок в течение 12-ти нед (60 мин/д, 3 дня/нед) на величину ТЭЖ у мужчин с ожирением ( $n=24$ , ИМТ  $30,7 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup>): с  $8,11 \pm 1,64$  мм до  $7,39 \pm 1,54$  мм ( $p < 0,001$ ). Процент регрессии ЭЖТ ( $-8,61\%$ ) также был значительно выше по сравнению с ИМТ ( $-4,3\%$ ) и коррелировал с аналогичным для абдоминальной ВЖТ по данным компьютерной томографии (коэффициент корреляции  $0,525$ ;  $p=0,008$ ) [11].

Имеются данные о редукции и восстановлении физиологических функций ЭЖТ на фоне бариатрических вмешательств. В. Gaborit с соавт. изучали влияние оперативного лечения морбидного ожирения ( $n=23$ ) на выраженность абдоминального и эпикардального висцерального ожирения, длительность наблюдения составила 6 мес. Уменьшение объема ЭЖТ по данным магнитно-резонансной томографии составило  $-27 \pm 11\%$  (с  $137 \pm 37$  мл до  $98 \pm 25$  мл,  $p < 0,0001$ ), площади абдоминальной ВЖТ по данным компьютерной томографии –  $-40 \pm 19\%$  (с  $190 \pm 83$  см<sup>2</sup> до  $107 \pm 44$  см<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ) [12]. С. Altin с соавт. продемонстрировали снижение эхокардиографической ТЭЖ через 6 мес после лапароскопической продольной резекции желудка ( $n=105$ ): с  $8,68 \pm 1,95$  мм до  $7,41 \pm 1,87$  мм ( $p < 0,001$ ), что коррелировало с уменьшением ИМТ ( $r=0,431$ ,  $p < 0,001$ ) [13].

### **Фармакологические препараты, влияющие на эпикардальную жировую ткань**

Подавляющее большинство исследований, посвященных оценке влияния на выраженность и функциональную активность ЭЖТ, было проведено с сахароснижающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа [14].

В отношении метформина доступны только результаты сравнительных исследований с комбинированной терапией, в частности, с ситаглиптином и лираглутидом, в которых монотерапия метформином не продемонстрировала значимого влияния на ТЭЖ [15,16].

Пиоглитазон, как было показано в исследовании Н. Sacks с соавт., может оказывать влияние на адипоциты эпикардального жира, снижая секрецию ими провоспалительных адипоцитокинов [17].

Единственным препаратом из группы ингибиторов дипептидилпептидазы четвертого типа, изучавшимся в отношении воздействия на ЭЖТ, является ситаглиптин. Так, М. Lima-Martínez с соавт. в исследовании ( $n=26$ , средний возраст  $43,8 \pm 9,0$  лет, пациенты с СД 2 типа на фоне терапии метформином, не достигнувшие целевых значений гликированного гемоглобина, длительность терапии 24 нед комбинацией ситаглиптина с метформином в дозе 100/2000 мг/сут) продемонстрировали снижение эхокардиографической ТЭЖ на  $15\%$  (с  $9,98 \pm 2,63$  мм до  $8,1 \pm 2,11$  мм,  $p=0,001$ ). При этом процент редукции ЭЖТ был сопоставим с большим по сравнению с аналогичным для ИМТ ( $7\%$ ,  $p=0,001$ ) [15].

В отношении препаратов из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида первого типа по влиянию на эпикардальный жир известны результаты исследований с лираглутидом и экзенатидом.

В своей работе G. Iacobellis с соавт. (n=95, пациенты с СД 2 типа и ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>) показали уменьшение эхокардиографической ТЭЖ через 3 и 6 мес терапии комбинацией лираглутида с метформином на 29% и 36%, соответственно (с  $9,6 \pm 2,0$  мм до  $6,8 \pm 1,5$  мм и  $6,2 \pm 1,5$  мм,  $p < 0,001$ ) [16]. A. Dutour с соавт. изучали влияние терапии экзенатидом не только на ЭЖТ, но и на процентное содержание жира в миокарде, печени и поджелудочной железе, используя методы магнитно-резонансной томографии и спектроскопии (n=44, пациенты с СД 2 типа и ожирением, ИМТ  $36,1 \pm 1,1$  кг/м<sup>2</sup>, длительность наблюдения 26 нед). Процент снижения объема ЭЖТ и содержания жира в печени составили  $-8,8 \pm 2,1\%$  и  $-23,8 \pm 9,5\%$ , соответственно, по сравнению с аналогичными показателями в группе альтернативной терапии  $-1,2 \pm 1,6\%$  и  $+12,5 \pm 9,6\%$ ; ( $p=0,003$  и  $p=0,007$ , соответственно). В отношении других показателей статистически значимых различий получено не было [18].

Максимальный же интерес к данной проблеме в последнее время связан с детальным анализом свойств препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа или глифлозинов. На фоне результатов крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, показавших снижение риска развития ССЗ, сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с СД 2 типа [19-21], появляются результаты небольших «пилотных» работ, посвященных редукции эпикардального висцерального ожирения.

Так, R. Vouchi с соавт. (n=19, пациенты с СД 2 типа, возраст  $55 \pm 12$  лет, длительность терапии люзеоглифлозином в дозе 2,5-5,0 мг/сут 24 нед) продемонстрировали снижение объема ЭЖТ, верифицируемого методом магнитно-резонансной томографии, с  $117$  (96-136) см<sup>3</sup> до  $111$  (88-134) см<sup>3</sup>,  $p=0,048$  [22]. Аналогичные результаты были показаны в работе T. Fukuda с соавт. (n=9, пациенты с СД 2 типа и висцеральным абдоминальным ожирением (площадь абдоминальной ВЖТ  $> 100$  см<sup>2</sup>), терапия ипраглифлозином в дозе 50 мг/сут в течение 12-ти нед). Отмечено снижение объема ЭЖТ с  $102$  (79-126) см<sup>3</sup> до  $89$  (66-109) см<sup>3</sup>,  $p=0,008$  [23]. В исследовании T. Sato с соавт. снижение объема ЭЖТ на фоне терапии дапаглифлозином в течение 6-ти мес (n=20, пациенты с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца, возраст  $67,2 \pm 5,4$  лет) составило  $-16,4 \pm 8,3$  см<sup>3</sup> против  $4,7 \pm 8,8$  см<sup>3</sup> в группе контроля ( $p=0,01$ ) [24]. S. Yagi с соавт. изучая влияние терапии канаглифлозином в дозе 100 мг/сут в течение 6-ти мес (n=13, пациенты с СД 2 типа) на величину эхокардиографической ТЭЖ, получили достоверное снижение показателя с  $9,3 \pm 2,5$  мм до  $7,3 \pm 2,0$  мм ( $p < 0,001$ ) [25].

Интересным с точки зрения возможности изменения функциональной активности ЭЖТ представляется ис-

следование E. Díaz-Rodríguez с соавт., выполненное у пациентов, подвергавшихся кардиохирургическим вмешательствам. Было показано, что адипоциты эпикардального жира экспрессируют натрий-глюкозный ко-транспортер второго типа, и его экспрессия, а также скорость захвата адипоцитами глюкозы увеличиваются на фоне терапии дапаглифлозином одновременно со снижением уровней секреции провоспалительных адипоцитокинов [26].

Вышеперечисленные результаты исследований демонстрируют способность различных глифлозинов оказывать влияние на количество и качественное состояние ЭЖТ, что позволяет говорить о «класс-эффекте» данной группы препаратов.

Воздействие на ЭЖТ было отмечено и для статинов. Так, статин-ассоциированная редукция эпикардального жира была продемонстрирована у пациентов с ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий и дислипидемией. J. Park с соавт. в исследовании с участием пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству (n=145, возраст  $63,5 \pm 9,5$  лет), показали, что терапия аторвастатином в дозе 20 мг/сут по сравнению с комбинацией симвастатина и эзетимиба в дозе 10/10 мг/сут приводила к снижению ТЭЖ на 10% и 5,2%, соответственно (на  $0,47 \pm 0,65$  мм в группе аторвастатина и на  $0,12 \pm 0,52$  мм в группе комбинированной терапии,  $p=0,001$ ) при сопоставимом снижении уровней липидного спектра крови [27]. Аналогичные результаты были получены F. Soucek с соавт. В сравнении с плацебо терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут в течение 3-х мес у пациентов с фибрилляцией предсердий (n=38, средний возраст  $56 \pm 11$  лет) сопровождалась уменьшением объема ЭЖТ по данным компьютерной томографии на 5,9% (с  $92,3$  [62,0-133,3] см<sup>3</sup> до  $86,9$  [64,1-124,8] см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ) [28]. В исследовании N. Alexopoulos с соавт. терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут в течение 12-ти мес у женщин с дислипидемией в постменопаузе (n=194) приводила к редукции объема ЭЖТ на 3,38%, в то время как терапия правастатином в дозе 40 мг/сут (n=226) не оказывала значимого эффекта ( $-0,83\%$ ),  $p=0,025$ . При этом не было выявлено корреляции между выраженностью снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и снижением объема эпикардального жира [29].

Parisi V. с соавт. в работе с участием пациентов с аортальным стенозом, подвергающихся кардиохирургическому вмешательству (n=193, средний возраст  $72,2 \pm 10,5$  лет, 43% мужчины) показали, что терапия аторвастатином ассоциирована с меньшей величиной ТЭЖ. Для анализа взаимосвязи терапии статином и уровнями воспалительных реакций в ЭЖТ выполнялась биопсия эпикардального жира с последующей оцен-

кой в биоптатах уровней содержания цитокинов и факторов роста, в части исследования invitro изучалась модуляция аторвастатином секрета адипоцитов ЭЖТ. Авторы исследования показали, что редукция ЭЖТ на фоне терапии аторвастатином сопровождается уменьшением экспрессии и секреции провоспалительных адипоцитокинов, а аторвастатин invitro оказывал прямой противовоспалительный эффект на ЭЖТ [30].

Исходя из результатов данного исследования, представляется интересным факт, что аторвастатин снижал секрецию провоспалительных адипокинов адипоцитами ЭЖТ, но не адипоцитами подкожно-жировой клетчатки. И хотя это может быть связано с более меньшими размерами адипоцитов эпикардального жира и его лучшим кровоснабжением, что позволяло препарату лучше проникать в ВЖТ сердца, логичным объяснением служит гипотеза о более выраженном противовоспалительном эффекте аторвастатина в той жировой ткани, в которой максимально активны процессы воспаления [31].

### **Клиническое значение воздействия на эпикардальную жировую ткань**

В статьях, опубликованных нами ранее, мы обсуждали значение для клинической практики верификации ЭЖТ и диагностики эпикардального ожирения, в первую очередь, на основании эхокардиографического определения ТЭЖ, учитывая простоту и доступность данной методики для практического здравоохранения [1,2]. Обоснованием для рекомендаций по визуализации данного эктопического висцерального жирового депо стали, главным образом, результаты проспективных исследований, показавших ассоциацию показателей выраженности ЭЖТ с риском развития ССЗ, сердечно-сосудистых осложнений и смерти [32].

В этой связи следует отметить, что к настоящему времени пока еще отсутствуют результаты клинических исследований, в том числе, рандомизированных, предоставляющих нам прямые доказательства снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти при целенаправленном влиянии на ЭЖТ и редукции эпикардального ожирения.

Вместе с тем путем сопоставления данных по улучшению кардиоваскулярного прогноза, полученных в ходе широкомасштабных исследований с препаратами группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера второго типа [19-21], агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида первого типа [33], статинами [34], и результатов небольших по объему выборки экспериментальных и клинических работ, приведенных выше, можно сделать вывод о вкладе воздействия на ЭЖТ и ее фенотип в достижение первичных и вторичных конечных точек.

Наиболее важным результатом является доказательство экспрессии адипоцитами эпикардального жира мишеней для действия лекарственных препаратов, в частности, рецепторов глюкагоноподобного пептида первого типа и натрий-глюкозного ко-транспортера второго типа [26,35], что подтверждает возможность фармакологического управления функциональной активностью ЭЖТ.

Сегодня, в век пандемии ожирения, метаболических нарушений и СД 2 типа формируется парадигма о главенствующей роли дисфункциональной ВЖТ соответствующих локализаций в этиопатогенезе различных хронических неинфекционных заболеваний, в том числе – хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [36]. Учитывая все еще крайне скромные достижения в терапии данного заболевания путем коррекции нейрогуморального дисбаланса [37], модификация транскриптома и секрета адипоцитов ЭЖТ, влияние на процессы их «коричневения» и обратной трансдифференцировки могут открыть новые терапевтические возможности [9,38,39].

Несомненно, для этого требуется проведение дополнительных исследований, позволивших бы установить весь комплекс факторов, регулирующих секретом адипоцитов ЭЖТ и баланс про- и противовоспалительных адипоцитокинов. Необходимо понимание механизмов влияния на фенотип ЭЖТ со стороны миокарда и коронарных артерий в физиологических условиях и при различных ССЗ, принимая во внимание наличие двух сигнальных путей взаимодействия. И, наконец, должно быть четкое сопоставление количественных критериев оценки выраженности эпикардального жира и качественных характеристик ВЖТ сердца [7].

Вместе с тем, учитывая имеющиеся доказательства взаимосвязи между выраженностью ЭЖТ и ее патологической функциональной активностью, целесообразно проведение исследований, в которых тот или иной показатель выраженности эпикардального ожирения будет служить суррогатным маркером дисадипокинемии и воспаления, и по влиянию на который различными препаратами и немедикаментозными методами можно будет сделать вывод о способности влиять на качественные характеристики ВЖТ сердца.

### **Заключение**

ЭЖТ в настоящее время может рассматриваться как потенциально модифицируемый фактор сердечно-сосудистого риска, цель различных терапевтических вмешательств и критерий их эффективности. Уникальные ее характеристики предполагают целесообразность фармакологических стратегий, направленных на регуляцию экспрессии генов, кодирующих секрецию

адипоцитокинов и функцию адипоцитов ЭЖТ, а динамическая оценка показателей выраженности эпикардального жира на фоне терапии может стать инструментом оценки ее эффективности при различных ССЗ [40].

## References / Литература

- Chumakova G.A., Kuznetsova T.Y., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russ J Cardiol.* 2018;5:7-14 (In Russ.) [Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский Кардиологический Журнал.* 2018;5:7-14]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
- Kuznetsova T.Y., Chumakova G.A., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russ J Cardiol.* 2017;4:81-7 (In Russ.) [Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский Кардиологический Журнал.* 2017;4:81-7]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
- Iacobellis G., Bianco A. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2011;22(11):450-7. DOI:10.1016/j.tem.2011.07.003.
- Salazar J., Luzardo E., Mejias J. et al. Epicardial Fat: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications. *Cardiol Res Pract.* 2016;1291537. DOI:10.1155/2016/1291537.
- Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2360-72. DOI:10.1016/j.jacc.2018.03.509.
- Druzhilov M.A., Kuznetsova T.Y. Obesity associated atrial fibrillation: epicardial fat tissue in etiopathogenesis. *Russ J Cardiol.* 2017;7:178-84. (In Russ.) [Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии. *Российский Кардиологический Журнал.* 2017;7:178-84]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-7-178-184.
- Antonopoulos A., Antoniadis C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *J Physiol.* 2017;595(12):3907-17. DOI:10.1113/JP273049.
- Antonopoulos A., Margaritis M., Verheule S., et al. Mutual regulation of epicardial adipose tissue and myocardial redox state by PPAR- $\gamma$ /adiponectin signalling. *Circ Res.* 2016;118(5):842-55. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.307856.
- González N., Moreno-Villegas Z., González-Bris A., et al. Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):44. DOI:10.1186/s12933-017-0528-4.
- Iacobellis G., Singh N., Wharton S., Sharma A. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity.* 2008;16(7):1693-7. DOI:10.1038/oby.2008.251.
- Kim M., Tomita T., Kim M., et al. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J Appl Physiol.* 2009;106(1):5-11. DOI:10.1152/jappphysiol.90756.2008.
- Gaborit B., Jacquier A., Kober F., et al. Effects of bariatric surgery on cardiac ectopic fat: lesser decrease in epicardial fat compared to visceral fat loss and no change in myocardial triglyceride content. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1381-9. DOI:10.1016/j.jacc.2012.06.016.
- Altin C., Erol V., Aydin E., et al. Impact of weight loss on epicardial fat and carotid intima media thickness after laparoscopic sleeve gastrectomy: A prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28(5):501-9. DOI:10.1016/j.numecd.2018.02.001.
- Xourgia E., Papazafiropoulou A., Melidonis A. Effects of antidiabetic drugs on epicardial fat. *World J Diabetes.* 2018;9(9):141-8. DOI:10.4239/wjcd.v9.i9.141.
- Lima-Martinez M., Paoli M., Rodney M., et al. Effect of sitagliptin on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity: a pilot study. *Endocrine.* 2016;51:448-55. DOI:10.1007/s12020-015-0710-y.
- Iacobellis G., Mohseni M., Bianco S., Banga P. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(2):311-6. DOI:10.1002/oby.21718.
- Sacks H., Fain J., Cheema P., et al. Inflammatory Genes in Epicardial Fat Contiguous With Coronary Atherosclerosis in the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:730-3. DOI:10.2337/dc10-2083.
- Dutour A., Abdesselam I., Ancel P., et al. Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(9):882-91. DOI:10.1111/dom.12680.
- Zinman B., Wanner C., Lachin J., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in

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

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

- Type 2 Diabetes for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720.
- Neal B., Perkovic V., Mahaffey K., et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57. DOI:10.1056/NEJMoa1611925.
- Wiviott S., Raz I., Bonaca M., et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57. DOI:10.1056/NEJMoa1812389.
- Bouchi R., Terashima M., Sasahara Y., et al. Luseogliflozin reduces epicardial fat accumulation in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:32. DOI:10.1186/s12933-017-0516-8.
- Fukuda T., Bouchi R., Terashima M., et al. Ipragliflozin Reduces Epicardial Fat Accumulation in Non-Obese Type 2 Diabetic Patients with Visceral Obesity: A Pilot Study. *Diabetes Ther.* 2017;8:851-61. DOI:10.1007/s13300-017-0279-y.
- Sato T., Aizawa Y., Yuasa S., et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):6. DOI:10.1186/s12933-017-0658-8.
- Yagi S., Hirata Y., Ise T., et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:78. DOI:10.1186/s13098-017-0275-4.
- Diaz-Rodriguez E., Agra R., Fernández A., et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovasc Res.* 2018;114:336-46. DOI:10.1093/cvr/cvx186.
- Park J., Park Y., Kim Y. et al. Effects of statins on the epicardial fat thickness in patients with coronary artery stenosis underwent percutaneous coronary intervention: comparison of atorvastatin with simvastatin/ezetimibe. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2010;18(4):121-6. DOI:10.4250/jcu.2010.18.4.121.
- Soucek F., Covassin N., Singh P., et al. Effects of atorvastatin (80 mg) therapy on quantity of epicardial adipose tissue in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015;116(9):1443-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.07.067.
- Alexopoulos N., Melek B., Arepalli C., et al. Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic post-menopausal women: a substudy of the BELLES trial (beyond endorsed lipid lowering with EB scanning). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(19):1956-61. DOI:10.1016/j.jacc.2012.12.051.
- Parisi V., Petraglia L., D'Esposito V., et al. Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue. *International Journal of Cardiology.* 2019;274:326-30. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.06.106.
- Beltonski J. Epicardial adipose tissue: The new target for statin therapy. *International Journal of Cardiology.* 2019;274:353-4. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.06.106.
- Alexopoulos N., Raggi P. Epicardial Adipose Tissue: Another Tassel in the Complex Fabric of Atherosclerosis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2018;18(1):17-26. DOI:10.2174/1871529X17666170125103555.
- Marso S., Daniels G., Brown-Frandsen K. et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22. DOI:10.1056/NEJMoa1603827.
- Catapano A., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058. DOI:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Iacobellis G., Camarena V., Sant D., Wang G. Human Epicardial Fat Expresses Glucagon-Like Peptide 1 and 2 Receptors Genes. *Horm Metab Res.* 2017;49(8):625-30. DOI:10.1055/s-0043-109563.
- Packer M. Critical role of the epicardium in mediating cardiac inflammation and fibrosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(8):1765-8. DOI:10.1111/dom.13792.
- Solomon S., McMurray J., Anand I. et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-20. DOI:10.1056/NEJMoa1908655.
- Aldiss P., Davies G., Woods R. et al. "Browning" the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. *Int J Cardiol.* 2017;228:265-74. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.074.
- Iacobellis G., Barbaro G. Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart. *Nutrition.* 2019;59:1-6. DOI:10.1016/j.nut.2018.07.002.
- Kuznetsova T.Y., Druzhilov M.A., Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Strategies and methods for the correction of obesity and associated cardiovascular risk. *Russ J Cardiol.* 2019;4:61-7 (In Russ.) [Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Стратегии и методы коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска. *Российский Кардиологический Журнал.* 2019;4:61-7]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-4-61-67.

### Сведения об авторах:

**Дружилов Марк Андреевич** – к.м.н, доцент, Центр постдипломного образования медицинских работников, Медицинский институт, Петрозаводский государственный университет  
**Кузнецова Татьяна Юрьевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, Медицинский институт, Петрозаводский государственный университет

### About the Authors:

**Mark A. Druzhilov** – MD, PhD, Associate Professor, Graduate Training Center, Institute of Medicine, Petrozavodsk State University  
**Tatyana Y. Kuznetsova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology, Institute of Medicine, Petrozavodsk State University

# Телоциты и фибрилляция предсердий: от фундаментальных исследований к клинической практике

Валерий Иванович Подзолков, Аида Ильгизовна Тарзиманова\*,  
Александра Сергеевна Фролова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Появление новых методов исследования дает возможность изучать тканевые, структурные, клеточные и молекулярные причины фибрилляции предсердий (ФП). В последнее время активно обсуждается роль интерстициальных клеток – телоцитов в патогенезе развития ФП. Телоциты представляют собой специальный тип интерстициальных клеток, идентифицированный во многих органах и тканях, в том числе, и в сердце. Роли телоцитов в миокарде разнообразны: они обладают пейсмейкерной активностью, осуществляют структурную и координационную связь между клетками. Доказана способность этих клеток изменять скорость проведения электрического импульса в миокарде предсердий и желудочков, телоциты формируют «атипичные» соединения практически со всеми типами клеток в сердце человека, которые собирают их в интегрированную сеть. С помощью электронной микроскопии было выявлено, что интерстициальные клетки имеют разный тип соединений в сети и могут интегрировать «информацию» от сосудистой и нервной систем, интерстиция, иммунной системы, стволовых клеток, клеток предшественников и сократительных кардиомиоцитов. В настоящее время получены результаты исследований, доказывающих как позитивное, так и негативное влияние телоцитов на возникновение различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Остается предметом дискуссий вопрос о роли телоцитов в аритмогенезе ФП. Уникальные свойства телоцитов в обеспечении межклеточных контактов, передаче генетической информации и их возможности в регенерации ткани сердца являются, несомненно, наиболее перспективными направлениями современной кардиологии. Имеются доказательства как прямого, так и опосредованного влияния телоцитов на электрофизиологические свойства миокарда. Бесспорно, что развитие данного направления открывает нам новые терапевтические мишени для профилактики и лечения ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, телоциты, интерстициальные клетки.

**Для цитирования:** Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Фролова А.С. Телоциты и фибрилляция предсердий: от фундаментальных исследований к клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):590-594. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-18

## Telocytes and Atrial Fibrillation: From Basic Research to Clinical Practice

Valery I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova\*, Alexandra S. Frolova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The emergence of new research methods makes it possible to study the tissue, structural, cellular, and molecular causes of atrial fibrillation (AF). Recently, the role of interstitial telocyte cells in the pathogenesis of AF has been actively discussed. Telocytes are a special type of interstitial cells identified in many organs and tissues, including the heart. The roles of telocytes in the myocardium are diverse: they have pacemaker activity, and carry out structural and coordination communication between cells. The ability of these cells to change the speed of the electrical pulse in the atrial and ventricular myocardium has been proven. Telocytes form "atypical" connections with almost all types of cells in the human heart, which collects them in an integrated network. Using electron microscopy, it was found that interstitial cells have different types of connections in the network and can integrate "information" from the vascular and nervous systems, interstitial, immune system, stem cells, progenitor cells, and contractile cardiomyocytes. Currently, the results of studies have been obtained that prove both positive and negative effects of telocytes on the occurrence of various diseases of the cardiovascular system. The role of telocytes in AF arrhythmogenesis remains a subject of discussion. The unique properties of telocytes in providing intercellular contacts, transmitting genetic information, and their ability to regenerate heart tissue are undoubtedly the most promising areas of modern cardiology. There is evidence of both direct and indirect effects of telocytes on the electrophysiological properties of the myocardium. There is no doubt that the development of this area opens up new therapeutic targets for the prevention and treatment of AF.

**Keywords:** atrial fibrillation, telocytes, interstitial cells.

**For citation:** Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Frolova A.S. Telocytes and Atrial Fibrillation: From Basic Research to Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):590-594. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-18

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tarzimanova@mail.ru

## Введение

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) признается в качестве неоднородной клинической и электрофизиологической единицы с различными механизмами, триггерами, субстратами возникновения и поддержания аритмии, что требует различных под-

ходов к ее лечению и профилактике [1,2]. Несмотря на то, что ФП не представляет непосредственной опасности для жизни, она прогностически неблагоприятна, поскольку сопровождается значительным увеличением риска тромбозомболических осложнений, инсульта и снижением когнитивной функции, причем, данный показатель не имеет зависимости от возраста пациентов и наличия сердечно-сосудистой патологии [3,4].

Received/Поступила: 03.03.2020

Accepted/Принята в печать: 02.06.2020

## **Роль телоцитов в патогенезе фибрилляции предсердий**

Появление новых методов исследования дает возможность изучать тканевые, структурные, клеточные и молекулярные причины данного нарушения ритма. Наиболее ранние изменения, приводящие к появлению ФП, возникают внутри клеток – разрушение внутриклеточных органелл и нарушение межклеточного взаимодействия кардиомиоцитов. В последнее время активно обсуждается роль интерстициальных клеток – телоцитов в патогенезе ФП.

Впервые телоциты были обнаружены в миокарде предсердий человека в 2005 г. M.E. Hinescu и соавт. [5]. Телоциты представляют собой специальный тип интерстициальных клеток, идентифицированный во многих органах и тканях: в сердце, кровеносных сосудах, пищеводе, кишечнике, поджелудочной железе, трахее, легких, плевре, скелетных мышцах, матке, плаценте, коже, околоушных железах, мягких мозговых оболочках [6-10]. С помощью электронной микроскопии было выявлено, что телоциты имеют небольшие клеточные тела с длинными телоподиями, имеющие тонкие (подомеры) и расширенные (подомы) сегменты. У телоцитов, связанных с капиллярами, есть первичная неподвижная ресничка, которая осуществляет передачу межклеточной информации в сосудистой нише [8].

Известно несколько основных функций телоцитов: механическая, передача межклеточных сигналов, руководство и питание незрелых клеток во время органогенеза [11-15]. Механическая функция телоцитов не вызывает сомнения, так как, являясь интерстициальными клетками, они составляют стромальный компонент паренхимы внутренних органов [11].

Основной функцией телоцитов считают обеспечение межклеточных коммуникаций, из-за чего некоторые авторы называют их «интерстициальными пейсмейкерами» [13]. Благодаря своим длинным телоподиям телоциты объединяют клетки разных типов и могут передавать межклеточные сигналы на длинные расстояния. Межклеточные коммуникации осуществляются посредством соединительных белков или удаленно посредством внеклеточных пузырьков [16-17].

В исследовании Y. Zheng и соавт. при изучении функции телоцитов в мочевыделительной системе было показано, что они способны устанавливать многочисленные контакты с макрофагами, гладкомышечными клетками, нервными окончаниями и кровеносными капиллярами [18].

Наиболее интересными свойствами обладают телоциты, обнаруженные в сердце. Проведенные фундаментальные исследования доказывают, что телоциты находятся в миокарде, эпикарде, эндокарде и нишах кардиальных стволовых клеток человека [19]. Тело-

циты распределены в сердце неравномерно: количество их в предсердиях гораздо больше, чем в желудочках, их число существенно увеличивается от момента рождения до 20-летнего возраста, а затем постепенно уменьшается [17]. Телоциты в миокарде образуют трехмерную сеть, располагаясь в продольном и поперечном направлении.

Роли телоцитов в миокарде разнообразны: они обладают пейсмейкерной активностью, осуществляют структурную и координационную связь между клетками. Доказана способность телоцитов изменять скорость проведения электрического импульса в миокарде предсердий и желудочков [20]. Ряд авторов считают, что телоциты формируют «атипичные» соединения практически со всеми типами клеток в сердце человека, которая собирает их в интегрированную сеть [21]. С помощью электронной микроскопии было выявлено, что интерстициальные клетки имеют разный тип соединений в сети и могут интегрировать «информацию» от сосудистой и нервной систем, интерстиция, иммунной системы, стволовых клеток, клеток предшественников и сократительных кардиомиоцитов [21].

В отличие от взаимодействия фибробластов с кардиомиоцитами между телоцитами и кардиомиоцитами не выявлено щелевых соединений, не обнаружены какие-либо клеточные слияния, передача информации между клетками осуществляется посредством «точечных» контактов – наноструктурных мостиков. Кластеры наноконтактов скрепляют соединения между плазматическими мембранами данных клеток при отсутствии взаимного проникновения базальных пластинок. Наноструктурные мостики (~10 нм) и расстояния между мембранами (10-30 нм) указывают на молекулярное взаимодействие [22].

Телоциты имеют прямые межклеточные наноконтакты со шванновскими клетками, эндотелиальными клетками и перицитами. Взаимодействия между телоцитами и шванновскими клетками важны для обновления и регенерации сердца, а контакты с эндотелиальными клетками могут принимать активное участие в ангиогенезе. С помощью наноконтактов телоциты передают сигналы на дальние расстояния. Обычно паракринная или юкстакринная секреция малых молекул и передача сигналов осуществляется с помощью распространяющихся микропузырьков, которые играют важную роль в горизонтальном переносе макромолекул между соседними клетками. Так, например, телоциты высвобождают переносимые пузырьки или экзосомы с микроРНК возле соседних клеток, тем самым модифицируя их транскрипционную активность [11, 16].

Предметом дискуссии остается вопрос о способности телоцитов участвовать в регенерации тканей. Ис-

следования межклеточных контактов телоцитов сердца на молекулярном уровне доказывают, что эти клетки способны не только передавать сигналы, но и обладают важной функцией обмена наследственной информацией между кардиомиоцитами и стволовыми клетками [11]. Предполагается, что интерстициальные клетки могут быть ключевыми игроками в репарации кардиомиоцитов, поэтому ряд авторов называют телоциты «трофоцитами» [23].

Телоциты подпитывают предшественники кардиомиоцитов в эпикардиальных нишах стволовых клеток и выводят их из эпикарда в миокард [24,25]. Интеграция всех сигналов от разных типов клеток может быть важна для начала пролиферации стволовых клеток, их последующей дифференцировки и созреванию в кардиомиоциты [25].

Одним из наиболее перспективных направлений в изучении телоцитов сердца являются работы, доказывающие репаративное влияние данных клеток при инфаркте миокарда. В работе С. G. Manole при воспроизведении в эксперименте инфаркта миокарда было установлено, что телоциты, воздействуют на резидентные стволовые клетки, повышают скорость регенерации клеток в пограничной зоне инфаркта миокарда [26]. Авторы сделали предположение, что посредством длинных телоподий телоциты открывают пути для «скольжения» клеток предшественников в направлении зрелых кардиомиоцитов [26].

В работе В. Zhao и соавт. [27] показано значительное уменьшение количества телоцитов в инфарктной зоне к пятым суткам после лигирования левой передней нисходящей артерии. При этом отмечено, что телоцитам, находящимся на границе инфарктной зоны, не удается мигрировать в зону повреждения. Одновременная трансплантация телоцитов в центральную зону инфаркта миокарда уменьшала размер некроза и улучшала функцию сердца.

В настоящее время получены результаты исследований, доказывающих как позитивное, так и негативное влияние телоцитов на возникновение различных заболеваний сердечно-сосудистой системы [18,28-32]. В ряде работ по изучению функций телоцитов было отмечено, что уменьшение интерстициальных клеток может ухудшать передачу электрического импульса. По мнению Y. N. Zheng и соавт. уменьшение числа телоцитов при заболеваниях сердца приводит к нарушению межклеточного взаимодействия, а прогрессирующая их потеря в миокарде может быть причиной возникновения аритмий и нарушений проводимости [18].

Остается предметом дискуссий вопрос о роли телоцитов в аритмогенезе при ФП. Первым исследованием, которое послужило основой для формирования клинической гипотезы о влиянии телоцитов на разви-

тие ФП, была работа E. Mandache и соавт., проведенная в 2010 г. [28]. С помощью электронной микроскопии были изучены биопсийные материалы предсердий 37 пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование, из которых 23 (62%) больных имели ФП. У большинства пациентов с ФП был диагностирован изолированный амилоидоз предсердий. Амилоидные отложения были расположены в интерстициальных углублениях, в окружении телоцитов с длинными телоподиями. Количество телоцитов коррелировало с распространением амилоидоза предсердий. На основании полученных результатов ученые выдвинули гипотезу, что телоциты играют ключевую роль в патогенезе изолированного предсердного амилоидоза и могут инициировать появление ФП [28].

Еще одной гипотезой о роли телоцитов в развитии ФП стало исследование T. Vandecasteele и соавт., в котором было доказано, что интерстициальные клетки находятся не только в миокарде предсердий и желудочков, но также в стенке легочных вен и интрамуральных ганглиев [29]. Есть основания полагать, что эктопические импульсы, возникающие в муфтах легочных вен, могут быть взаимосвязаны с изменением функции телоцитов, а изменение числа интерстициальных клеток способствует инициации пароксизмов ФП.

В настоящее время способность телоцитов проводить ионные токи изучена мало. J. Sheng и соавт. [30] обнаружили в телоцитах большую проводимость  $Ca^{2+}$ -активированного тока  $K^+$  (BK [Ca]) и внутренне выпрямляющий ток  $K^+$  (IK[ir]). Авторы считают, что модуляция этих каналов может значительно изменять электрофизиологические свойства миокарда и способствовать возникновению различных аритмий [30].

Ряд работ по изучению структуры и функции телоцитов доказывают обратную роль данных клеток в развитии ФП. В работе Л. Б. Митрофановой и соавт. проводилось исследование морфологического анализа телоцитов левого предсердия у пациентов с длительно персистирующей ФП [31]. Авторы показали, что количество телоцитов у пациентов с длительно персистирующей ФП было в 3 раза меньше, чем у больных с синусовым ритмом и имело значимые отрицательные корреляции как с наличием данного нарушения ритма, так и с площадью фиброза, липоматоза и лимфоцитарной инфильтрацией. В данной работе был сделан вывод, что развитие воспаления и фиброза при ФП сопровождается потерей телоцитов [31].

В настоящее время общепризнанным субстратом возникновения ФП считают фиброз предсердий [32-34]. При гистологическом исследовании предсердной ткани у пациентов с длительно персистирующей ФП выявляются неоднородные участки фиброза, перемежаемые нормальными и патологически измененными соединительно-тканевыми волокнами, что может спо-



способствовать гетерогенности предсердной рефрактерности [33]. Патогенез развития данного патологического процесса часто является многофакторным, и связан с сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность) [35]. Механизмы, лежащие в основе фиброза при ФП, остаются сложными и не вполне изученными.

За развитие фиброза отвечают фибробласты. Дифференцировке фибробластов в миофибробласты способствует механическое растяжение, активные формы кислорода, цитокины и факторы роста, в частности, трансформирующий фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, ангиотензин II и катехоламины. Фибробласты и миофибробласты играют центральную роль в чрезмерном фиброзе ткани предсердий, вызывая дезорганизацию трехмерной сетки кардиомиоцитов и телоцитов [36,37].

Большую роль в образовании фиброзной ткани играют процессы миграции фибробластов в межклеточный матрикс. Источники фибробластов – эндотелиальные клетки и клетки костного мозга. Количество кардиомиоцитов и плотность микрососудов уменьшается при ремоделировании. Есть предположение, что треть фибробластов миокарда при фиброзе происходит из эндотелиальных клеток [38].

Предсердный фиброз представлен коллагеном I и III типов. За его синтез ответственны, кроме фибробластов и миофибробластов, в меньшей степени кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. В нормальном сердце существует баланс между синтезом и деградацией коллагена. Этот баланс достигается за счет организованной продукции цитокинов, факторов роста и матриксных металлопротеаз. Со временем баланс медленно сдвигается в сторону синтеза, что создает условия для прогрессирования фиброза миокарда. Разрушение белков внеклеточного матрикса происходит в основном благодаря матриксным металлопротеазам [39].

Доказано, что увеличение коллагена в результате замещающего фиброза коррелирует с уменьшением количества телоцитов [40,41]. При этом ряд авторов считают, что потеря телоцитов приводит к увеличению фибробластов и способствует дальнейшему распространению эластиновых и коллагеновых волокон в миокарде [41].

### **Роль телоцитов в патогенезе хронической сердечной недостаточности**

V. Lionetti и соавт. [40] впервые показали, что в миокарде пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) число телоцитов снижается за счет усиления апоптоза. Авторы отмечали существенные ультраструктурные дегенеративные изменения тело-

цитов в виде цитоплазматической вакуолизации и укорочения телоподий.

M. Richter и соавт. [41] наблюдали уменьшение количества телоцитов в миокарде левого желудочка у пациентов с терминальной стадией ХСН различной этиологии. При исследовании миокарда левого желудочка у больных с ХСН, подвергшихся трансплантации сердца, было выявлено двукратное уменьшение количества телоцитов по сравнению с пациентами без ХСН.

В работе было показано, что число телоцитов положительно коррелирует с содержанием денатурированного коллагена и отложением нефибриллярного белка. Появление интерстициального фиброза и рост количества фибриллярного коллагена приводят к гибели телоцитов путем апоптоза, а также к уменьшению и сокращению телоподий у оставшихся телоцитов. Авторы сделали вывод, что телоциты тонко реагируют на любые количественные и качественные изменения в составе внеклеточного матрикса [42]. Вероятно, начальные изменения кардиомиоцитов и их межклеточного взаимодействия, возникающие при различных заболеваниях сердца, могут способствовать увеличению числа телоцитов, появление фиброза приводит к значительной гибели интерстициальных клеток.

Клиническое значение снижения телоцитов в миокарде у пациентов с ХСН в настоящее время до конца неясно. Доказано, что уменьшение числа телоцитов приводит к формированию аномальной трехмерной пространственной организации, нарушению межклеточной сигнализации в миокарде, ухудшению снабжения и поддержки ниш стволовых клеток [18]. Не исключено, что прогрессирующая потеря телоцитов в миокарде может быть причиной развития различных аритмий, в том числе, и ФП.

### **Заключение**

Таким образом, открытие новых интерстициальных клеток и изучение их функций дают основания считать, что телоциты играют значительную роль в поддержании структурного гомеостаза миокарда. Уникальные свойства телоцитов в обеспечении межклеточных контактов, передаче генетической информации и их возможности в регенерации ткани сердца являются, несомненно, наиболее перспективными направлениями современной кардиологии. Имеются доказательства как прямого, так и опосредованного влияния телоцитов на электрофизиологические свойства миокарда. Не вызывает сомнений, что изучение телоцитов далеко от завершения, необходимы дальнейшие клинические исследования для выяснения роли данных интерстициальных клеток в аритмогенезе. Бесспорно, что развитие данного направления открывает нам новые терапевтические мишени для профилактики и лечения ФП.

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

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
- January C.T., Wann L.S., Calkins H., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* 2019;16(8):e66-e93. DOI:10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
- Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y., et al. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012;33:1500-10. DOI:10.1093/eurheartj/ehr488.
- Hobbs F.R., Taylor C.J., Jan Geersing G., et al. European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS) consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) in primary care. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:460-73. DOI:10.1177/2047487315571890.
- Hinescu M.E., Gherghiceanu M., Mandache E., et al. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human atrial myocardium *J Cell Mol Med.* 2005;9(4):972-5. DOI:10.1111/j.1582-4934.2006.tb00306.x.
- Cretoi D., Hummel E., Zimmermann H., et al. Human cardiac telocytes: 3D imaging by FIB- SEM tomography. *J Cell Mol Med.* 2014;18(11):2157-64. DOI:10.1111/jcmm.12468.
- Gherghiceanu M., Popescu L.M. Human epicardium: ultrastructural ancestry of mesothelium and mesenchymal cells. *J Cell Mol Med.* 2009;13:2949-51. DOI:10.1111/j.1582-4934.2009.00869.x.
- Cantarero I., Luesma M.J., Junquera C. The primary cilium of telocytes in the vasculature: electron microscope imaging. *J Cell Mol Med.* 2011;15:2594-600. DOI:10.1111/j.1582-4934.2011.01312.x.
- Ceafalan L., Gherghiceanu M., Popescu L.M., et al. Telocytes in human skin; are they involved in skin regeneration. *J Cell Mol Med.* 2012;16(7):1405-20. DOI:10.1111/j.1582-4934.2012.01580.x.
- Gherghiceanu M., Popescu L.M. Heterocellular communication in the heart: electron tomography of telocyte-myocyte junctions. *J Cell Mol Med.* 2011;15:1005-11. DOI:10.1111/j.1582-4934.2011.01299.x.
- Zhou J., Wang Y., Zhu P., et al. Distribution and characteristics of telocytes as nurse cells in the architectural organization of engineered heart tissues. *Sci China Life Sci.* 2014;57(2):241-7. DOI:10.1007/s11427-013-4602-1.
- Bei Y., Wang F., Yang C., Xiao J. Telocytes in regenerative medicine. *J Cell Mol Med.* 2015;19(7):1441-54. DOI:10.1111/jcmm.12594.
- Gherghiceanu M., Popescu L. M. Cardiac telocytes - their junctions and functional implications// *Cell Tissue Res.* - 2012. - Vol. 348. - P. 265-279. DOI: 10.1007/s00441-012-1333-8
- Wang F., Song Y., Bei Y., et al. Telocytes in liver regeneration: possible roles. *J Cell Mol Med.* 2014;18(9):1720-6. DOI:10.1111/jcmm.12355.
- Popescu L.M., Manole C.G., Gherghiceanu M., et al. Telocytes in human epicardium. *J Cell Mol Med.* 2010;14(8):2085-93. DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01129.x.
- Fertig E.T., Gherghiceanu M., Popescu L.M. Extracellular vesicles release by cardiac telocytes: electron microscopy and electron tomography. *J Cell Mol Med.* 2014;18:1938-43. DOI:10.1111/jcmm.12436.
- Liskova Yu. V., Stadnikov A. A., salikova S. P. the Role of telocytes in the heart in normal and pathological conditions. *Archive of Pathology.* 2017;2:59-63 (In Russ.) [Лискова Ю.В., Стадников А.А., Саликова С.П. Роль телоцитов в сердце в норме и при патологии. *Архив Патологии.* 2017;2:59-63]. DOI:10.17116/patol201779258-63.
- Zheng Y.H., Bai C.X., Wang X.D. Telocyte morphologies and potential roles in diseases. *J Cell Physiol.* 2012;227(6):2311-17. DOI:10.1002/jcp.23022.
- Kostin S., Popescu L.M. A distinct type of cell in myocardium: interstitial Cajal-like cells (ICLCs). *J Cell Mol Med.* 2009;13(2):295-308. DOI:10.1111/j.1582-4934.2008.00668.x.
- Kostin S. Cardiac telocytes in normal and diseased hearts. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;55:2230. DOI:10.1016/j.semdb.2016.02.023.
- Popescu L.M., Fausone-Pellegrini M.S. Telocytes – A case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to telocytes. *J Cell Mol Med.* 2010;14(4):729-40. DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01059.x.
- Cretoi S.M., Popescu L.M. Telocytes revisited. *Biomol Concepts.* 2014;5(5):353-69. DOI:10.1515/bmc-2014-0029.
- Bani D., Formigli L., Gherghiceanu M., et al. Telocytes as supporting cells for myocardial tissue organization in developing and adult heart. *J Cell Mol Med.* 2010;14:2531-38. DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01119.x.
- Popescu L.M., Gherghiceanu M., Manole C.G. et al. Cardiac renewing: interstitial Cajal-like cells nurse cardiomyocyte progenitors in epicardial stem cell niches// *J Cell Mol Med.* 2009;13:866-886. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00758.x.
- Gherghiceanu M., Popescu L.M. Cardiomyocyte precursors and telocytes in epicardial stem cell niche: electron microscope images. *J Cell Mol Med.* 2010;14:871-7. DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01060.x.
- Manole C.G., Cismasiu V., Gherghiceanu M., et al. Experimental acute myocardial infarction: telocytes involvement in neo-angiogenesis. *J Cell Mol Med.* 2011;15:2284-9. DOI:10.1111/j.1582-4934.2011.01449.x.
- Zhao B., Chen S., Liu J., et al. Cardiac telocytes were decreased during myocardial infarction and their therapeutic effects for ischaemic heart in rat. *J Cell Mol Med.* 2013;17(1):123-33. DOI:10.1111/j.1582-4934.2012.01655.x
- Mandache E., Gherghiceanu M., Macarie C., et al. Telocytes in human isolated atrial amyloidosis: ultrastructural remodelling. *J Cell Mol Med.* 2010;14:2739-47. DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01200.x.
- Vandecasteele T., Cornillie P., Vandeveld K., et al. Presence of Ganglia and Telocytes in Proximity to Myocardial Sleeve Tissue in the Porcine Pulmonary Veins Wall. *Anat Histol Embryol.* 2017;46(4):325-333. DOI:10.1111/ahc.12273.
- Sheng J., Shim W., Lu J., et al. Electrophysiology of human cardiac atrial and ventricular telocytes. *J Cell Mol Med.* 2014;18(2):355-62. DOI:10.1111/jcmm.12240.
- Mitrofanova L.B., Khazratov A.O., Gurschenkov A.V., et al. Morphological study of telocytes in the left atrium in patients with long-term persistent atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(7):53-62 (In Russ.) [Митрофанова Л. Б., Хазратов А.О., Гурщенков А.В. и др. Морфологическое исследование телоцитов в левом предсердии у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий. *Российский Кардиологический Журнал.* 2019;24(7):53-62]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-7-53-62.
- Pellman J., Lyon R.C., Sheikh F. Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: mechanisms and implications in atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48(3):461-7. DOI:10.1016/j.yjmcc.2009.09.001.
- De Jong S., van Veen T.A., van Rijen H.V., de Bakker J.M. Fibrosis and cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(6):630-8. DOI:10.1097/FJC.0b013e318207a35f.
- Tanaka K., Zlochivier S., Vikstrom K., et al. Spatial distribution of fibrosis governs fibrillation wave dynamics in the posterior left atrium during heart failure. *Circ Res.* 2007;101:839-47. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.107.153858.
- Drapkina O.M., Emelyanov A.V. Atrial fibrosis is a morphological basis of atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(4):417-9 (In Russ.) [Драпкина О.М., Емельянов А.В. Предсердный фиброз – морфологическая основа фибрилляции предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(4):417-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-4-417-419.
- Rohr S. Myofibroblasts in diseased hearts: new players in cardiac arrhythmias? *Heart Rhythm.* 2009;6:848-56. DOI:10.1016/j.hrthm.2009.02.038.
- Friedrichs K., Baldus S., Klinke A. Fibrosis in atrial fibrillation – role of reactive species and MPO. *Front Physiol.* 2012;3:214. DOI:10.3389/fphys.2012.00214.
- Baum J., Duffy H.S. Fibroblasts and myofibroblasts: What are we talking about. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(4):376-9. DOI:10.1097/FJC.0b013e3182116e39.
- Burstein B., Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):802-9. DOI:10.1016/j.jacc.2007.09.064.
- Lionetti V., Bianchi G., Recchia F.A., et al. Control of autocrine and paracrine myocardial signals: an emerging therapeutic strategy in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010;15(6):531-42. DOI:10.1007/s10741-010-9165-7.
- Richter M., Kostin S. The failing human heart is characterized by decreased numbers of telocytes as result of apoptosis and altered extracellular matrix composition. *J Cell Mol Med.* 2015;19(11):2597-606. DOI:10.1111/jcmm.12664.

### About the Authors:

**Valery I. Podzolkov** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2, Director of Therapeutic Clinic, University Clinical Hospital №4, Sechenov University

**Aida I. Tarzimanova** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

**Alexandra S. Frolova** – Student, Sechenov University

### Сведения об авторах:

**Подзolkov Валерий Иванович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2, директор клиники факультетской терапии №2, Университетская клиническая больница №4, Сеченовский Университет

**Тарзиманова Аида Ильгизовна** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет  
**Фролова Александра Сергеевна** – студентка, Сеченовский Университет

## Современные клинико-фармакологические подходы к применению петлевых диуретиков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Нупайсат Магомедовна Гафурова<sup>1\*</sup>, Евгения Валерьевна Ших<sup>1</sup>,  
Ольга Дмитриевна Остроумова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

<sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является растущей проблемой общественного здравоохранения с предполагаемой распространенностью 38 млн пациентов в мире. Задержка жидкости в организме и формирование отечного синдрома – типичные проявления сердечной недостаточности. Диуретики являются основой терапии сердечной недостаточности и применяются для уменьшения симптомов сердечной недостаточности и повышения толерантности к физической нагрузке. Также назначение диуретиков следует рассматривать для предупреждения риска госпитализации пациентов с ХСН. Петлевые диуретики остаются препаратами выбора для лечения пациентов с сердечной недостаточностью и используются почти в 80% случаев. Хотя диуретики являются одним из самых назначаемых классов лекарственных средств, в настоящее время окончательно не сформулированы рекомендации по схеме их титрации при длительном использовании, также не проводилось крупных проспективных рандомизированных контролируемых исследований по влиянию диуретиков на заболеваемость и смертность. Кокрановский мета-анализ показал, что у пациентов с ХСН петлевые и тиазидные диуретики могут снизить риск смерти и прогрессирования сердечной недостаточности по сравнению с плацебо, а также повысить физическую активность. Ввиду возможных электролитных нарушений, дальнейшей нейрогормональной активации, ухудшения почечной функции и симптоматической гипотензии рекомендуется использовать петлевую диуретическую терапию в наименьшей дозе, которая достаточна для поддержания эуволемии. Резистентность к диуретикам связана с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском повторных госпитализаций. В фармакокинетики петлевых диуретиков существуют значительные различия. По сравнению с фуросемидом торасемид имеет высокую биодоступность, не зависящую от приема пищи и обладает более длительным периодом полувыведения и продолжительностью действия, кроме того, преимуществами торасемида являются его дополнительные антифибротические и нейрогормональные эффекты. Оптимизация диуретической терапии у пациентов с сердечной недостаточностью остается сложной задачей и требует дальнейших исследований, а также индивидуального подхода к пациентам, учитывая отсутствие убедительной доказательной базы.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, петлевые диуретики, торасемид.

**Для цитирования:** Гафурова Н.М., Ших Е.В., Остроумова О.Д. Современные клинико-фармакологические подходы к применению петлевых диуретиков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):595-600. DOI:10.20996/1819-6446-2020-03-04

### Current Clinical and Pharmacological Approaches to the Prescription of Loop Diuretics in Patients with Chronic Heart Failure

Nupaysat M. Gafurova<sup>1\*</sup>, Evgenia V. Shikh<sup>1</sup>, Olga D. Ostroumova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

Heart failure (HF) is a growing public health problem with an estimated prevalence of 38 million patients worldwide. Congestion and formation of edema – are typical symptoms of heart failure. Diuretics are the mainstay of therapy in heart failure and are used to relieve congestion and improve exercise tolerance. Also, the administration of diuretics should be considered to reduce the risk of HF hospitalization. Loop diuretics are used by nearly 80% of all chronic HF patients and remain the drugs of choice. Although diuretics are one of the most prescribed classes of drugs, recommendations for their titration scheme for long-term use have not yet been finalized, nor have there been major prospective randomized controlled studies on the effect of diuretics on morbidity and mortality. A Cochrane meta-analysis has shown that in patients with chronic HF, loop and thiazide diuretics might reduce the risk of death and worsening of HF in comparison to placebo and could lead to improved exercise capacity. Guideline recommends the use lowest possible dose of diuretics due to probable electrolyte disturbances, further neurohormonal activation, accelerated kidney function decline, and symptomatic hypotension. Diuretic resistance is associated with an unfavorable prognosis and an increased risk of readmission. There are significant pharmacokinetic differences between the loop diuretics. Compared with furosemide, torasemide has a high bioavailability irrespective of food intake, and carries a longer half-life and duration of effect; also, the benefits of torasemide are its additional anti-fibrotic and neurohormonal effects. Optimization of diuretic therapy in patients with HF remains a challenge and requires further research, as well as an individual approach to patients, since there is no convincing evidence base.

**Keywords:** heart failure, loop diuretics, torasemide.

**For citation:** Gafurova N.M., Shikh E.V., Ostroumova O.D. Current Clinical and Pharmacological Approaches to the Prescription of Loop Diuretics in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):595-600. DOI:10.20996/1819-6446-2020-03-04

Received/Поступила: 10.02.2020  
Accepted/Принята в печать: 17.02.2020

\* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):  
nupa@mail.ru

## Введение

Сердечная недостаточность является одним из наиболее частых осложнений целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы и представляет глобальную проблему с предполагаемой распространенностью 38 млн пациентов в мире [1]. Несмотря на достижения в терапии за последние несколько десятилетий, сердечная недостаточность остается серьезным бременем для общественного здравоохранения, а прогноз при сердечной недостаточности хуже, чем у большинства видов рака [2]. По анализу трех эпидемиологических исследований (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН) за 16 лет в РФ распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) возросла с 4,9% в 1998 г. до 10,2% в 2014 г. [3].

Принципы медикаментозной терапии в XXI веке строятся преимущественно на основе доказательной медицины. В клинических рекомендациях [4] фармакотерапия при сердечной недостаточности главным образом зависит от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – одного из ключевых показателей гемодинамики, имеющего большое прогностическое значение. По данной классификации различают пациентов: с сердечной недостаточностью с низкой ФВ (СНнФВ) – <40%, с промежуточной ФВ (СНпФВ) – от 40 до 49%, и с сохраненной ФВ (СНсФВ) – ≥50% [4]. В отношении пациентов с СНнФВ существует множество доказательств эффективности медикаментозных препаратов. Специальных исследований по лечению пациентов с СНпФВ не проводилось, однако мета-анализ и суб-анализы ранее выполненных исследований показали способность ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и бета-адреноблокаторов снижать смертность и число повторных госпитализаций и у пациентов с СНпФВ, поэтому для лечения этой категории пациентов рекомендуется использовать принципы фармакологической терапии, положительно зарекомендовавшие себя у больных СНнФВ. Для пациентов с СНсФВ имеется минимальное количество доказательных данных, и простая экстраполяция результатов по лечению больных преимущественно с систолической дисфункцией ЛЖ на группу больных преимущественно с диастолической сердечной недостаточностью весьма сомнительна. Ведущим направлением терапии для этих пациентов является выявление и коррекция всех факторов и заболеваний, способствующих развитию диастолической сердечной недостаточности (контроль артериального давления, полноценное лечение ишемической болезни сердца, коррекция гликемии, нормализация массы тела, умеренные аэробные физические нагрузки) [4].

Существует мнение, что будущее фармакотерапии пациентов с СНсФВ – в комбинации препаратов, воз-

действующих на нейрогормональные расстройства (ингибиторы лептина, альдостерона, неприлизина и натрий-глюкозного котранспортера 2 типа), что приведет к снижению заболеваемости и смертности. Терапия же пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса будет сосредоточена преимущественно на лекарственных средствах, индуцирующих аутофагию, что повлечет за собой минимизацию окислительного стресса, воспаления и повреждения клеток, обеспечивая адаптивную перестройку структуры и функции кардиомиоцитов [5].

## Диуретическая терапия в лечении ХСН

Типичным проявлением сердечной недостаточности, начиная со II ФК, является задержка жидкости в организме и формирование отечного синдрома. Согласно руководствам Европейского общества кардиологов 2016 г. [6] диуретики рекомендуются для уменьшения симптомов сердечной недостаточности и повышения толерантности к физической нагрузке у пациентов с признаками застоя. Также назначение диуретиков следует рассматривать для снижения риска госпитализации пациентов с ХСН [7,8]. В актуальных рекомендациях [4] приведен алгоритм назначения диуретиков у пациентов со сниженной ФВ в зависимости от степени выраженности симптомов:

- А. I ФК – не лечить мочегонными (0 препаратов);
- Б. II ФК (без клинических признаков застоя) – малые дозы торасемида (2,5-5 мг) (1 препарат);
- В. II ФК (с признаками застоя) – петлевые или тиазидные диуретики+антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) (2 препарата);
- Г. III ФК (поддерживающее лечение) – петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза+АМКР (25-50 мг/сут)+ингибиторы карбоангидразы (ИКАГ – ацетазоламид по 250 мг 3 р/сут в течение 3-4 дней 1 раз в 2 нед) (3 препарата);
- Д. III ФК (декомпенсация) – петлевые диуретики (лучше торасемид)+тиазидные+спиронолактон в дозах 100-300 мг/сут+ИКАГ (4 препарата);
- Е. IV ФК – петлевые диуретики (торасемид однократно или фуросемид 2 р/сут или в/в капельно в высоких дозах)+тиазидные+АМКР+ИКАГ+при необходимости механическое удаление жидкости (5 препаратов/ воздействий).

В отношении пациентов с сохраненной ФВ диуретики также могут быть назначены в случае задержки жидкости, но использовать их следует с осторожностью, чтобы не вызвать чрезмерного снижения преднагрузки на ЛЖ и падения сердечного выброса [4].

## **Выбор оптимальной диуретической терапии и вопросы диуретической резистентности**

Хотя диуретики являются одним из самых назначаемых классов лекарственных средств, в настоящее время окончательно не сформулированы рекомендации по схеме их титрации при длительном использовании, также не проводилось крупных проспективных рандомизированных контролируемых исследований по влиянию диуретиков на заболеваемость и смертность. В некоторых обсервационных исследованиях выявлена ассоциация между использованием петлевых диуретиков и повышением смертности [9]. В противоположность этим данным Кокрановский мета-анализ [8] показал, что у пациентов с ХСН петлевые и тиазидные диуретики могут снизить риск смерти и прогрессирования сердечной недостаточности по сравнению с плацебо, а также повысить физическую активность.

В 2019 г. европейские эксперты из the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology опубликовали специальный консенсусный документ: *The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology* [10], в котором отражена их согласованная позиция по принципам диуретической терапии при ХСН и выборе диуретика в различных клинических ситуациях.

Целью диуретической терапии при декомпенсации пациентов с сердечной недостаточностью, как со сниженной, так и сохранной фракцией выброса, является достижение эуволемии посредством удаления избытков натрия (и сопровождающей его воды) [11]. Измерение содержания натрия в моче в последнее время рассматривается в качестве индикатора мочегонного ответа [12]. В недавно проведенном исследовании высокое содержание натрия в моче после введения фуросемида у пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью было связано с более низкой частотой госпитализаций через 30 дней [13]. Вероятно, сниженный натрийурез и более неблагоприятный прогноз ассоциированы с диуретической резистентностью.

Диуретическая резистентность имеет мультифакторный механизм. При застойной сердечной недостаточности возникает отечность стенки кишки, вследствие чего снижается кровоток в слизистой оболочке, также ухудшается моторика кишечника из-за повышения симпатической активности. Все это приводит к замедлению достижения пиковой концентрации лекарственного препарата [14]. У пациентов с почечной недостаточностью другие органические кислоты, такие как азот мочевины, могут конкурировать с петлевыми диуретиками за перенос транспортерами органических анионов, при этом меньшее количество лекарствен-

ного средства достигает точки приложения действия. Это приводит к неспособности достичь концентрации диуретического порога, необходимого для эффективности препарата. Изменения в натриевом обмене в ответ на действие петлевых диуретиков также способствуют диуретической резистентности. В периоды снижения концентрации лекарственного средства между повторными дозами диуретика наблюдается восстановление реабсорбции натрия, которое было названо «пост-диуретическим эффектом» [15]. Также описан «феномен торможения» после длительного использования диуретиков из-за почечной адаптации. Гипертрофия клеток в дистальных извитых канальцах, вдали от места действия петлевых диуретиков, приводит к повышению эффективности реабсорбции натрия и уменьшает действие петлевых диуретиков [16]. Помимо вышеперечисленного, другие лекарственные средства могут способствовать устойчивости к диуретику, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [17].

Ввиду возможных электролитных нарушений, дальнейшей нейрогормональной активации, ухудшения почечной функции и симптоматической гипотензии рекомендуется использовать петлевую диуретическую терапию в наименьшей дозе, которая достаточна для поддержания эуволемии [18].

Наиболее оптимальной в настоящее время считается многопараметрическая оценка наличия перегрузки объемом с использованием клиники в покое и во время физической нагрузки, а также биомаркеров, дополненных данными инструментальных методов исследования (табл. 1) [10].

## **Особенности фармакокинетики петлевых диуретиков**

Петлевые диуретики остаются препаратами выбора для лечения пациентов с сердечной недостаточностью [19] и используются почти в 80% случаев [20]. Фуросемид, торасемид и буметанид – лекарственные препараты, относящиеся к петлевым диуретикам. После абсорбции большая их часть связывается с белками в сосудистом русле, в связи с чем транспорт лекарственного препарата в нефрон осуществляется посредством органических анионных транспортеров [21]. Затем петлевые диуретики перемещаются в восходящую часть петли Генле и ингибируют  $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ -котранспортер, блокируя реабсорбцию натрия и хлоридов, что приводит к натрийурезу. Сигмоидальная кривая доза-эффект демонстрирует, что для получения диуретического эффекта концентрация препарата должна достичь диуретического порога, в дальнейшем диурез больше этого порогового значения достигается, скорее, увеличением частоты введения лекарственного препарата, а не увеличением концентрации.

**Table 1. Multiparameter assessment of the presence of volume overload [adapted from 10]**  
**Таблица 1. Многопараметрическая оценка наличия перегрузки объемом [адаптировано из 10]**

Признак	Эвулемия		Застой		
	Нет		Слабое	Среднее	Сильное
Ортопноэ	Нет		Слабое	Среднее	Сильное
Давление в яремной вене, см	<8 и нет ПЯР	<8	8-10 или ПЯР+	11-15	>16
Гепатомегалия	Нет		+1	+2	+3/+4
Тест 6-минутной ходьбы, м	>400	300-400	200-300	100-200	<100
BNP, пг/мл	<100		100-299	300-500	>500
NT-proBNP, пг/мл	<400		400-1500	1500-3000	>3000
Рентгенография грудной клетки	Без изменений		Кардиомегалия	Венозное полнокровие, небольшой плевральный выпот	Интерстициальный или альвеолярный отек
УЗИ НПВ: 1. Максимальный диаметр >2,2 см 2. Коллабирование <50%	Ни один признак		Один из двух признаков		Оба
УЗИ органов грудной клетки	<15 Б-линий при сканировании 28 межреберных промежутков		15-30 Б-линий при сканировании 28 межреберных промежутков		>30 Б-линий при сканировании 28 межреберных промежутков

ПЯР – печеночно-яремный рефлюкс, BNP – натрийуретический пептид типа В, NT-proBNP – N-терминальный участок мозгового натрийуретического пептида, УЗИ НПВ – ультразвуковое исследование нижней полой вены

В фармакокинетике петлевых диуретиков существуют значительные различия (табл. 2). Торасемид и буметанид имеют биодоступность 80-100% при пероральном применении, в то время как у фуросемида этот показатель имеет широкую вариабельность – 10-100% [22]. Прием пищи также может влиять на фармакокинетику: уменьшая максимальную концентрацию петлевых диуретиков вдвое и увеличивая время достижения максимальной концентрации в сыворотке на 30-60 мин [23]. Прием пищи больше ухудшает абсорбцию фуросемида и буметанида, в то время как биодоступность торасемида практически не изменяется. При пероральном назначении  $T_{1/2}$  фуросемида – 2 ч, буметанида – 1 ч, торасемид имеет самый длинный период полувыведения – 3,5 ч [24]. Период полувыведения торасемида при почечной недостаточности не изменяется, так как он метаболизируется на 80% в печени.

Петлевые диуретики связываются с белками плазмы крови более чем на 90% [10] и должны секретироваться в проксимальный извитой каналец через несколько органических анионных транспортеров. Поэтому необходима адекватная их дозировка, обеспечивающая достаточную концентрацию диуретика в плазме (поскольку почечная перфузия часто бывает сниженной при сердечной недостаточности, что приводит к уменьшению секреции петлевых диуретиков) [10]. Кроме того, снижение содержания белка в плазме крови также может привести к уменьшению секреции петлевых диуретиков [10,25].

### Клинико-фармакологические особенности торасемида

При пероральном применении торасемид всасывается в желудочно-кишечном тракте с ограниченным эффектом «первого прохождения» через печень. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови достигается в течение 1 ч (при применении вместе с едой  $\approx 1,5$  ч) после приема внутрь. Более 99% торасемида связывается с белками плазмы крови. Объем распределения ( $V_d$ ) у здоровых добровольцев и у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью или хронической сердечной недостаточностью – от 12 до 15 л., у пациентов с циррозом печени  $V_d$  увеличивается вдвое. Около 80% торасемида метаболизируется в печени CYP2C9 и, в незначительной степени, CYP2C8 и CYP2C18 с образованием трех метаболитов (основной метаболит М5 – неактивный, М3 имеет 1/10 активности торасемида, М1 – активность эквивалента торасемиду) [27]. Большая часть торасемида элиминируется с калом, 20% выводится почками в неизменном виде [28,29]. Данные особенности элиминации торасемида практически не влияют на фармакокинетику при нарушении функции почек, что компенсируется увеличением печеночного клиренса. У пациентов с циррозом печени наблюдается увеличение биодоступности почти на 80%, вероятно, из-за снижения пресистемного метаболизма, что приводит к увеличению объема распределения, периода полувыведения и почечного клиренса – доля торасемида в моче возрастает на 70%. Однако значительной раз-

Table 2. Comparative characteristics of the loop diuretics [adapted from 4,26]

Таблица 2. Сравнительная характеристика свойств петлевых диуретиков [адаптировано из 4,26]

Параметр	Фуросемид	Торасемид	Буметанид
Сравнительная внутривенная активность, мг	40	20	1
Отношение пероральной к внутривенной дозе	1:2	1:1	1:1
Биодоступность, %	10-100	80-100	80-100
Период полувыведения, ч	1,5-2,0	3-4	1,0-1,5
Продолжительность действия, ч	6-8	6-16	4-6
Начальная доза, мг	20-40	2,5-10	0,5-1
Обычная доза при хронической сердечной недостаточности, мг	40-240	10-20	1-5
Максимальная суточная доза, мг	600	200	10

ницы в натрийурезе не наблюдается, возможно из-за компенсаторных изменений в фармакокинетике торасемида: предположительно, из-за меньшей связи с белками торасемид дольше и в большем количестве выделяется в мочу [30].

Также преимуществами торасемида над другими диуретиками являются его дополнительные антифибротические и нейрогормональные эффекты.

Согласно результатам исследования *in vitro* торасемид снижает симпатическую активность и ингибирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, уменьшая секрецию альдостерона из клеток надпочечников и блокируя синтез и связывание с рецепторами [31]. Благодаря антиальдостероновому действию торасемид в меньшей степени, чем фуросемид вызывает гипокалиемию [20]. Кроме того, торасемид снижает синтез коллагена миокарда, тем самым уменьшая фиброз и улучшая диастолические свойства миокарда [32].

В сравнительных исследованиях с фуросемидом торасемид продемонстрировал более высокую клиническую эффективность и переносимость [33], а также способность уменьшать число повторных госпитализаций [34]. По данным последнего мета-анализа, включающего 14 исследований и 8127 пациентов, применение торасемида в отличие от фуросемида было ассоциировано с улучшением функционального класса сердечной недостаточности и уменьшением повторных госпитализаций [35].

Учитывая то, что петлевые диуретики используются почти у 80% пациентов с ХСН, актуальной является разработка объективных критериев, определяющих выбор диуретика. Американский Национальный Институт Сердца, Легких и Крови (US National Heart, Lung, and Blood Institute) недавно утвердил финансирование исследования TRANSFORM-HF – проспективного сравнительного исследования эффективности торасемида в сравнении с фуросемидом при лечении ХСН у 6000 пациентов [20].

Очень важно в клинической практике помнить о том, что диуретики, в частности, торасемид, как наиболее эффективный из них, должны назначаться в адекватных дозах и на длительный срок. Терапевтическая доза торасемида при лечении отечного синдрома различной этиологии, в том числе, при хронической сердечной недостаточности составляет 5 мг один раз в день, при необходимости дозу следует постепенно увеличить до 20–40 мг один раз в день, в отдельных случаях требуется еще большее повышение дозы (до 200 мг в день) [36]. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Следует помнить о том, что торасемид рекомендуется принимать после завтрака, запивая небольшим количеством воды [36]. Препарат назначают на длительный период или до момента исчезновения отеков [36].

Таким образом, торасемид считается одним из самых эффективных петлевых диуретиков на сегодняшний день у больных с застойными явлениями при ХСН, и является диуретическим средством первого выбора при лечении пациентов с сердечной недостаточностью различной степени тяжести. Почти 15 лет назад на российском рынке появился Диувер (торасемид, фирма Тева, Израиль), за многие годы своего применения он зарекомендовал себя как высокоэффективный и безопасный препарат. Широкое использование препарата Диувер в клинической практике существенно расширяет возможности диуретической терапии, в том числе, у пациентов с ХСН, позволяет добиваться значительного улучшения качества жизни этих больных благодаря быстрому и выраженному диуретическому эффекту, а также более низкой частоте развития нежелательных реакций по сравнению с диуретиками первых поколений.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией Тева, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Teva, but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

1. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*. 2015; 385(9970):812-24. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61889-4.
2. Roger V.L. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113(6):646-59. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.113.300268.
3. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13 (In Russ.) [Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
4. Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T., et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН, РКО, РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475.
5. Packer M. The Future Treatment of Heart Failure? *Eur Heart J*. 2018;39(1):5-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehx745.
6. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
7. Faris R., Flather M., Purcell H., et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002;82(2):149-58. DOI:10.1016/s0167-5273(01)00600-3.
8. Faris R., Flather M.D., Purcell H., et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;25(1):CD003838. DOI:10.1002/14651858.CD003838.pub2.
9. Damman K., Kjekshus J., Wikstrand J., et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):328-36. DOI:10.1002/ehfj.462.
10. Mullens W., Damman K., Harjola V.P., et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):137-155. DOI:10.1002/ehfj.1369.
11. Ferreira J.P., Girerd N., Bettencourt M.P., et al. Lack of diuretic efficiency (but not low diuresis) early in an acutely decompensated heart failure episode is associated with increased 180-day mortality. *Cardiorenal Med*. 2017;7(2):137-49. DOI:10.1159/000455903.
12. Testani J.M., Hanberg J.S., Cheng S., et al. Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients with Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002370. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002370.
13. Brinkley D.M., Burpee L.J., Chaudhry S.P., et al. Spot urine sodium as triage for effective diuretic infusion in an ambulatory heart failure unit. *J Card Fail*. 2018;24(6):349-54. DOI:10.1016/j.cardfail.2018.01.009.
14. Vasko M.R., Cartwright D.B., Knoche J.P., et al. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1985;102(3):314-8. DOI:10.7326/0003-4819-102-3-314.
15. Kaissling B., Stanton B.A. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased sodium delivery. *Am J Physiol*. 1988;255(6 Pt 2):F1256-68. DOI:10.1152/ajprenal.1988.255.6.F1256.
16. Maaten J.M., Dunning A.M., Valente M.A., et al. Diuretic response in acute heart failure - an analysis from ASCEND-HF. *Am Heart J*. 2015;170(2):313-21. DOI:10.1016/j.ahj.2015.05.003.
17. Huerta C., Varas-Lorenzo C., Castellsague J., Garcia Rodriguez L.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart*. 2006;92(11):1610-5. DOI:10.1136/hrt.2005.082388.
18. Galve E., Mallol A., Catalan R., et al. Clinical and neurohumoral consequences of diuretic withdrawal in patients with chronic, stabilized heart failure and systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(5):892-8. DOI:10.1016/j.ejheart.2004.09.006.
19. Neuberger G.W., Miller A.B., O'Connor C.M., et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2002;144(1):31-8. DOI:10.1067/mhj.2002.123144.
20. Greene S.J., Mentz R.J. Potential advantages of torsemide in patients with heart failure: more than just a "water pill"? *Eur J Heart Fail*. 2018;20(3):471-473. DOI:10.1002/ehfj.1024.
21. Wilcox C.S. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(3):798-805.
22. Felker G.M., Mentz R.J. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2145-53. DOI:10.1016/j.jacc.2011.10.910.
23. Bard R.L., Bleske B.E., Nicklas J.M. Food: an unrecognized source of loop diuretic resistance. *Pharmacotherapy*. 2004;24(5):630-7. DOI:10.1592/phco.24.6.630.34736.
24. Vargo D.L., Kramer W.G., Black P.K., et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57(6):601-9. DOI:10.1016/0009-9236(95)90222-8.
25. Brater D.C. Pharmacokinetics of loop diuretics in congestive heart failure. *Br Heart J*. 1994;72(2 Suppl):S40-3. DOI:10.1136/hrt.72.2\_suppl.s40.
26. Pham D., Grodin J.L. Dilemmas in the Dosing of Heart Failure Drugs: Titrating Diuretics in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(2):108-12. DOI:10.15420/cfr.2017.10.1.
27. Barroso M.B., Alonso R.M., Jimenez R.M. Simultaneous determination of torsemide and its major metabolite M5 in human urine by high-performance liquid chromatography-electrochemical detection. *J Chromatogr Sci*. 2001;39(11):491-6. DOI:10.1093/chromsci/39.11.491.
28. Knauf H., Mutschler E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of torsemide. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(1):1-24. DOI:10.2165/00030888-199834010-00001.
29. Neugebauer G., Besenfelder E., von Möllendorff E. Pharmacokinetics and metabolism of torsemide in man. *Arzneimittelforschung*. 1988;38(1A):164-6.
30. Schwartz S., Brater D.C., Pound D., et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(1):90-7. DOI:10.1038/clpt.1993.116.
31. Buggie J., Mentz R.J., Pitt B., et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J*. 2015;169(3):323-33. DOI:10.1016/j.ahj.2014.12.009.
32. Kasama S., Toyama T., Hatori T., et al. Effects of torsemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Heart*. 2006;92(10):1434-40. DOI:10.1136/hrt.2005.079764.
33. Müller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B. Torsemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV: efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail*. 2003;5(6):793-801. DOI:10.1016/s1388-9842(03)00150-8.
34. Stroupe K.T., Forthofer M.M., Brater D.C., Murray M.D. Healthcare Costs of Patients with Heart Failure Treated with Torsemide or Furosemide. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(5):429-40. DOI:10.2165/00019053-200017050-00002.
35. Miles J.A., Hanumanth B.K., Patel K., et al. Torsemide versus furosemide and intermediate-term outcomes in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20(6):379-388. DOI:10.2459/JCM.0000000000000794.
36. Instructions for the medical use of the drug Diuver [cited by Feb 02, 2020]. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=95845b30-2b90-47c8-8285-9567628ad81b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=95845b30-2b90-47c8-8285-9567628ad81b&t=) (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению препарата Диуввер [цитировано 14.02.2020]. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=95845b30-2b90-47c8-8285-9567628ad81b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=95845b30-2b90-47c8-8285-9567628ad81b&t=)].

### About the Authors:

**Nupaysat M. Gafurova** – MD, Postgraduate Student, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

**Evgenia V. Shikh** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Director of Institute of Professional Education, Sechenov University

**Olga D. Ostroumova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

### Сведения об авторах:

**Гафурова Нупайсат Магомедовна** – аспирант, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Ших Евгения Валерьевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования, Сеченовский Университет

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д.м.н., профессор, зав.кафедрой терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский университет



# Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Взгляд клинического фармаколога

Марина Владимировна Журавлева<sup>1,2\*</sup>, Елена Валентиновна Лучинина<sup>3</sup>,  
Татьяна Владимировна Шелехова<sup>3</sup>, Светлана Юрьевна Сереброва<sup>1,2</sup>,  
Сергей Александрович Белков<sup>1</sup>, Артем Иванович Дмитриев<sup>4</sup>,  
Галина Ивановна Городецкая<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения  
Россия, 127051, Москва, Петровский б-р, 8 стр. 2

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

<sup>3</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского  
Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Садовая, 137

<sup>4</sup> Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского  
Россия, 109240, Москва, ул. Яузская, 11

Современная тактика лечения артериальной гипертензии (АГ) подразумевает использование как моно, так и комбинированной терапии. При этом монотерапия рекомендуется в основном пациентам низкого риска и тем, у кого систолическое артериальное давление (АД) < 150 мм рт.ст. Также следует отдавать предпочтение монотерапии у пациентов очень высокого риска с высоким нормальным уровнем АД и у ослабленных пожилых пациентов. Однако большинству пациентов с АГ в качестве начальной терапии рекомендуется комбинированная терапия. Стартовая комбинированная терапия более эффективно снижает АД, чем монотерапия, даже в низких дозах она обычно более эффективна, чем монотерапия в максимальной дозе. Наиболее часто назначаемые в настоящее время комбинации включают в себя блокатор ренин-ангиотензиновой системы (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II) с антагонистом кальция или диуретиком. Комбинация лизиноприла с амлодипином не только доказала свою высокую эффективность в различных зарубежных и российских исследованиях, но и оказалась фармакоэкономически более выгодной. Фиксированные комбинации лизиноприла и амлодипина являются оптимальным выбором при лечении больных АГ благодаря всем преимуществам обоих компонентов, входящих в его состав, а также благодаря всем достоинствам комбинированных препаратов: более высоким показателям эффективности и безопасности по сравнению с монотерапией и лучшей приверженности пациентов лечению.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированная комбинация, амлодипин/лизиноприл.

**Для цитирования:** Журавлева М.В., Лучинина Е.В., Шелехова Т.В., Сереброва С.Ю., Белков С.А., Дмитриев А.И., Городецкая Г.И. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Взгляд клинического фармаколога. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):601-606. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-12

## Combined Therapy of Arterial Hypertension. The Opinion of a Clinical Pharmacologist

Marina V. Zhuravleva<sup>1,2\*</sup>, Elena V. Luchinina<sup>3</sup>, Tatyana V. Shelekhova<sup>3</sup>, Svetlana Yu. Serebrova<sup>1,2</sup>, Sergey A. Belkov<sup>1</sup>, Artem I. Dmitriev<sup>4</sup>, Galina I. Gorodetskaya<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Petrovskii bulv. 8-2, Moscow, 127051 Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

<sup>3</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Sadovaya ul. 137, Saratov, 410012 Russia

<sup>4</sup> Moscow City Clinical Hospital named after I.V. Davydovsky. Yauzskaya ul. 11, Moscow, 109240 Russia

Modern tactics of treatment of arterial hypertension (AH) involves the use of both monotherapy and combination therapy. Monotherapy is recommended primarily for low-risk patients with systolic blood pressure (BP) < 150 mm Hg. Monotherapy should also be preferred in very high risk patients with high normal BP and frail elderly patients. However, combination therapy is recommended for most hypertensive patients as initial therapy. Starting combination therapy is more effective in lowering BP than monotherapy. Even at low doses, it is usually more effective than maximum dose monotherapy. The most commonly prescribed combinations today contain a renin-angiotensin system blocker (angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blocker) with a calcium antagonist or diuretic. The combination of lisinopril with amlodipine not only proved its high efficiency in various international and Russian studies, but also turned out to be pharmaco-economically more profitable. Fixed combinations of lisinopril and amlodipine are the optimal choice in the treatment of hypertensive patients, due to all the advantages of both components: higher efficacy and safety rates compared to monotherapy and better patient adherence to treatment.

**Keywords:** arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, fixed combination, amlodipine/lisinopril.

**For citation:** Zhuravleva M.V., Luchinina E.V., Shelekhova T.V., Serebrova S.Y., Belkov S.A., Dmitriev A.I., Gorodetskaya G.I. Combined Therapy of Arterial Hypertension. The Opinion of a Clinical Pharmacologist. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):601-606. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-12

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mvzhuravleva@mail.ru

Received/Поступила: 10.07.2020

Accepted/Принята в печать: 15.07.2020

## Введение

Фактором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире по-прежнему остается артериальная гипертензия (АГ). При этом прослеживается четкая корреляция между смертностью и уровнем артериального давления (АД), что делает снижение АД до целевых уровней основной (но не единственной) задачей врача [1,2].

Выполненные в разных странах мира исследования, в том числе, положенные в основу актуальных рекомендаций по АГ [2,3], свидетельствуют о том, что значительному числу пациентов с АГ необходимо одновременно принимать не менее двух антигипертензивных препаратов с различными механизмами действия (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C) [3,4].

Мета-анализ более 40 исследований показал, что комбинация двух препаратов из любых 2 классов антигипертензивных средств увеличивает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы 1 препарата [2,5].

## Комбинированная антигипертензивная терапия

Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии определяются рядом факторов:

- воздействие на различные патогенетические механизмы развития АГ;
- усиление гипотензивных эффектов препаратов;
- усиление их органопротективных свойств;
- снижение риска побочных явлений;
- простота титрования и назначения;
- более высокая приверженность к лечению [2,6].

Наиболее важными достоинствами комбинированной антигипертензивной терапии является уменьшение частоты нежелательных побочных реакций и улучшение переносимости лечения. Как известно, в большинстве случаев эффективность препарата возрастает с увеличением дозы, однако параллельно существенно возрастает и риск побочных явлений. В связи с этим назначение лекарственных средств (ЛС) в низких дозах значительно реже вызывает нежелательные побочные реакции, чем применение препаратов в субмаксимальных и максимальных дозах [7,8]. Назначение комбинированной терапии позволяет использовать каждый из комбинируемых препаратов в более низких дозах, чем требуется при монотерапии. Кроме того, в ряде случаев возможно получить не только синергичный эффект от комбинации препаратов, но и потенцирование, когда одно из лекарств в комбинации усиливает действие другого, или нивелирует побочные эффекты.

Наиболее эффективно комбинированная терапия АГ предотвращает поражение органов-мишеней, а также приводит к уменьшению числа сердечно-сосудистых

осложнений [9]. Наиболее рациональными антигипертензивными комбинациями являются следующие:

- антагонисты кальция (АК) с диуретиками;
- АК с ингибиторами ангиотензин превращающего фермента (иАПФ);
- АК с блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА);
- диуретики с иАПФ;
- диуретики с БРА [2].

Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии наиболее предпочтительной комбинацией является комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (иАПФ или БРА) с АК или диуретиком [2]. Также могут использоваться другие комбинации 5 основных классов [2, 10-15].

Комбинация иАПФ и АК на сегодняшний день является одной из оптимальных. За счет взаимного потенцирования она обладает выраженными антигипертензивными и органопротективными свойствами и, что важно, практически не вызывает метаболического синдрома.

В исследовании ASCOT-BPLA, в котором сравнивались 2 комбинации ЛС: иАПФ с АК и комбинации бета-адреноблокатора с диуретиком, было показано, что в сравнении с комбинацией бета-адреноблокатора и диуретика при одинаковом снижении АД влияние на конечные точки оказалось лучше при использовании комбинации иАПФ и АК. Еще одно преимущество данной комбинации, выявленное в исследовании – это уменьшение числа новых случаев сахарного диабета 2 типа на 29% (567 случаев против 799) [16]. В исследовании CAFE (Conduit Artery Functional Endpoint, проведенном в рамках ASCOT-BPLA), было показано, что систолическое артериальное давление (САД) и пульсовое АД в аорте было статистически значимо ниже в группе больных, получавших АК и иАПФ [17], по сравнению с пациентами, принимавшими бета-адреноблокатор и диуретик [18].

Значительное превосходство данной комбинации было показано в публикации промежуточных результатов исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [11]. Было обнаружено статистически более выраженное снижение риска (на 20%) сердечно-сосудистых осложнений, в связи с чем исследование завершили досрочно [19]. Результаты этого исследования отмечены в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов, где подчеркивается, что обнаруженный эффект (снижение риска сердечно-сосудистых осложнений) отмечается только при использовании комбинации иАПФ и АК [3].

По литературным данным проводились неоднократные сравнения различных фиксированных ком-

бинаций ЛС, в т.ч. комбинации иАПФ с антагонистами кальция дигидропиридинового ряда и комбинации иАПФ с тиазидными диуретиками.

В результате было обнаружено, что у пациентов, принимавших фиксированные комбинации «иАПФ/амлодипин», частота сердечно-сосудистых заболеваний и смертности оказалась статистически значимо ниже на 19,6%, чем в группе, получавшей фиксированную комбинацию того же иАПФ с гидрохлортиазидом [11], а по снижению риска инфаркта миокарда эта цифра составила 21,2%. Также статистически значимые различия были выявлены в снижении на 13,9% необходимости в проведении коронарной реваскуляризации [11]. По данным крупных фармакоэпидемиологических исследований в России иАПФ в практической медицине лидируют уже многие годы [20,21].

Амлодипин и препараты, его содержащие, входят в первую десятку среди наиболее часто назначаемых лекарственных средств в США [22]. Дополнительным преимуществом амлодипина является возможность использования у беременных.

В исследовании С.В. Недогоды с соавт. [23] сравнивали клиническую эффективность и переносимость двух фиксированных комбинаций – амлодипин/лизиноприл и эналаприл/гидрохлортиазид у пациентов с АГ 1-2 степени высокого и очень высокого риска. По данным офисного измерения АД фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл снижала САД и диастолическое АД (ДАД) на 19,5% и 18,8%, а фиксированная комбинация эналаприл/гидрохлортиазид – на 16,9% и 12,2%, соответственно.

В исследовании О.Д. Остроумовой [24] обе фиксированные комбинации – иАПФ/амлодипин и иАПФ/гидрохлортиазид статистически значимо уменьшали выраженность гипертрофии левого желудочка, причем, первая комбинация в значимо большей степени снизила величину индекса массы миокарда левого желудочка и толщину стенок левого желудочка, несмотря на относительно небольшой (12 нед) период наблюдения.

Сходные данные были получены Р. Бакаевым с соавт. [25], показавшим отчетливое органопротективное действие фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл, ее способность приводить к регрессу гипертрофии левого желудочка, улучшать диастолическую и систолическую функцию левого желудочка и уменьшать выраженность клинических проявлений сердечной и коронарной недостаточности.

В исследовании ELVERA [26] изучали эффективность комбинации амлодипин/лизиноприл у пациентов пожилого возраста с АГ. Показана высокая эффективность данной комбинации, регресс гипертрофии левого желудочка и улучшение диастолической функции левого желудочка, при этом гипотензивный эф-

фект не сопровождался снижением кровотока в органах-мишенях (сердце, мозг, почки).

Исследование А.А. Донской с соавт. [27] подтвердило статистически значимое снижение САД и ДАД у мужчин и у женщин на фоне терапии фиксированной комбинацией лизиноприла с амлодипином.

Эффективность и хорошая переносимость фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл была подтверждена и в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании HAMLET (Hungarian multicenter study) [28]. В исследовании продемонстрирована большая эффективность данной фиксированной комбинации в снижении АД по сравнению с монотерапией. При положительном терапевтическом эффекте более чем у 90% больных АГ переносимость и безопасность комбинированной и монотерапии были сопоставимы, а частота развития побочных эффектов (отеки голеней) на фоне применения фиксированной комбинации была значимо ниже [28].

В другом исследовании И.Р. Ерш с соавт. [29] изучали клиническую эффективность 12-ти месячной терапии фиксированной комбинацией амлодипин/лизиноприл у больных с АГ в амбулаторных условиях. Через 6 мес регулярной терапии фиксированной комбинацией амлодипин/лизиноприл было отмечено статистически значимое снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД, а также положительное влияние на параметры утренней динамики АД.

Согласно Клиническим рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [2] комбинированная терапия рекомендуется для большинства пациентов с АГ в качестве начальной терапии, т.е. сразу назначение комбинации ЛС, минуя этап монотерапии. Это позволяет уменьшить число принимаемых таблеток, улучшить приверженность лечению и минимизировать количество врачебных ошибок при назначении антигипертензивной терапии [13,30,31].

По результатам скрининга «МММ19» в России наблюдается низкая приверженность к приему антигипертензивной терапии и недостаточный контроль АГ. Лишь треть пациентов высокого риска измеряли АД в течение последних 12 мес. Более склонны к регулярному приему гипотензивных средств пациенты с АГ, имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые осложнения [32].

Применение фиксированных комбинаций в составе одной таблетки позволяет удвоить показатель «эффективность лечения», который в настоящее время составляет около 40% [2]. Интересные данные получили американские ученые по итогам ретроспективного исследования пациентов с АГ (n=484493). У больных, применяющих фиксированную комбинацию, приверженность к терапии была на 13% выше,

чем в группе, которая использовала монокомпонентную терапию, даже в начале лечения [33].

Немаловажным преимуществом является и то, что цена фиксированной комбинации, как правило, ниже стоимости двух отдельных антигипертензивных препаратов того же производителя. Но необходимо упомянуть и о недостатках: невозможность регулирования дозы каждого компонента в отдельности. Однако производители препаратов стараются выпускать комбинированные препараты с различными дозировками [4], что позволяет подобрать необходимую для пациента индивидуальную дозу.

Абсолютными противопоказаниями к назначению комбинированной терапии иАПФ с антагонистами кальция дигидропиридинового ряда являются: беременность, отек Квинке в анамнезе, гиперкалиемия (сывороточный калий  $>5,5$  ммоль/л), двусторонний стеноз почечной артерии. Относительными противопоказаниями: тахикардия, хроническая сердечная недостаточность, острые отеки нижних конечностей в анамнезе [2]. Это связано с основными нежелательными побочными эффектами комбинируемых препаратов. При приеме иАПФ могут возникать такие побочные эффекты, как нарушение функции почек, уремия, острая почечная недостаточность, возможная протеинурия, гиперкалиемия, а для АК – периферические отеки, тахикардия, аритмии, одышка.

Каким группам пациентов наиболее показана комбинация блокатора РАС с АК? В первую очередь, это пациенты с метаболическими нарушениями, для которых данная комбинация является «золотым стандартом». Также эта комбинация рекомендуется пациентам с АГ и периферическим атеросклерозом. У пациентов с АГ и метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2-го типа рекомендуется инициировать терапию с комбинации блокатора РАС с АК [2].

Одной из наиболее часто назначаемых фиксированных комбинаций блокатора РАС с АК является комбинация амлодипина и лизиноприла. На сегодняшний день в России зарегистрировано 7 таких препаратов с различными дозами комбинируемых препаратов, 2 из которых импортного производства и 5 – российского. Российский препарат Экламиз (ООО «Озон») при сравнимой эффективности имеет ценовые преимуще-

ства, что способствует импортозамещению и поддержанию российского фармацевтического рынка. Данный препарат обладает высокой антигипертензивной эффективностью, что выражается в достижении целевого уровня АД, имеет хороший профиль безопасности, и, согласно обновленным рекомендациям по диагностике и лечению АГ [2,3], может назначаться в качестве фиксированной комбинации первой линии для лечения пациентов с метаболическими нарушениями на фоне АГ.

## Заключение

Современная тактика лечения АГ подразумевает использование как моно, так и комбинированной терапии. При этом монотерапия рекомендуется в основном пациентам низкого риска и тем, у кого САД  $<150$  мм рт.ст. Также следует отдавать предпочтение монотерапии пациентам очень высокого риска с высоким нормальным уровнем АД и ослабленным пожилым пациентам [2]. Однако большинству пациентов с АГ в качестве начальной терапии рекомендуется комбинированная терапия. Стартовая комбинированная терапия более эффективно снижает АД, чем монотерапия, даже в низких дозах она обычно более эффективна, чем монотерапия в максимальной дозе [2,8].

Наиболее часто назначаемые в настоящее время комбинации включают в себя блокатор РАС с АК или диуретиком. Комбинация лизиноприла с амлодипином не только доказала свою высокую эффективность в различных зарубежных и российских исследованиях, но и оказалась фармакоэкономически более выгодной [34]. Фиксированные комбинации лизиноприла и амлодипина являются оптимальным выбором при лечении больных АГ, благодаря всем преимуществам обоих компонентов, входящих в его состав, а также всем достоинствам комбинированных препаратов: более высокими показателями эффективности и безопасности по сравнению с монотерапией и лучшей приверженностью пациентов лечению.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией Озон, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Ozon, but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

- Ostroumova O.D., Vygodin V.A., Dudaev V.A., et al. Efficiency and safety of therapy for arterial hypertension using a fixed combination of amlodipine 5 mg /lisinopril 20 mg in clinical practice: organization and preliminary results of the GEOGRAPHY program. *Cardiology*. 2014; 12: 10-6 (In Russ.) [Остругомова О.Д., Выгодин В.А., Дудаев В.А., др. Эффективность и безопасность терапии артериальной гипертензии с помощью фиксированной комбинации амлодипин 5 мг/лизиноприл 20 мг в клинической практике: организация и предварительные результаты программы ГЕОГРАФИЯ. *Кардиология*. 2014;12:10-6]. DOI:10.18565/cardio.2014.12.10-16.
- Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные Гипертензии*. 2019;16(1):6-31]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Lukina Y.V., Martsevich S.Y. Combination therapy of hypertension – a reliable way to target achieve. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(6):859-64 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Комбинированная терапия артериальной гипертензии - надежный путь достижения цели. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010;6(4):859-64]. DOI:10.20996/1819-6446-2010-6-6-859-864.

5. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;10(34):1921-32. DOI:10.1097/hjh.0000000000001052.
6. Chazova I.E., Karpov Yu.A., Chukaeva I.I., others. Opinion of experts from RMOAG: fixed combination of drugs azilsartan medoxomil and chlorthalidone - expanding the possibilities of combined therapy of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2015;3:3-6 (In Russ.) [Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Чукаева И.И., др. Мнение экспертов РМОАГ: фиксированная комбинация препаратов азилсартана медоксомил и хлорталидон - расширение возможностей комбинированной терапии артериальной гипертензии. *Системные Гипертензии*. 2015;3:3-6].
7. Yusuf S., Lonn E., Pais P., et al. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2032-43. DOI:10.1056/nejmoa1600177.
8. Wald D.S., Law M., Morris J.K., et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122:290-300. DOI:10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
9. Verzhinina A.M., Reut Yu.S., Gapon L.I., et al. The role of combined antihypertensive therapy in the prevention of target organ damage in patients with arterial hypertension in combination with metabolic disorders. *Medical Science and Education of the Urals*. 2016;1:5-8 (In Russ.) [Вершинина А.М., Реут Ю.С., Гапон Л.И., и др. Роль комбинированной антигипертензивной терапии в профилактике поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями. *Медицинская Наука и Образование Урала*. 2016;1:5-8].
10. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J., et al., ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2204-13. DOI:10.1056/nejmoa1208799.
11. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al., ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-28. DOI: 10.1056/nejmoa0806182.
12. Matsuzaki M., Ogihara T., Umemoto S., et al., Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2011;29:1649-59. DOI: 10.1097/hjh.0b013e328348345d.
13. MacDonald T.M., Williams B., Webb D.J., et al., British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006986. DOI:10.1161/jaha.117.006986.
14. Xu W., Goldberg S.I., Shubina M., Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:h158. DOI:10.1136/bmj.h158.
15. Egan B.M., Bandyopadhyay D., Shaftman S.R., et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59:1124-31. DOI:10.1161/hypertensionaha.112.194167.
16. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906. DOI:10.1016/s0140-6736(05)67185-1.
17. Williams B. The Conduit Artery Functional Endpoint (CAFE) study in ASCOT. *Journal of Human Hypertension*. 2001;15(15):S69-S73. DOI:10.1038/sj.jhh.1001088.
18. Elliott W. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Yearbook of Cardiology*. 2007;68-9. DOI:10.1016/s0145-4145(08)70037-6.
19. Izzo J.L. Lessons from the ACCOMPLISH trial. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2009; 6(119):344-6. DOI:10.20452/pamw.701.
20. Kontsevaya A.V., Romanenko T.S., Vygodin V.A., Fitilev S.B. Pharmacoepidemiology and the efficacy of antihypertensive treatment in real-life practice of the cardiology referral clinic. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):8-17 (In Russ.) [Концевая А.В., Романенко Т.С., Выгодин В.А., Фитилев С.Б. Фармакоэпидемиология и эффективность антигипертензивной терапии в реальной практике специализированного кардиологического учреждения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(1):8-17]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-1-8-17.
21. Leonova M.L., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. and a group of researchers. Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in Russia: an analysis of physicians' adherence (based on the results of the PIFAGOR IV study). *Systemic Hypertension*. 2015; 12(1):19-25 (In Russ.) [Леонова М.Л., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и группа исследователей. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). *Системные Гипертензии*. 2015;12(1):19-25]. DOI:10.26442/2075-082x\_12.1.19-25.
22. The top 50 prescription drugs filled in the U.S. Consumers, Drugs, Healthcare Professionals, Industry News [cited by Jun 16, 2020]. Available from: <https://www.lowestmed.com/top-50-prescription-drugs-filled>.
23. Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyayeva A.A., et al. Comparative effectiveness of fixed-dose combinations of lisinopril/amlodipine and enalapril/hydrochlorothiazide. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(2):25-9 (In Russ.) [Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А., и др. Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2013;12(2):25-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2013-2-25-29.
24. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Lopukhina M.V. Comparative analysis of the efficacy of fixed-dose combinations of amlodipine/lisinopril and bisoprolol/hydrochlorothiazide in patients with essential arterial hypertension combined with obesity and overweight. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):443-53 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлортиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(4):443-53]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-443-453.
25. Bakaev R., Strutynskij A., Glazunov A., et al. Equator in patients with hypertension, combined with coronary heart disease and chronic heart failure. *Vrach*. 2010;2:44-7 (In Russ.) [Бакаев Р., Струтынский А., Глазунов А., и др. Экватор у больных с гипертонической болезнью, сочетающейся с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. *Врач*. 2010;2:44-7].
26. Terpsstra W.F., May J.F., Smit A.J., et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens*. 2001;19(2):303-9. DOI:10.1097/00004872-200102000-00018.
27. Donskaja A.A., Morozov S.N., Morozova E.A. Evaluation of the effect of monotherapy with the Equator on hemodynamic parameters in persons with arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;6(4) Suppl 2:37 (In Russ.) [Донская А.А., Морозов С.Н., Морозова Е.А. Оценка влияния монотерапии Экватором на гемодинамические показатели у лиц с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2008;6(4) Приложение 2:37].
28. Farsang C., a HAMLET Vizsgalok nevelen. A lisinopril es az amlodipin kombinaciojanak elonyei az antihypertensiv terapiaban. *A Hypertoniaban adott Amlodipin 5 mg es Lisinopril 10 mg tablettak hatekonyasaganak es toleralhatosaganak osszehasonlito vizsgalata kulon es Egyutt alkalmazott Terapiakent (HAMLET). Multicentrikus vizsgalat eredmenyei. Hypertonia es Nephrologia*. 2004;8(2):72-8.
29. Ersh I.R. Zaicev V.I., Romanchuk E.V., et al. Efficacy of long-term therapy with the Equator in patients with arterial hypertension in ambulatory conditions. *Mezhdunarodnye Obzory: Klinicheskaya Praktika i Zdorov'e*. 2014;2(8):74-86 (In Russ.) [Ерш И.Р., Зайцев В.И., Романчук Э.В., и др. Эффективность длительной терапии препаратом Экватор больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях. *Международные Обзоры: Клиническая Практика и Здоровье*. 2014;2(8):74-86].
30. Corrao G., Parodi A., Zambon A., et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by twodrug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*. 2010;28:1584-90. DOI:10.1097/hjh.0b013e328339f9fa.
31. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55:399-407. DOI:10.1161/hypertensionaha.109.139816.
32. Rotar O.P., Tolkunova K.M., Solntsev V.N., et al. Adherence to treatment and control of arterial hypertension within the framework of the Russian MMM screening campaign 19. *Russian Cardiological Journal*. 2020;25(3):37-45 (In Russ.) [Ротар О. П., Толкунова К. М., Солнцев В. Н., и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга MMM19. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(3):37-45]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3745.
33. Lauffenburger J.C., Landon J.E., Fischer M.A. Effect of Combination Therapy on Adherence Among US Patients Initiating Therapy for Hypertension: a Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2017;32(6):619-25. DOI:10.1007/s11606-016-3972-z.
34. Malchikova S.V., Tarlovskaya E.I. Comparative cost-effectiveness analysis of different options for antihypertensive therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5:35-40 (In Russ.) [Мальчикова С.В., Е.И. Тарловская. Сравнительный анализ «затраты-эффективность» различных вариантов антигипертензивной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2009;5:35-40]. DOI:10.20996/1819-6446-2009-5-5-35-40.

About the Authors:

**Marina V. Zhuravleva** – MD, PhD, Professor, Deputy Director, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov University

**Elena V. Luchinina** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

**Tatyana V. Shelekhova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

**Svetlana Yu. Serebrova** – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov University; Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

**Sergey A. Belkov** – MD, PhD, Professor, Leading Analyst, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

**Artem I. Dmitriev** – MD, Moscow City Clinical Hospital named after I.V. Davydovsky

**Galina I. Gorodetskaya** – MD, PhD, Assistant, Chair of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov University; Leading Analyst, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

Сведения об авторах:

**Журавлева Марина Владимировна** – д.м.н., профессор, зам. директора, Центр клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Лучинина Елена Валентиновна** – к.м.н., доцент, кафедра профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

**Шелехова Татьяна Владимировна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

**Сереброва Светлана Юрьевна** – д.м.н, профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет; профессор, Центр клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения

**Белков Сергей Александрович** – д.м.н., профессор, ведущий аналитик, Центр клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения

**Дмитриев Артем Иванович** – врач, Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского

**Городецкая Галина Ивановна** – к.м.н., ассистент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет; ведущий аналитик, Центр клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения

# Сердечно-сосудистая коморбидность: пациент с ишемической болезнью сердца и атеросклерозом периферических артерий. Как выявить и управлять рисками ишемических событий?

Ольга Леонидовна Барбараш, Василий Васильевич Кашталап,  
Ирина Александровна Шибанова\*

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний  
Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

В обзорной статье представлены современные данные о феномене коморбидности при ишемической болезни сердца (ИБС), обозначены ее частота, зависимость от возраста, клинико-прогностическая значимость и возрастающая актуальность для практического здравоохранения. Представлены позиции одной из составляющих сердечно-сосудистой коморбидности – мультифокального атеросклероза. Обозначены существующие подходы к выявлению и клинической оценке мультифокального атеросклероза, а также к управлению высоким риском ишемических событий у таких пациентов. На основании результатов проведенных клинических исследований выделены основные позиции по профилактике риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сочетанием ИБС и атеросклероза периферических артерий с помощью комбинации антикоагулянта – ривароксабана и антиагреганта – ацетилсалициловой кислоты. Представлены перспективные возможности использования такого терапевтического подхода к ведению коморбидных пациентов в рутинной клинической практике.

**Ключевые слова:** мультифокальный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, прогноз, ривароксaban.

**Для цитирования:** Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шибанова И.А. Сердечно-сосудистая коморбидность: пациент с ишемической болезнью сердца и атеросклерозом периферических артерий. Как выявить и управлять рисками ишемических событий? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):607-613. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-08

## Cardiovascular Comorbidity: Patient with Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Atherosclerosis. How to Identify and Manage the Risks of Ischemic Events?

Olga L. Barbarash, Vasilii V. Kashtalap, Irina A. Shibanova\*

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Sosnoviy bulv. 6, Kemerovo, 650002 Russia

Modern data on comorbidity in coronary artery disease (CAD) are presented in the article, as well as its frequency, dependence on the age, clinical and prognostic significance, and increasing relevance for practical health care. The positions of one of the components of cardiovascular comorbidity – multifocal atherosclerosis – are presented. The existing approaches to the detection and clinical assessment of multifocal atherosclerosis, as well as to the management of the high risk of ischemic events in such patients, are outlined. The main positions on the prevention of the risk of cardiovascular complications in patients with CAD and atherosclerosis of the peripheral arteries using a combination of the anticoagulant – rivaroxaban and the antiplatelet agent – acetylsalicylic acid, are highlighted on the basis of the results of clinical studies. Promising possibilities of using such a therapeutic approach to the management of comorbid patients in routine clinical practice are presented.

**Keywords:** multifocal atherosclerosis, coronary artery disease, comorbidity, prognosis, rivaroxaban.

**For citation:** Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Shibanova I.A. Cardiovascular Comorbidity: Patient with Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Atherosclerosis. How to Identify and Manage the Risks of Ischemic Events? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):607-613. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-08

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): shibia@kemcardio.ru

## Введение

В связи с размером социально-экономического ущерба, связанного с ишемической болезнью сердца (ИБС), это заболевание является предметом активного изучения в последние десятилетия. К настоящему времени определены многие факторы риска развития ИБС, такие как артериальная гипертензия, нарушения липидного и углеводного обменов, курение, избыточная масса тела/ожирение и многие другие [1,2]. Тем не менее, обнаруживаются все новые и новые факторы и маркеры риска развития и неблагоприятного исхода

ИБС. Кроме того, активно выявляются предикторы низкой эффективности лечения ИБС – недостаточная приверженность пациента, социально-экономические факторы и коморбидность (сочетание нескольких заболеваний, патогенетически связанных между собой, либо протекающих синхронно без единого механизма прогрессирования).

Известно, что коморбидность в современных условиях рассматривается как одно из условий реализации неблагоприятного течения любого острого и хронического заболевания. Эта позиция особенно справедлива для сердечно-сосудистой патологии, поскольку успехи в лечении ее острых и хронических форм закономерно сопровождаются старением популяции пациентов и

Received/Поступила: 24.04.2020

Accepted/Принята в печать: 04.06.2020

проявляются ростом коморбидных состояний. В связи с этим активно обсуждается произошедшее в течение последних десятилетий изменение «портрета» пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего, с ИБС [3-5].

В современной медицине все больше внимания уделяется научным исследованиям, посвященным сочетанию различных нозологических форм и их взаимному отягощению. Это оправдано с точки зрения клинической практики, так как изолированное течение заболевания является, скорее, исключением, чем правилом. Знание особенностей течения болезней при их сочетании позволит сформировать персонализированный подход к ведению пациента, снизить число допускаемых практикующим врачом ошибок. Все большее количество исследователей сходятся в том, что коморбидность необходимо рассматривать не просто как совокупность нескольких заболеваний, но как определенное патогенетическое взаимоотношение, приводящее к формированию новой «наднозологии» с иными качественными и количественными проявлениями [6,7]. До сих пор активно обсуждается общепринятая терминология и классификация этих состояний [8,9]. При этом проблемы влияния коморбидных состояний на клиническое течение заболеваний, особенности диагностики, выбор тактики лечения, а также объяснение единых механизмов их развития нашли отражение в научных исследованиях отечественных и зарубежных ученых и клиницистов [10-18]. Так, Ф.И. Белялов в аналитических обзорах представил собственные данные, ярко характеризующие коморбидную патологию, подчеркнув, что проявления коморбидности увеличиваются по частоте у пожилых пациентов; патологические синдромы при этом объединены универсальными патофизиологическими механизмами формирования; коморбидность ассоциируется с увеличением тяжести клинического состояния и ухудшением прогноза; наличие коморбидности необходимо учитывать при планировании диагностики болезней, лечебных и реабилитационных мероприятий, обосновании экономических затрат на лечение пациента [16-18].

### **Анализ коморбидной патологии при ИБС**

Анализу коморбидной патологии у пациентов с ИБС посвящены ряд международных регистров. Одними из самых известных являются Euro Heart Survey [19] и REACH [20], хотя их результаты могут считаться в некоторой степени устаревшими (не в последнюю очередь – по причине особенностей критериев включения). С этой точки зрения большой интерес могут представлять результаты более поздних регистров. Так, по данным регистра CLARIFY [21,22] среди 32703 пациентов из 45 стран сахарный диабет имели треть

участников, перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда – более половины, нарушения липидного обмена – почти 75% пациентов, бронхообструктивные заболевания – 7%. Одним из последних регистров, характеризующих пациентов со стабильными формами ИБС, является регистр Европейского общества кардиологов EORP CICD-LT [4], в котором около 20% пациентов были представлены российскими больными. Авторы анализа пришли к выводу о высокой частоте выявления ожирения (34%), сердечной недостаточности в анамнезе (46%), поражений артерий нижних конечностей (8%), фибрилляции предсердий (16%), неконтролируемых артериальной гипертензии (25%) и сахарного диабета (26%); суммарно у 54% пациентов регистра отмечался уровень гликозилированного гемоглобина >7%.

В последнее время стали говорить не только о факте коморбидности при ИБС, но и оценивать фенотипы коморбидности. Была показана важность оценки показателей коморбидности и ее фенотипа в отношении прогноза пациентов с ИБС. Кроме того, были сделаны важные выводы о повышении «бремени» коморбидности с течением времени наблюдения за пациентами. Так, в последние 15 лет на фоне снижения количества впервые зарегистрированных диагнозов ИБС произошло значительное увеличение доли коморбидности: число пациентов, имеющих пять и более коморбидных состояний, увеличилось в четыре раза (с 6% до 24%). Во все анализируемые периоды времени «бремя» коморбидности определялось возрастом, полом и социальным статусом пациентов [23].

Международные регистры подчеркивают существование национальных различий в портрете пациентов с ИБС. Факт более тяжелой коморбидности, «насыщенности» российских пациентов факторами риска был выявлен при анализе регистров REACH [20,24], CLARIFY [21,22], EORP CICD-LT [4]. Так, по данным регистра CLARIFY в странах Восточной Европы (Россия и Украина) пропорция пациентов с перенесенными ранее ИМ среди пациентов с хроническими формами ИБС составляет 79%, в то время как в странах Азии этот показатель составил 59%, доля курильщиков среди пациентов из стран Восточной Европы составила 19%, что было больше, чем в других регионах (например, в Северной Америке доля курильщиков была равна 6%). Кроме того, в странах Восточной Европы крайне высокой оказалась частота диагностики проявлений мультифокального атеросклероза. Так, минимальная доля пациентов с поражением прецеребральных артерий выявлена в странах Азии (2%), артерий нижних конечностей – на Ближнем Востоке (3%). Максимальный процент таких поражений оказался у пациентов из стран Западной Европы – 11% и 13%, соответственно. У пациентов из государств Восточной



Европы эти показатели составили 10% и 13%, соответственно.

### Коморбидные состояния как маркеры неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что коморбидные состояния у пациентов с ИБС являются маркерами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Так, по данным исследования CLARIFY [22] наличие сахарного диабета ассоциируется с увеличением вероятности развития сердечно-сосудистой смерти или нефатального ИМ в 1,5 раза, цереброваскулярного события – в 1,7 раз, периферического атеросклероза с поражением сосудов нижних конечностей – в 1,9 раза, а сердечной недостаточности – в 2,2 раза (для всех показателей  $p < 0,001$ ). В связи с этим существует справедливое мнение о том, что развитие одного заболевания определяет необходимость активного выявления другого заболевания. Ярким примером этого является сочетание ИБС и нарушений углеводного обмена. Современные рекомендации экспертных сообществ закрепляют необходимость активной диагностики нарушений углеводного обмена у пациентов с документированной ИБС [25,26]. Такой подход важен с позиции эффективного управления сердечно-сосудистым риском, определения целевых значений артериального давления и уровня гликемии, подбором эффективных и безопасных подходов к выбору медикаментозной терапии.

Другим примером коморбидности при ИБС, требующей активных диагностических и лечебных вмешательств, является любое проявление мультифокальности атеросклероза. Действительно, атеросклероз – системное заболевание с одновременным поражением сразу нескольких сосудистых бассейнов [27]. Наиболее часто у пациента с клиническими проявлениями коронарного атеросклероза при активной диагностической тактике выявляются поражение брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей. При этом далеко не у всех пациентов имеют место клинические проявления ишемии в этих бассейнах. Вместе с тем выявление мультифокального атеросклероза, определяемое как наличие гемодинамически значимых атеросклеротических поражений в двух и более сосудистых бассейнах, обуславливает тяжесть заболевания, затрудняет выбор как терапевтической, так и хирургической стратегии, ставит под сомнение оптимистичность прогноза [28]. В настоящее время предложены следующие методы скринингового выявления мультифокального атеросклероза [29,30]: определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) для атеросклероза артерий нижних конечностей; аускультативное и последующее за ним ультразвуковое

исследование для выявления атеросклероза брахиоцефальных артерий.

Процедура измерения ЛПИ проста и понятна: чтобы определить ЛПИ, врач должен измерить артериальное давление пациента на уровне лодыжек и на уровне плеча и рассчитать их отношение, полученный показатель и будет являться ЛПИ. С целью оценки этого показателя врач может использовать тонометр или ультразвуковой аппарат. ЛПИ не позволяет определить локализацию пораженной артерии, и его измерение не заменяет такие виды диагностики, как дуплексное сканирование и ангиографию, поэтому с помощью только одного измерения ЛПИ невозможно установить анатомическую характеристику атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. И, тем не менее, кажущаяся простота алгоритмов не приводит к их неукоснительному соблюдению практикующими специалистами: выявляемость мультифокального атеросклероза на амбулаторном этапе, к сожалению, продолжает оставаться крайне низкой, даже при наличии явных клинических симптомов болезни, не говоря о латентных формах [31].

По указанным причинам в настоящее время сложно судить об истинной распространенности мультифокального атеросклероза. Его частота в разных популяциях или в одной популяции, но в разных возрастных группах колеблется от 6% до 94% [30,32]. Такой широкий диапазон связан с отсутствием единых критериев определения термина «мультифокальный атеросклероз», а также с использованием разнообразных диагностических алгоритмов его выявления и различных популяций пациентов для этого. В частности, в ходе собственного регистрового исследования нами было выявлено, что у больных инфарктом миокарда мультифокальный атеросклероз выявляется с частотой 95%, если учитывать как латентные, так и гемодинамически значимые его формы. При этом у 29% пациентов с инфарктом миокарда определялись значимые стенозы брахиоцефальных артерий и/или артерий нижних конечностей [33].

Неблагоприятная прогностическая роль любых форм мультифокального атеросклероза была показана во многих исследованиях. В регистрах острого коронарного синдрома CRUSADE, GRACE, MASCARA оценивались клинические проявления атеросклероза артерий нижних конечностей и брахиоцефальных артерий. Доказано, что выявление мультифокального атеросклероза имеет неблагоприятную прогностическую значимость как на госпитальном этапе заболевания, так и в отдаленном периоде наблюдения. При этом количество пораженных артериальных бассейнов имело прямую связь с частотой развития неблагоприятных исходов [34-36]. Клинические исследования с участием пациентов с острым коронарным синдромом

также показали негативное прогностическое влияние даже «асимптомного» мультифокального атеросклероза [37,38]. В регистрах REACH и AGATHA, включавших пациентов со стабильными формами атеросклеротических заболеваний, факторами риска развития мультифокального атеросклероза, либо с симптомным поражением артерий было обнаружено, что вовлечение в атеротромботический процесс более одного сосудистого бассейна приводит к значительному росту частоты последующих сердечно-сосудистых катастроф [39,40].

Таким образом, крайне важной задачей является выявление у пациента с ИБС той коморбидной патологии, которая самым очевидным способом может ухудшить прогноз заболевания и повлиять на выбор метода лечения.

### Принципы лечения

Наличие мультифокального (сочетания коронарного атеросклероза с экстракоронарными атеросклеротическими поражениями) атеросклероза занимает в этом списке одну из первых позиций, наряду с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, нарушениями липидного обмена [41]. Для заболеваний этого спектра коморбидности в настоящее время обозначены единые механизмы развития, обоснованы алгоритмы диагностики, лечения и профилактики. При этом доказано, что наличие коморбидности, в том числе, проявлений мультифокальности атеросклеротического поражения предопределяет и более агрессивные подходы к управлению рисками сердечно-сосудистых событий.

В то же время результаты многочисленных исследований усиленной антиагрегантной терапии у пациентов с хроническими проявлениями атеросклеротического процесса (CHARISMA, TRA 2 P-TIMI 50, PEGASUS-TIMI 54, THEMIS), в которые включались и пациенты с мультифокальным атеросклеротическим поражением, показали, что более агрессивная (двойная) антитромбоцитарная терапия может сопровождаться положительным влиянием на ишемические исходы (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть). Однако это не приводит к улучшению выживаемости пациентов (за исключением отдельных подгрупп пациентов), делая сложной задачу выбора той популяции пациентов, в которой назначение агрессивной антитромбоцитарной терапии принесет однозначную пользу в плане баланса снижения ишемического и повышения геморрагического рисков [42-45]. В связи с вышесказанным остро стоит вопрос выбора такого режима антитромботической терапии, который бы ассоциировался со снижением смертности в широкой популяции пациентов с ИБС и заболеваниями периферических артерий (ЗПА).

В этом плане огромный интерес представляют результаты исследования COMPASS, проспективного рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности двух режимов терапии ривароксабаном (в монотерапии и комбинации с ацетилсалициловой кислотой [АСК] 75-100 мг) в сравнении с монотерапией АСК для профилактики инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти (первичная конечная точка) у пациентов с ИБС и/или ЗПА. В исследование были включены 27395 пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС (91% популяции исследования) и/или ЗПА (27%). Исходные клинические характеристики пациентов и принимаемая ими терапия были типичны для современных популяций пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике атеросклеротических заболеваний. Исследование COMPASS было остановлено досрочно по причине превосходящей эффективности двойной антитромботической терапии, медиана периода наблюдения за пациентами составила 23 мес. В сравнении с монотерапией АСК в группе пациентов, рандомизированных к приему ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут и АСК, отмечалось снижение риска событий первичной конечной точки на 24%, ассоциировавшееся со снижением риска смерти от всех причин на 18% [46]. Как подтверждение этого факта можно привести данные, продемонстрированные в работе T.I. de Vries и соавт., показавших что добавление ривароксабана к схеме лечения пациентов позволяет обеспечить отсутствие ишемических сердечно-сосудистых событий до 48 мес от начала терапии [47].

Среди компонентов первичной конечной точки самый сильный эффект комбинированной терапии ривароксабаном и АСК отмечался в отношении риска развития инсульта (снижение риска на 42%) и сердечно-сосудистой смерти (снижение риска на 22%). Частота больших кровотечений на фоне усиленной антитромботической терапии была ожидаемо выше (3,1% против 1,9% в группе монотерапии АСК). Тем не менее, это не сопровождалось повышением риска фатальных или внутричерепных кровотечений, частота которых была сопоставимой в группах сравнения. Когда были совместно проанализированы показатели эффективности и безопасности, чтобы определить совокупный клинический эффект (совокупная частота событий первичной конечной точки и наиболее тяжелых кровотечений, включая фатальные), этот показатель был также в пользу комбинированной терапии, продемонстрировав снижение риска этих наиболее тяжелых событий на 20% группе ривароксабана и АСК в сравнении с монотерапией АСК [46].

В популяции пациентов исследования COMPASS у каждого пятого пациента с диагностированной коро-

нарной болезнью сердца имелось атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей или сонных артерий. Было показано, что абсолютный ишемический риск у пациентов с диагностированной ЗПА выше, чем у пациентов с ИБС, а самый высокий ишемический риск отмечался в подгруппе пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Соответственно, с увеличением тяжести атеросклеротического процесса эффект от применения более агрессивной антитромботической терапии увеличивался. Снижение риска событий первичной конечной точки на фоне комбинированной терапии ривароксабаном и АСК составило 26% в подгруппе пациентов с ИБС, 28% – в подгруппе пациентов с ЗПА и 33% – в подгруппе мультифокального атеросклероза (ИБС и ЗПА; во всех случаях  $p < 0,005$ ) [46,48]. Это также сопровождалось снижением количества больных, которых необходимо пролечить для профилактики одного события с 71 в подгруппе пациентов с ИБС до 59 в подгруппе пациентов с ЗПА и до 37 – в подгруппе пациентов с мультифокальным атеросклерозом [47].

Результаты нескольких дополнительных анализов данных исследования COMPASS подтверждают представленные выше данные – чем выше исходный риск пациента, тем большую абсолютную пользу от назначения ривароксабана можно получить при сохраняющемся неизменным снижении относительного риска. Это было продемонстрировано для стратификации пациентов по шкале вторичной профилактики TIMI и по шкале атеротромботического риска REACH. Результаты последнего анализа совместно с результатами дерева классификации и регрессии (Classification and Regression Tree analysis) показали, что пациенты с поражением двух или более сосудистых бассейнов (наряду с больными с сердечной недостаточностью в анамнезе и с сахарным диабетом/почечной дисфункцией) получают максимальную пользу от проведения двойной антитромботической терапии (33 предотвращаемых события на 1000 пролеченных пациентов в течение 30 мес) [49].

Исследование COMPASS и его результаты являются одним из компонентов доказательной базы для рекомендаций по усилению антитромботической терапии у пациентов с хроническими коронарными синдромами и синусовым ритмом, опубликованными в 2019 г. Европейским обществом кардиологов [5]. В документе говорится, что добавление второго антитромботического средства к аспирину для длительной вторичной профилактики следует рассматривать у пациентов с высоким ишемическим риском и без высокого геморрагического риска (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A). В качестве критериев вы-

сокого ишемического риска указаны распространенное многососудистое поражение коронарных артерий в сочетании с одним или более факторами из списка: сахарный диабет, требующий лечения, повторный инфаркт миокарда в анамнезе, ЗПА, хроническая болезнь почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) 15-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Сказано, что добавление второго антитромботического препарата к АСК для длительной вторичной профилактики может рассматриваться у пациентов с умеренно повышенным ишемическим риском и без высокого геморрагического риска кровотечений (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности A). В качестве критериев умеренно повышенного ишемического риска упомянуты (необходимо иметь хотя бы один фактор) многососудистое/диффузное поражение коронарных артерий, сахарный диабет, требующий лечения, повторный инфаркт миокарда в анамнезе, ЗПА, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек с pСКФ 15-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

## **Заключение**

Таким образом, коморбидность представляет собой важный фактор, оказывающий влияние на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, который требует самостоятельного изучения и своевременной диагностики в реальной клинической практике. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют в пользу того, что сочетание коронарного и экстракоронарного атеросклероза, т.е. мультифокальный атеросклероз является одним из важнейших факторов, определяющих неблагоприятный прогноз у пациентов с ИБС; тем не менее, частота его диагностики находится на неудовлетворительном уровне. Результаты клинических исследований последних лет позволяют говорить о возможностях проведения оптимальной медикаментозной терапии пациентов с ИБС и проявлениями мультифокального атеросклероза. Длительная комбинированная терапия ацетилсалициловой кислотой и ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут у пациентов с ИБС и/или ЗПА позволяет значительно снизить вероятность развития острых сердечно-сосудистых событий по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Bayer, but it did not affect own opinion of the authors.

**Конфликт интересов:** публикация статьи поддержана компанией АО «Байер», что не повлияло на собственное мнение авторов.

PP-XAR-RU-0540-1

## References / Литература

1. Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Myrzamatova A.O., et al. Economic damage of risk factors due to their contribution to morbidity and mortality from major chronic noncommunicable diseases in the Russian Federation in 2016. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (1): 23-96 (In Russ.) [Концевая А. В., Муканеева Д. К., Мырзаматова А. О., др. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2020;19(1):23-96]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-1-2396.
2. Drapkina O.M., Shalnova S.A., Nikonov E.L., et al., on behalf of the participants in the EGIDA-Moscow study. Epidemiological monitoring of risk factors and health in the metropolis (EGIDA-MOSCOW). Socio-demographic characteristics of the population. *Preventive Medicine*. 2020;23(1):69-76 (In Russ.) [Драпкина О.М., Шальнова С.А., Никонов Е.Л., и др., от имени участников исследования ЭГИДА-Москва. Эпидемиологический мониторинг факторов риска и здоровья в мегаполисе (ЭГИДА-МОСКВА). Социально-демографические характеристики населения. *Профилактическая Медицина*. 2020;23(1):69-76]. DOI:10.17116/profmed20202301169.
3. Menotti A., Puddu P.E., Kromhout D., et al. Coronary heart disease mortality trends during 50 years as explained by risk factor changes: The European cohorts of the Seven Countries Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:988-98. DOI:10.1177/2047487318821250.
4. Komajda M., Cosentino F., Ferrari R., et al. Profile and treatment of chronic coronary syndromes in European Society of Cardiology member countries: The ESC EORP CIDC-LT registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;2047487320912491. DOI:10.1177/2047487320912491.
5. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
6. Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., et al. Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18:5-66 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2019;18:5-66]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
7. Salive M.E. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev*. 2013;35:75-83. DOI:10.1093/epirev/mxs009.
8. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Larina V.N., Lukanov M.M. Questions of organization of care for patients with multimorbid pathology: an analytical review of international and Russian recommendations. *Preventive Medicine*. 2019;22:107-14 (In Russ.) [Драпкина О.М., Самородская И.В., Ларина В.Н., Лукьянов М.М. Вопросы организации помощи пациентам с мультиморбидной патологией: аналитический обзор международных и российских рекомендаций. *Профилактическая Медицина*. 2019;22:107-14]. DOI:10.17116/profmed201922021107.
9. Drapkina O.M., Shutov A.M., Efremov E.V. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis - synonyms or different concepts? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18:65-9 (In Russ.) [Драпкина О.М., Штутов А.М., Ефремов Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2019;18:65-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-2-65-69.
10. Zykov M.V., Kashtalov V.V., Bykova I.S., et al. Relationship of multimorbidity with the risk of cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome. *Cardiological Bulletin*. 2018;2:59-65 (In Russ.) [Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С., и др. Связь мультиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиологический Вестник*. 2018;2:59-65]. DOI:10.17116/Cardiobulletin201813259.
11. Marengoni A., Angleman S., Melis R., et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10:430-9. DOI:10.1016/j.arr.2011.03.003.
12. Valderas J.M., Starfield V., Sibbald B., et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009;7:357-63. DOI:10.1370/afm.983.
13. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23:455-68. DOI:10.1016/0021-9681(70)90054-8.
14. Wong C., Gange S.J., Moore R.D., et al. Multimorbidity Among Persons Living with Human Immunodeficiency Virus in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1230-8. DOI:10.1093/cid/cix998.
15. Barbarash O.L., Semenov V.Yu., Samorodskaya I.V., et al. Comorbid pathology in patients with coronary artery disease with coronary artery bypass grafting: experience of two cardiac surgery centers. *Russian Cardiological Journal*. 2017;3:6-13 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Семенов В.Ю., Самородская И.В., и др. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;3:6-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-3-6-13
16. Belyalov F.I. Selection and classification of drugs for comorbid diseases. *Archive of Internal Medicine*. 2020;10:57-60 (In Russ.) [Белялов Ф.И. Выбор и классификация лекарственных препаратов при коморбидных заболеваниях. *Архив Внутренней Медицины*. 2020;10:57-60]. DOI:10.20514/2226-6704-2020-10-1-57-60.
17. Belyalov F.I. Comorbidity problems in diseases of internal organs. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2010;3:44-7 (In Russ.) [Белялов Ф.И. Проблемы коморбидности при заболеваниях внутренних органов. *Вестник Современной Клинической Медицины*. 2010;3:44-7].
18. Belyalov F.I. Personalized therapy approaches. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):418-24 (In Russ.) [Белялов Ф.И. Подходы к персонализированной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(3):418-24]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-418-424.
19. Daly C.A., De Stavola B., Sendon J.L., et al. Predicting prognosis in stable angina-results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*. 2006;332:262-7. DOI:10.1136/bmj.38695.605440.AE.
20. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M., et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295:180-9. DOI:10.1001/jama.295.2.180.
21. Sorbets E., Greenlaw N., Ferrari R., et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the CLARIFY registry of outpatients with stable coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2017;40:797-806. DOI:10.1002/clc.22730.
22. Sorbets E., Fox K.M., Elbez Y., et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2020;41:347-56. DOI:10.1093/eurheartj/ehz660.
23. Crowe F., Zemedikun D.T., Okoth K., et al. Comorbidity phenotypes and risk of mortality in patients with ischaemic heart disease in the UK. *Heart*. 2020;106:810-6. DOI:10.1136/heartjnl-2019-316091.
24. Panchenko E.P. Results of a three-year follow-up of outpatients with clinical manifestations of atherothrombosis (analysis of the Russian population of the REACH register). *Kardiologia*. 2009;49:9-15 (In Russ.) [Панченко Е.П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH). *Кардиология*. 2009;49:9-15].
25. Barbarash O.L., Voevoda M.I., Galstyan G.R., et al. Prediabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnosis and prevention of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular complications. *Russian Cardiological Journal*. 2019;4:83-91 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р., и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. *Российский Кардиологический Журнал*. 2019;4:83-91]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-4-83-91.
26. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486.
27. Bockeria L.A., Pokrovsky A.V. National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities 2019. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(2) Appendix 2:1-109 (In Russ.) [Бокерия Л.А., Покровский А.В. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей 2019. *Ангиология и Сосудистая Хирургия*. 2019;25(2) приложение 2:1-109].
28. Barbarash O.L., Zykov M.V., Kashtalov V.V., et al. Acute coronary syndrome, renal dysfunction and multifocal atherosclerosis: general pathogenetic mechanisms and modern aspects of the problem. *Kemerovo: Kuzbassvuzizdat*; 2016 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В. и др. Острый коронарный синдром, почечная дисфункция и мультифокальный атеросклероз: общие патогенетические механизмы и современные аспекты проблемы. *Кемерово: Кузбассвузиздат*; 2016].
29. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39:763-821. DOI:10.1093/eurheartj/ehx095.
30. Gallino A., Aboyans V., Diehm C., et al. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2014;35:1112-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehu071.
31. Barbarash O.L., Kashtalov V.V. A patient with ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis. How to optimize your forecast? *Medical Advice*. 2018;16:32-8 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Пациент с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Как оптимизировать прогноз? *Медицинский Совет*. 2018;16:32-8]. DOI:10.21518/2017-701X-2018-16-32-38.
32. Sumin A.N., Gaifulin R.A., Bezdenezhnykh A.V., et al. The prevalence of multifocal atherosclerosis in different age groups. *Kardiologia*. 2012;52:28-34 (In Russ.) [Сумин А.Н., Гайфулин Р.А., Безденежных А.В., и др. Распространенность мультифокального атеросклероза в различных возрастных группах. *Кардиология*. 2012;52:28-34].
33. Barbarash O.L., Kashtalov V.V. Detection of latent non-coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome. Is there any reason? *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*. 2012;1:12-6 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? *Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний*. 2012;1:12-6]. DOI:10.17802/2306-1278-2012-1-12-16.
34. Subherwal S., Bhatt D.L., Li S., et al. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:541-549. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964379.
35. Ferreira-González I., Permanyer Miralda G., Heras M., et al. Prognosis and management of patients with acute coronary syndrome and polyvascular disease. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1012-21. DOI:10.1016/s1885-5857(09)73267-0.
36. Mukherjee D., Eagle K.A., Kline-Rogers E., et al. Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am J Cardiol*. 2007;100(1):1-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2007.02.046.
37. Al Thani H., El-Menyar A., Alhabib K.F., et al. Polyvascular disease in patients presenting with acute coronary syndrome: its predictors and outcomes. *Sci World J*. 2012;2012:284851. DOI:10.1100/2012/284851.

38. Barbarash O.L., Zikov M.V., Pecherina T.B., et al. The Prognostic Value of Peripheral Artery Diseases in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Dis Marker*. 2013;35:877-82. DOI:10.1155/2013/487807.
39. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297:1197-206. DOI:10.1001/jama.297.11.1197.
40. Komarov A.L., Panchenko E.P. Frequency of lesions of various vascular basins and drug treatment of patients with a high risk of atherothrombotic complications. Russian results of the AGATHA international study. *Kardiologiya*. 2004;11:97-102 (In Russ.) [Комаров, А. Л., Панченко Е. П. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATHA. *Кардиология*. 2004;11:97-102].
41. Tarlovskaia E.I. Comorbidity and polymorbidity is a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya*. 2018;58(59):29-38 (In Russ.) [Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология*. 2018;58(59):29-38]. DOI:10.18087/ cardio.2562.
42. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706-17. DOI:10.1056/ NEJMoa060989.
43. Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M.P., et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1404-13. DOI:10.1056/NEJMoa1200933.
44. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791-800. DOI:10.1056/NEJMoa1500857.
45. Steg P.G., Bhatt D.L., Simon T., et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1309-20. DOI:10.1056/NEJMoa1908077.
46. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
47. de Vries T.I., Eikelboom J.W., Bosch J., et al. Estimating individual lifetime benefit and bleeding risk of adding rivaroxaban to aspirin for patients with stable cardiovascular disease: results from the COMPASS trial. *Eur Heart J*. 2019;40(46):3771-8a. DOI:10.1093/eurheartj/ehz404.
48. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):205-18. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
49. Anand S.S., Eikelboom J.W., Dyal L., et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3271-80. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.079.

*About the Authors:*

**Olga L. Barbarash** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Vasily V. Kashtalap** – MD, PhD, Head of Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Irina A. Shibanova** – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Rehabilitation, Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

*Сведения об авторах:*

**Барбараш Ольга Леонидовна** – д.м.н., профессор, чл. корр. РАН, директор НИИ КПССЗ

**Кашталап Василий Васильевич** – д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, НИИ КПССЗ

**Шибанова Ирина Александровна** – к.м.н., с.н.с., лаборатория реабилитации, отдел клинической кардиологии, НИИ КПССЗ

# Как выбрать оптимальную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов первой линии? Преимущества комбинации амлодипина и телмисартана

Ольга Дмитриевна Остроумова<sup>1,2\*</sup>, Алексей Иванович Кочетков<sup>1</sup>,  
Василий Николаевич Буторов<sup>1</sup>, Ирина Федоровна Кроткова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

У пациентов с артериальной гипертонией (АГ) крайне важным аспектом эффективности антигипертензивных препаратов (АГП) является не только непосредственное снижение артериального давления (АД), но и стабильный контроль его на протяжении суток, препятствующий избыточным утренним подъемам и повышению вариабельности АД, которые представляют собой признанные факторы сердечно-сосудистого риска. В настоящее время у подавляющего большинства пациентов с АГ ведущей стратегией антигипертензивной терапии является назначение фиксированных комбинаций (ФК) АГП. В число комбинаций первой линии, показанных широкому кругу пациентов с АГ при отсутствии особых клинических ситуаций, входит ФК амлодипина и телмисартана. Отличительными особенностями данных препаратов, с одной стороны, являются уникальные фармакологические свойства, заключающиеся в сверхдлительном антигипертензивном эффекте, превосходящим таковой у прочих представителей их классов, а с другой стороны – обширнейшая доказательная база клинических исследований, подтверждающая их высокий антигипертензивный и органопротективный потенциал и непревзойденные возможности в снижении сердечно-сосудистого риска. Для оценки выраженности антигипертензивного эффекта препаратов предложен ряд показателей, из них наиболее рациональным и информативным служит индекс сглаженности, рассчитываемый по данным суточного мониторирования АД. Индекс сглаженности характеризует как степень снижения АД в течение суток, так и распределение его на протяжении периода мониторирования. Данный индекс обратно коррелирует с динамикой вариабельности АД, а также обладает предиктивной ценностью в отношении регресса поражения органов-мишеней на фоне применения тех или иных АГП. ФК амлодипина и телмисартана изучалась в большом количестве работ, в том числе сравнительных с прочими АГП. В них был показан ее непосредственный мощный антигипертензивный эффект и выраженное благоприятное влияние на динамику индекса сглаженности, что демонстрирует стабильный контроль АД на протяжении суток (особенно в наиболее опасные утренние часы) и снижение его вариабельности. В силу этого можно говорить, что ФК амлодипина и телмисартана полностью соответствует требованиям современных клинических рекомендаций по АГ, позволяет эффективно снижать сердечно-сосудистый риск и улучшать прогноз у пациентов с АГ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, индекс сглаженности, фиксированные комбинации, телмисартан, амлодипин.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Буторов В.Н., Кроткова И.Ф. Как выбрать оптимальную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов первой линии? Преимущества комбинации амлодипина и телмисартана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):614-622. DOI:10.20996/1819-6446-2020-07-01

## How to Choose the Optimal Single-Pill Combination of the First-Line Antihypertensive Drugs? The Benefits of Amlodipine and Telmisartan Combination

Olga D. Ostroumova<sup>1,2\*</sup>, Alexey I. Kochetkov<sup>1</sup>, Vasilii N. Butorov<sup>1</sup>, Irina F. Krotkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

In patients with arterial hypertension (AH), an extremely important measure of the effectiveness of antihypertensive drugs (AHD) is not only a direct decrease in blood pressure (BP), but also its stable control throughout the 24 hours, preventing excessive morning surge and increased BP variability, which in turn are recognized cardiovascular risk factors. Currently, in the vast majority of hypertensive patients, the main antihypertensive therapy approach is using single-pill combinations (SPC) of AHD. Among the first-line combinations for a wide range of patients with AH and no special clinical conditions is amlodipine/telmisartan SPC. Distinctive features of these drugs, on the one hand, are unique pharmacological properties, consisting in an ultra-long antihypertensive effects, superior to other AHD in their classes; and on the other hand, there is a large body of evidence from numerous clinical trials confirming their high antihypertensive and target-organ protective potential as well as excellent capabilities in cardiovascular risk reduction. To assess the AHD effectiveness extent, several parameters have been proposed, of which the most rational and useful is the smoothness index, calculated using the ambulatory blood pressure monitoring data. Smoothness index describes both the degree of BP reduction and its distribution during the monitoring period. This index inversely associates with the changes in BP variability, and has predictive value in relation to the hypertension-mediated organ damage regression during different antihypertensive regimens. Amlodipine/telmisartan SPC has also been studied in many trials, including comparative ones with other AHD. In these works its direct powerful antihypertensive effect and a pronounced beneficial impact on the smoothness index have been proved, demonstrating stable BP control throughout the 24 hours (especially in the most dangerous morning hours), and also a decrease in BP variability. Therefore, amlodipine/telmisartan SPC can effectively reduce cardiovascular risk and improve prognosis in patients with AH.

**Keywords:** arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, smoothness index, single-pill combinations, telmisartan, amlodipine.

**For citation:** Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Butorov V.N., Krotkova I.F. How to Choose the Optimal Single-Pill Combination of the First-Line Antihypertensive Drugs? The Benefits of Amlodipine and Telmisartan Combination. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):614-622. DOI:10.20996/1819-6446-2020-07-01

Received/Поступила: 14.04.2020

Accepted/Принята в печать: 15.06.2020

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):  
ostroumova.olga@mail.ru

## **Введение**

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из ведущих общемировых факторов риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, которые являются главными причинами смертности и заболеваемости [1,2]. Эффективное снижение и поддержание на целевом уровне артериального давления (АД) позволяет улучшить прогноз для пациента независимо от возраста и пола [1,2]. Известно, что повышение систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст. сокращает продолжительность жизни как мужчин, так и женщин приблизительно на 12 лет, а диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст. лишает мужчин 8,5 лет, а женщин – 6,4 лет жизни [3]. Каждые 20 мм рт.ст. повышенного САД и каждые 10 мм рт.ст. повышенного ДАД увеличивают смертность от ишемической болезни сердца и инсульта в 2 раза [4]. На довольно высоком уровне находится и распространенность АГ: в Российской Федерации по данным исследований ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ-2 она составляет 44-50% [3,5]. Несмотря на доказанное и высоко значимое благоприятное влияние контроля АД на прогноз среди лиц, длительное время проживающих в России, контролируют АД на уровне менее 140/90 мм рт.ст. лишь около 25% больных [3].

С клинко-прогностической точки зрения, кроме эффективного снижения АД и поддержания его на целевом уровне, значимым является его утренняя динамика, а также повышенная вариабельность. Говоря о первых часах после пробуждения, следует отметить, что именно в это время наблюдается наибольшее число инфарктов миокарда, инсультов, внезапных сердечных смертей, эпизодов безболевой ишемии миокарда и других неблагоприятных событий [6-9]. Кроме того, показана ассоциация избыточной величины утреннего подъема АД с поражением органов-мишеней при АГ – с гипертрофией миокарда левого желудочка, его диастолической дисфункцией, утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий и их атеросклеротическим поражением, с микроальбуминурией, нарушением когнитивных функций и возникновением «бессимптомных» гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга [9]. Сходным образом избыточные колебания АД или его повышенная вариабельность ассоциируется с повышением смертности, развитием поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений (в том числе – инфаркта миокарда и инсульта), причем, не только у пациентов с АГ, но и у больных с сахарным диабетом и хронической болезнью почек [10-20]. Кроме того, вариабельность АД связана с жесткостью крупных артерий, тем самым влияя на риск неблагоприятных событий [21]. С позиций риска развития сердечно-сосудистых осложнений стойкий

контроль АД как в ранние утренние часы (первые часы после пробуждения) так и на протяжении суток крайне важен, а это, в свою очередь, зависит от наличия у АГП стабильного антигипертензивного эффекта.

В 2018 г. вышел новый пересмотр Европейских рекомендаций по ведению пациентов с АГ [2], а в 2020 г. были опубликованы новые клинические рекомендации Минздрава РФ «Артериальная гипертензия у взрослых» [1]. В обоих документах основополагающим принципом медикаментозного контроля АД является назначение двухкомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) в форме фиксированной комбинации (ФК) уже на старте лечения подавляющему большинству пациентов [1,2]. В сравнении с предыдущей редакцией рекомендаций экспертами расширен контингент тех пациентов, кому показано инициирование АГТ с комбинации двух АГП. Теперь это все больные с АГ 2 степени и выше, а также, как и ранее, лица с 1 степенью повышения АД с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [2]. В обновленных рекомендациях подчеркивается необходимость назначения комбинированной АГТ именно в форме одной таблетки, поскольку такой подход обладает рядом существенных преимуществ – среди них изначальная рациональность комбинации АГП, уменьшение риска развития нежелательных реакций и повышение приверженности пациента к лечению [1,2].

В Российских и Европейских рекомендациях по АГ [1,2] постулируется, что при отсутствии особых клинических ситуаций одной из ФК первой линии является сочетание блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) и дигидропиридинового антагониста кальция (АК). Оба класса АГП включают в себя различных представителей, так или иначе отличающихся между собой по фармакологическим свойствам и доказательной базе клинической эффективности и безопасности, в связи с чем абсолютно логично возникает вопрос о выборе наилучшего препарата в каждом из классов и, следовательно, лучшей ФК. Среди БРА и АК эталонными АГП можно по праву назвать, соответственно, телмисартан и амлодипин, благодаря их длительному опыту клинического применения, обширной доказательной базе эффективности и безопасности, а также дополнительным органопротективным свойствам, выходящим за рамки антигипертензивных свойств. На фоне применения данных препаратов обеспечивается снижение сердечно-сосудистого риска и улучшение прогноза для пациента. Исходя из этого, стоит более подробно представить возможности данных АГП в решении вопроса достижения целевого АД и удержания стабильного контроля АД в течение суток.

## Антигипертензивная эффективность и переносимость ФК амлодипин/телмисартан в клинической практике

И телмисартан, и амлодипин являются препаратами со сверхдлительным действием – период их полувыведения составляет соответственно 24-30 ч и 35-50 ч [22-26], поэтому они обеспечивают мощный антигипертензивный эффект в течение суток, предотвращая избыточные флуктуации АД и контролируя его уровень в наиболее опасные утренние часы. Следует отметить, что ФК амлодипин/телмисартан обладает выраженным антигипертензивным эффектом, что было доказано в ряде исследований [27, 28].

Так, в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании изучалась эффективность и безопасность 3 схем АГТ – монотерапии амлодипином 10 мг, ФК амлодипин/телмисартан в дозах 10+40 мг или 10+80 мг у больных с АГ, не достигших контроля АД после вводной терапии амлодипином 10 мг (n=947, средний возраст 56,5 лет; средний исходный уровень АД до вводной терапии амлодипином 10 мг – 158,6±11,6/101,2±5,0 мм рт.ст., после терапии амлодипином 10 мг – 146,9±10,3/95,6±4,0 мм рт.ст.) [27]. Период наблюдения равнялся 8 нед. В результате было обнаружено, что в группах ФК амлодипин/телмисартан 10+80 мг и 10+40 мг по сравнению с лечением амлодипином 10 мг имело место статистически значимо (p<0,001 во всех случаях) более выраженное снижение офисного САД/ДАД соответственно, на -3,9/-2,8 мм рт.ст. и -3,7/-2,8 мм рт.ст., а также более высокая частота достижения целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) – 60,3/66,5% и 58,8/63,7% для групп ФК амлодипин/телмисартан и 50,2/51,1% для монотерапии амлодипином. Нежелательные реакции в виде периферических отеков встречались редко (6,7-8,5%), и их частота статистически значимо не различалась между группами.

В другом многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании также изучалась эффективность и переносимость ФК амлодипин/телмисартан в сравнении с монотерапией амлодипином, но у пациентов с АГ 2 степени [28]. Больным назначали ФК амлодипин/телмисартан в дозе 5+40 мг или монотерапию амлодипином в дозе 5 мг. Средний возраст участников исследования в группах составил, соответственно, 50 и 51 год, сахарный диабет имели 25% и 27%. В конце периода наблюдения (12 нед) в группе комбинированной АГТ в сравнении с монотерапией амлодипином отмечалось статистически значимо более выраженное (p<0,05) снижение САД/ДАД по сравнению с исходным уровнем, соответственно, на -27,4%/-20,1% и на -16,6%/-13,3%. На фоне приема ФК амлодипин/телмисартан ответ на терапию (достижение САД/ДАД<130/80 мм рт.ст.) наблю-

дался у 87,3% больных, на фоне применения амлодипина – у 69,3% (p<0,05). Оба режима терапии хорошо переносились, и не было отмечено статистически значимых различий в частоте нежелательных лекарственных реакций между группами. Вместе с тем в группе монотерапии амлодипином отмечалась тенденция к большей частоте развития периферических отеков – 13,5%, против 8,5% в группе ФК амлодипин/телмисартан.

Еще в одной работе [29] у больных с легкой и умеренной АГ (n=96) выполнялся сравнительный анализ эффективности АГТ ФК амлодипин/телмисартан в низкой дозе (5+40 мг) и монотерапии ее отдельными компонентами в высоких дозах – амлодипином 10 мг и телмисартаном 80 мг. В конце периода наблюдения (2 мес) во всех 3 группах наблюдалось статистически значимое снижение САД/ДАД (p<0,001), но наиболее выраженное его снижение произошло на фоне использования низких доз ФК амлодипин/телмисартан – -27,1/-17,7 мм рт.ст., против -21,8/-16,0 мм рт.ст. в группе телмисартана 80 мг и -24,4/-10,8 мм рт.ст. в группе амлодипина. На фоне использования ФК амлодипин/телмисартан обнаружено статистически значимо более выраженное снижение САД по сравнению с монотерапией телмисартаном и статистически значимо более существенное снижение ДАД по сравнению с лечением амлодипином (значения «р» авторами в этом случае не приводятся). Наибольшее число нежелательных лекарственных реакций отмечалось при применении амлодипина в режиме монотерапии (отеки лодыжек, констипация, слабость, головная боль). Исследователи пришли к выводу, что у больных с АГ использование низких доз ФК телмисартан/амлодипин обладает лучшей антигипертензивной эффективностью, более благоприятным профилем безопасности в сравнении с монотерапией высокими дозами ее отдельных компонентов.

ФК амлодипин/телмисартан подтвердила свою высокую эффективность также и у пациентов с тяжелой АГ. В международном двойном слепом рандомизированном исследовании [30] выполнялся сравнительный анализ антигипертензивной эффективности и безопасности АГТ ФК амлодипин/телмисартан 10+80 мг и схем монотерапии амлодипином 10 мг или телмисартаном 80 мг у 858 больных (средний возраст 58,2±10,3 лет; среднее исходное АД 185,4/103,3 мм рт.ст.). В конце периода наблюдения (8 нед) было выявлено, что терапия ФК амлодипин/телмисартан приводит к статистически более значимому снижению АД (ΔСАД/ДАД -47,5/-18,7 мм рт.ст.) в сравнении с монотерапией телмисартаном (p<0,0001) и амлодипином (p=0,0002). Преимущество ФК амлодипин/телмисартан было отмечено уже на первой неделе применения. Следовательно, ФК амлодипин/телмисартан



обладает не только более выраженным, но и более быстрым антигипертензивным эффектом по сравнению с монотерапией ее отдельными компонентами. В дополнение к этому в группе комбинированной АГТ наблюдалась наибольшая частота ответа на лечение и частота достижения целевого АД. Терапия ФК амлодипин/телмисартан отличалась хорошей переносимостью с меньшим числом нежелательных лекарственных реакций (12,6% против 16,4% в группе амлодипина), в том числе – отеков лодыжек и стоп (9,3% – в группе ФК, 13,2% – в группе амлодипина).

T.W Littlejohn и соавт. [31] выполнили двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в формате дизайна 4×4, в котором анализировалась эффективность и безопасность двухкомпонентной АГТ в виде всех возможных комбинаций телмисартана в дозах 20, 40, 80 мг и амлодипина в дозах 2,5, 5, 10 мг и плацебо-вариантов этих АГП (в общей сложности – 16 режимов терапии). Период наблюдения равнялся 8 нед. В исследование вошли больные с АГ 1-2 стадии (n=1461; средний возраст 53,1 года; среднее АД 153,2/101,7 мм рт.ст.). В результате было обнаружено, что более выраженное снижение АД происходило в группах комбинированной АГТ, а максимальное снижение САД/ДАД отмечалось на фоне использования телмисартана 80 мг в комбинации с амлодипином 10 мг – -26,4/-20,1 мм рт.ст. (p<0,05 по сравнению с монотерапией). Частота контроля АД (САД <140 мм рт.ст и ДАД <90 мм рт.ст.) также была наилучшей в группе телмисартан 80 мг+амлодипин 10 мг – 76,5%. Периферические отеки наиболее часто регистрировались в группе монотерапии амлодипином 10 мг (у 17,8% участников). В группе телмисартан 40 мг+амлодипин 10 мг этот показатель равнялся 6,2%, в группе телмисартан 80 мг+амлодипин 10 мг – 11,3%.

Преимущества данной комбинированной терапии являлись также предметом *post hoc* анализа S. Neldam и соавт. [32] восьми рандомизированных исследований, в которых сравнивалась антигипертензивная эффективность комбинаций амлодипина 5 или 10 мг и телмисартана 40 или 80 мг с монотерапией этими препаратами. По результатам анализа результатов 5100 пациентов было установлено, что у больных, которым со старта назначалась комбинированная АГТ, отмечалось статистически значимо более выраженное снижение САД и ДАД (p<0,0001) и чаще достигались целевые значения АД (p<0,05).

Говоря о профиле безопасности, также необходимо представить данные R. Fogari и соавт. [33], которые установили, что добавление телмисартана к лечению амлодипином существенно уменьшает частоту возникновения отеков лодыжек и стоп. В данное рандомизированное проспективное открытое исследование

было включено 75 пациентов в возрасте 30-75 лет с неосложненной АГ 1-2 степени. Участники по перекрестной схеме получали монотерапию амлодипином 10 мг или телмисартаном в дозе 80 мг, или их свободной комбинацией. Продолжительность каждого из периодов терапии составляла 6 недель, между собой они разделялись 2х-недельными этапами приема плацебо. В результате было обнаружено, что на фоне комбинированной АГТ происходит наиболее выраженное снижение САД/ДАД (-28,1/-21,7 мм рт.ст.) в сравнении с обеими схемами монотерапии. При применении амлодипина 10 мг объем лодыжек и стоп увеличивается на 26,7%, претибальное подкожное давление возрастало на 83,2% (p<0,01 в обоих случаях), а добавление к лечению телмисартана 80 мг вело к статистически значимо менее выраженному повышению обоих показателей – их прирост составлял 7,9% и 23,8%, соответственно (p<0,01 в сравнении с монотерапией амлодипином).

### Эффективный контроль АД и его стабильность в течение суток (данные СМАД) на фоне лечения амлодипином и телмисартаном

Фармакокинетические особенности обуславливают способность АГП амлодипина и телмисартана обеспечивать стойкий контроль АД в течение суток и плавный (стабильный) его профиль. Как уже было указано выше, оба компонента ФК амлодипин/телмисартан имеют сверхдлительный период полувыведения, а телмисартан также обладает наивысшей аффинностью среди БРА к рецепторам ангиотензина II [23,24]. Для оценки данных аспектов влияния АГП на суточную кривую АД предложен ряд индексов. В 1988 г. управление по надзору за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration) ввело индекс длительности антигипертензивной активности препаратов, базировавшийся на отношении уровней АД при наименьшем содержании в крови АГП перед моментом приема очередной дозы к АД при пиковой наивысшей концентрации препарата в крови (отношение Т/Р – «trough-to-peak») [34]. Однако данный индекс имел ряд существенных ограничений: прежде всего, он не был информативен в отношении характера антигипертензивного эффекта на протяжении всех 24 ч между приемами АГП, не учитывал вариабельность и распределение АД, и оценивал его уровень за два относительно коротких временных промежутка в течение суток [34-36]. В связи с этим для преодоления описанных недостатков был разработан индекс сглаженности (ИС, smoothness index) [35]. Для его расчета необходимо двукратное выполнение суточного мониторинга АД (СМАД) – исходно до начала АГТ и затем – на фоне ее. ИС оценивают

отдельно для САД и для ДАД. В ходе СМАД определяют среднечасовые значения САД и ДАД за каждый час, затем определяют разницу (уровень снижения) АД за каждый час, вычисляют средний показатель (среднее арифметическое) таких среднечасовых снижений за сутки и делят его на их стандартное отклонение. Полученное частное и является ИС [35,36]. Соответственно, при большем снижении АД за сутки и меньшей выраженности скачков АД будут наблюдаться более высокие значения ИС, и именно более высокие его показатели, превышающие «1», наиболее желаемы при проведении АГТ, поскольку они будут говорить о мощном и в то же время стабильном антигипертензивном эффекте [37]. В отличие от соотношения АД по параметру Т/Р ИС несет в себе информацию как о степени снижения АД в течение суток, так и о распределении его на протяжении мониторинга АД. ИС обратно коррелирует с динамикой вариабельности АД на фоне АГТ, а также показано [36], что ИС служит независимым предиктором регресса выраженности поражения органов-мишеней при приеме АГП. В частности, в 2-х исследованиях ИС ассоциировался со снижением массы миокарда левого желудочка, а также со снижением толщины стенок сонных артерий [34,38]. Примечательно, что в этих работах взаимосвязей регресса поражения органов-мишеней с изменением уровня офисного или среднесуточного АД, равно как и с отношением Т/Р, выявлено не было.

Выше уже рассмотрены преимущества ФК амлодипин/телмисартан с точки зрения антигипертензивных свойств, и далее нам бы хотелось представить ее влияние на ИС, поскольку в нем заключена комплексная оценка эффективности АГП, а также присутствует предиктивная ценность в отношении органопroteкции.

В рамках описанного выше двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с дизайном 4x4 T.W. Littlejohn и соавт. [31] был проведен *post hoc* анализ [36,39], в котором рассчитывался ИС для 440 пациентов (средний возраст 53 года, исходное среднесуточное АД 143,1/87,4 мм рт.ст.) с наличием данных СМАД, получавших амлодипин в дозах 5 или 10 мг и телмисартан 40 или 80 мг. В этой работе впервые продемонстрирована зависимость стабильного контроля АД, выраженная через ИС, от дозы АГП, наибольшая эффективность терапии наблюдалась при комбинации амлодипина с телмисартаном как двух препаратов со сверхдлительным действием – именно на фоне применения их комбинации значение ИС превышало «1». Так, в группе плацебо ИС для САД и ДАД составлял, соответственно, 0,10 и 0,01, в группе монотерапии амлодипином 5 мг – 0,88 и 0,61; в группе амлодипина 10 мг – 1,08 и 0,78; в группе телмисартана 40 мг – 0,80 и 0,61;

в группе телмисартана 80 мг – 0,95 и 0,74; в группе ФК амлодипин/телмисартан 5+40 – 1,46 и 1,08; в группе ФК амлодипин/телмисартан 10+40 – 1,67 и 1,29; в группе ФК амлодипин/телмисартан 5+80 – 1,65 и 1,42; наконец, в группе ФК амлодипин/телмисартан 10+80 – 2,03 и 1,54. Следует отметить, что в группах ФК амлодипин/телмисартан ИС был статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с режимами монотерапии, а в сравнении с монотерапией амлодипином 10 мг в группе ФК амлодипин/телмисартан 10+80 ИС был выше приблизительно в 2 раза.

Заслуживает также внимания метаанализ G. Parati и соавт. [40], в котором изучалась стабильная антигипертензивная эффективность различных АГП в течение суток на основе расчета ИС. В метаанализ вошли данные клинической программы по изучению телмисартана с использованием СМАД (Teimisartan ambulatory blood pressure monitoring clinical programme). Авторами были отобраны 11 проспективных рандомизированных контролируемых исследований ( $n=5188$ ), из которых 3 являлись плацебо-контролируемыми, 5 представляли собой двойные-слепые работы, и 6 имели открытый дизайн. Период наблюдения варьировал от 4 до 14 нед. Режимы АГТ включали в себя монотерапию телмисартаном 40 и 80 мг, лозартаном 50 мг, валсартаном 80 и 160 мг, рамиприлом 10 мг, амлодипином 5 мг, а также комбинированную терапию указанными выше блокаторами рецепторов ангиотензина II в сочетании с гидрохлортиазидом (ГХТ) 12,5 и 25 мг. В результате было обнаружено, что ИС для САД и ДАД статистически значимо ( $p < 0,0001$  во всех случаях) взаимосвязаны с выраженностью снижения САД ( $r=0,912$ ) и ДАД ( $r=0,918$ ) и стандартными отклонениями этих параметров (соответственно,  $r=-0,270$  и  $r=-0,280$ ). Такие результаты указывают на устойчивое соответствие ИС динамики АД на фоне применения АГП и несколько в меньшей степени – распределению последнего на протяжении суток. Авторы также установили, что на фоне применения телмисартана 80 мг отмечаются статистически значимо ( $p < 0,05$ ) наиболее высокие значения ИС по сравнению с прочими режимами монотерапии АГП. Все режимы комбинированной АГТ характеризовались более высоким ИС в сравнении с монотерапией. Таким образом, авторы пришли к выводу, что терапия телмисартаном и амлодипином ассоциируется с наиболее благоприятной динамикой ИС.

В другом объединенном анализе [37] 10 клинических исследований изучалось влияние на ИС ФК амлодипин/телмисартан в вариантах сочетания доз 5+40/10+40/5+80/10+80 мг, монотерапии отдельными АГП в максимальных дозах – амлодипином 10 мг, рамиприл 10 мг, телмисартан 80 мг, валсартан 160 мг, а также плацебо. В данный *post hoc* анализ

вошли 4294 пациента, средний возраст  $54,2 \pm 10,2$  лет, среднее исходное офисное АД  $155,0 \pm 12,3 / 99,4 \pm 5,0$  мм рт.ст. Медиана периода наблюдения составляла 60 дней. Среднее значение ИС для САД/ДАД в целом на фоне применения ФК амлодипин/телмисартан было статистически значимо ( $p < 0,0001$ ) выше (соответственно  $1,81 / 1,51$ ) по сравнению с группами монотерапии телмисартаном 80 мг –  $1,12 / 0,90$ ; амлодипином 10 мг –  $1,33 / 1,09$ ; валсартаном 160 мг –  $1,01 / 0,81$ ; рамиприлом 10 мг –  $0,83 / 0,63$ ; плацебо –  $0,23 / 0,18$ . Следовательно, именно при использовании ФК амлодипин/телмисартан у пациентов достигался мощный и стойкий контроль АД на протяжении всех суток с более благоприятным балансом снижения его уровня и вариабельности.

Необходимо подчеркнуть, что телмисартан обладает также обширной доказательной базой клинических исследований, подтверждающих его лучшую антигипертензивную эффективность на протяжении всех суток при сравнении с другими АГП, включая ранние утренние часы и моменты пропуска дозы [41-43].

**Говоря о способности телмисартана и его сочетания с амлодипином контролировать АД в ранние утренние часы,** следует привести результаты метаанализа D.H. Smith с соавт. [44] 2-х рандомизированных двойных-слепых сравнительных исследований стабильной антигипертензивной эффективности (по данным СМАД) телмисартана 40-80 мг и лозартана 100 мг ( $n=720$ , период наблюдения 8 нед). В последние 6 ч действия АГП в группе телмисартан по сравнению с пациентами, получающими лозартан, отмечалось статистически значимо более выраженное снижение ДАД –  $-6,6 \pm 0,4$  мм рт.ст. и  $-5,1 \pm 0,4$  мм рт.ст., соответственно,  $p < 0,01$ , и САД –  $-9,9 \pm 0,6$  мм рт.ст. и  $-7,8 \pm 0,6$  мм рт.ст., соответственно,  $p=0,01$ . В дополнение к этому, на фоне применения телмисартана наблюдались более низкие средние почасовые уровни САД и ДАД за весь период мониторингования. Необходимо отметить, что имеются и другие сравнительные исследования телмисартана с лозартаном [45], эпросартаном [46], в которых телмисартан превосходил препараты сравнения по контролю АД в течение суток по данным СМАД.

Одной из целей другого рандомизированного проспективного открытого исследования со слепыми конечными точками [47] являлся сравнительный анализ антигипертензивной эффективности ФК ГХТ 12,5 мг/телмисартан 80 мг и ФК ГХТ 12,5 мг/лизиноприл 20 мг у пациентов пожилого возраста с АГ ( $n=160$ ; средний возраст  $67,6$  лет). На фоне лечения обеими ФК произошло статистически значимое снижение АД по данным СМАД. Однако в группе ФК ГХТ/телмисартан, по сравнению с группой ФК ГХТ/лизиноприл, в конце периода наблюдения (24 нед) отмечался ста-

тистически значимо более выраженный антигипертензивный эффект: в большей степени снизились среднесуточное САД и ДАД (соответственно, до  $129,3 / 75,0$  мм рт.ст. и до  $131,7 / 76,9$  мм рт.ст.;  $p < 0,05$  между группами для обоих показателей), а также среднедневное (соответственно, до  $133,1 / 78,1$  мм рт.ст. и  $135,4 / 79,8$  мм рт.ст.;  $p < 0,05$  в обоих случаях) и средненочное АД ( $117,4 / 66,2$  мм рт.ст. и  $119,8 / 119,8$ ;  $p < 0,05$  для САД и для ДАД). В дополнение к этому в группе ФК ГХТ/телмисартан, по сравнению с пациентами, принимавшими ФК ГХТ/лизиноприл, наблюдалась тенденция к увеличению индекса сглаженности для САД (соответственно,  $2,69 / 2,44$ ) и для ДАД ( $2,32 / 2,08$ ).

В многоцентровых рандомизированных исследованиях PRISMA I и II (The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring) [48,49] у пациентов с АГ 1-2 степени с помощью СМАД сравнивали антигипертензивную эффективность телмисартана в дозе 40-80 мг/сут и рамиприла в дозе 2,5-10 мг/сут. По итогам PRISMA I и II был выполнен объединенный анализ [50], в который вошли 802 пациента, принимавших телмисартан, и 811 больных, получавших рамиприл (средний возраст около 53 лет). В конце периода наблюдения (14 нед) в группе телмисартана наблюдалось статистически значимо большее снижение АД в последние 6 ч действия препарата по сравнению с больными, получавшими рамиприл; различия между группами для САД –  $-4,1$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ), для ДАД –  $-3,02$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ). Следует отметить, что статистически значимые различия в рассматриваемых параметрах наблюдались между группами уже на 8-й неделе лечения. Телмисартан обеспечивал также статистически значимо более выраженное снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного АД. В частности, при сравнении подгруппы пациентов, принимавших телмисартан в дозе 80 мг, с больными, получавшими рамиприл 10 мг, различия для САД/ДАД составили  $-3,1 / -2,4$  мм рт.ст.,  $-3,0 / -2,5$  мм рт.ст. и  $-3,2 / -2,3$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$  во всех случаях), соответственно.

Говоря о втором компоненте ФК амлодипин/телмисартан, хочется отметить, что стабильный и длительный антигипертензивный эффект амлодипина был продемонстрирован, в частности, в рандомизированном двойном-слепом исследовании J.S. Smilde [51]. В данной работе сравнивались два режима монотерапии: амлодипином и фелодипином замедленного высвобождения, также оценивалось влияние пропущенной одной и последовательно второй пропущенной дозы каждого препарата на динамику АД. Общий период наблюдения равнялся 12 нед. В исследование

вошли 48 больных (по 24 человека в каждой группе), средний возраст пациентов составлял около 56 лет. Исходное офисное АД в группах амлодипина и фелодипина равнялось, соответственно, 161/101 мм рт.ст. и 164/101 мм рт.ст. После пропуска первой дозы препаратов на 12-й неделе среднесуточное САД и ДАД по сравнению со своими показателями на 10-й неделе статистически значимо увеличилось только в группе фелодипина, соответственно, на 3,5 мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ) и на 2,4 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). После пропуска второй дозы в группе фелодипина увеличение среднесуточного АД по сравнению с его уровнем на 10-й неделе стало еще более выраженным – +5,0 мм рт.ст. для САД и +3,46 мм рт.ст. для ДАД. Далее, в группе фелодипина после второй пропущенной дозы возросло среднее САД в течение первых 2-х ч после пробуждения (на 8 мм рт.ст.,  $p < 0,01$  по сравнению с 10-й неделей). В то же время в группе амлодипина статистически значимого увеличения АД не отмечено, и авторы пришли к выводу, что амлодипин, благодаря своему сверхдлительному антигипертензивному эффекту, является препаратом выбора для надежного контроля АД, особенно, у пациентов с неустойчивой приверженностью к АГТ.

В другом исследовании [52] сравнивали антигипертензивную эффективность амлодипина ( $n=109$ ) и нифедипина в виде гастроинтестинальной терапевтической системы ( $n=113$ ) на фоне пропуска 2 доз препаратов. В результате было показано, что увеличение САД и ДАД в течение последних 9 ч действия препаратов в конце вторых суток после пропуска их очередной дозы по отношению к аналогичному временному периоду в конце 12-й недели регулярной терапии исследуемыми препаратами находилось на статистически значимо большем уровне в группе нифедипина (соответственно, +11,2 мм рт.ст. [ $p \leq 0,001$  между группами] и +6,0 мм рт.ст. [ $p \leq 0,0002$  между группами]) по сравнению с группой амлодипина (соответственно, +4,4 мм рт.ст. и +2,4 мм рт.ст.). Также были обнаружены статистически значимые различия между группами в пользу амлодипина в снижении САД ( $p \leq 0,0001$ ) и ДАД ( $p \leq 0,0004$ ) в последние 9 ч вторых суток после пропуска доз препаратов.

Следует подчеркнуть, что появление ФК амлодипин/телмисартан, сочетающей в себе сверхдлительные антигипертензивные эффекты амлодипина и телмисартана, имеет исключительно важное значение для клинической практики, поскольку, благодаря уникальным свойствам ее компонентов достигается мощный контроль АД на протяжении суток и обеспечивается снижение сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с АГ.

## Заклучение

Таким образом, на основании представленных в обзоре данных можно сделать ряд выводов.

Важным аспектом эффективности АГТ являются способность АГП обеспечивать быстрое достижение целевого АД и стабильный контроль его в течение суток, так как эти факторы влияют на прогноз. Это возможно благодаря сверхдлительному действию ФК амлодипин/телмисартан, позволяющему удерживать стабильный контроль АД в целевом диапазоне на протяжении суток, и, особенно, в последние часы перед приемом очередной дозы препарата.

В настоящее время имеется ряд показателей, по которым возможно оценить продолжительность антигипертензивного эффекта препарата. Среди них ценным и значимым с клинической точки зрения является ИС, поскольку он учитывает как степень снижения АД в течение каждого часа на протяжении суток, так и его суточную вариабельность. Благодаря сочетанию в ИС таких аспектов влияния АГП на уровень АД, он по праву может считаться интегральным параметром оценки эффективности АГТ, и крайне важно, чтобы последняя способствовала его положительной динамике в виде увеличения больше единицы.

Эталонными препаратами в классах БРА и АК являются телмисартан и амлодипин, а их ФК, согласно действующим рекомендациям, представляет собой комбинацию первой линии для подавляющего большинства пациентов с АГ при отсутствии особых клинических ситуаций. Уникальной особенностью ФК амлодипин/телмисартан служит ее мощный и стабильный антигипертензивный эффект в течение суток, подтвержденный в большом количестве клинических исследований, а также выраженное положительное влияние на ИС, что в очередной раз доказывает ее высокую эффективность в контроле АД на протяжении суток и обеспечивает на фоне приема данной комбинации улучшение прогноза и снижение сердечно-сосудистого риска для больного.

Новым препаратом ФК амлодипин/телмисартан является Телмиста АМ (КРКА, Ново-место, Словения). Благодаря доказанной высокой антигипертензивной эффективности компонентов Телмисты АМ и их выраженному положительному влиянию на ИС, можно ожидать, что использование в реальной клинической практике данного препарата позволит достичь стабильного контроля АД у широкого круга пациентов с АГ и, как следствие, улучшить прогноз и качество жизни.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией КРКА, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by KRKA, but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

1. Clinical guidelines of the Russian Ministry of Health "Arterial hypertension in adults" [cited by Jun 27, 2020]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687> (In Russ.) [Клинические рекомендации Минздрава Российской Федерации «Артериальная гипертензия у взрослых»] [цитировано 27.06.2020]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687>.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Balanova Y.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E., et al. on behalf of ESSE-RF-2 researchers. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ-2. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
4. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration. Lancet*. 2002;360(9349):1903-13. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
5. Erina A.M., Rotar O.P., Solntsev V.N., et al. Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation - Importance of Choice of Criteria of Diagnosis. *Kardiologiya*. 2019;59(6):5-11 (In Russ.) [Эрина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации - важность выбора критериев диагностики. Кардиология. 2019;59(6):5-11]. DOI:10.18087/cardio.2019.6.2595.
6. Peixoto A.J., White W.B. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. *Kidney Int*. 2007;71(9):855-60. DOI:10.1038/sj.ki.5002130.
7. Willich S.N., Levy D., Rocco M.B., et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol*. 1987;60:801-6. DOI:10.1016/0002-9149(87)91027-7.
8. Elliott W.J. Circadian variation in the timing of stroke onset. A meta-analysis. *Stroke*. 1998;29:992-6. DOI:10.1161/01.STR.29.5.992.
9. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension*. 2010;56(5):765-73. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.
10. Höcht C. Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications. *ISRN Hypertension*. 2013;2013:article ID 398485. DOI:10.5402/2013/398485.
11. Parati G., Pomidossi G., Albini F., et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *Journal of Hypertension*. 1987;5(1):93-8. DOI:10.1097/00004872-198702000-00013.
12. Mancia G., Parati G., Hennig M., et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Journal of Hypertension*. 2001;19(11):1981-9. DOI:10.1097/00004872-200111000-00008.
13. Segal R., Corrao G., Bombelli M., et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study. *Hypertension* 2002;39(2):710-14. DOI:10.1161/hy0202.104376.
14. McMullan C.J., Bakris G.L., Phillips R.A., Forman J.P. Association of BP variability with mortality among African Americans with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013;8(5):731-8. DOI:10.2215/CJN.10131012.
15. Kawai T., Ohishi M., Kamide K. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertension Research*. 2013;36(3):232-9. DOI:10.1038/hr.2012.162.
16. Schillaci G., Bilo G., Pucci G., et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension*. 2012;60(2):369-77. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197491.
17. Schutte A.E., Schutte R., Huisman H.W., et al. Blood pressure variability is significantly associated with ECG left ventricular mass in normotensive Africans: The SABPA Study. *Hypertension Research*. 2011;34(10):1127-34. DOI:10.1038/hr.2011.104.
18. Sakakura K., Ishikawa J., Okuno M., et al. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly. *American Journal of Hypertension*. 2007;20(7):720-7. DOI:10.1016/j.amjhyper.2007.02.001.
19. Parati G., Ulian L., Santucci C., et al. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *J Hypertens Suppl*. 1995;13(4):S27-S34. DOI:10.1097/00004872-199512002-00005.
20. Frattola A., Parati G., Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11(10):1133-7. DOI:10.1097/00004872-199310000-00019.
21. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
22. Burnier M. Telmisartan: a different angiotensin II receptor blocker protecting a different population? *J Int Med Res*. 2009;37(6):1662-79. DOI:10.1177/147323000903700602.
23. Kakuta H., Sudoh K., Sasamata M., Yamagishi S. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2005;25(1):41-6.
24. Abraham H.M., White C.M., White W.B. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf*. 2015;38(1):33-54. DOI:10.1007/s40264-014-0239-7.
25. Stangier J., Su C.A., van Heiningen P.N., et al. Inhibitory effect of telmisartan on the blood pressure response to angiotensin II challenge. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;38(5):672-85. DOI:10.1097/00005344-200111000-00004.
26. Radchenko A.D. Some aspects of dihydropyridine calcium antagonists in the treatment of hypertension. Part 1. *Arterialnaya Gipertenziya*. 2013;5(31):81-98 (In Russ.) [Радченко А.Д. Некоторые аспекты применения дигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии. Часть 1. Артериальная гипертензия. 2013;5(31):81-98].
27. Neldam S., Edwards C., Jones R.; TEAMSTA-10 Investigators. Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(11):2145-53. DOI:10.1185/03007995.2011.624089.
28. Sharma A., Bagchi A., Kinagi S.B., et al. Results of a comparative, phase III, 12-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind assessment of the efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan and amlodipine versus amlodipine monotherapy in Indian adults with stage II hypertension. *Clin Ther*. 2007;29(12):2667-76. DOI:10.1016/j.clinthera.2007.12.017.
29. Goyal J., Khan Z.Y., Upadhyaya P., et al. Comparative study of high dose mono-therapy of amlodipine or telmisartan, and their low dose combination in mild to moderate hypertension. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(6):HC08-11. DOI:10.7860/JCDR/2014/9352.4500.
30. Neutel J.M., Mancia G., Black H.R., et al. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(4):206-15. DOI:10.1111/j.1751-7176.2012.00595.x.
31. Littlejohn T.W. 3rd, Majul C.R., Olvera R., et al. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(4):207-13. DOI:10.1111/j.1751-7176.2009.00098.x.
32. Neldam S., Dahlöf B., Oigman W., Schumacher H. Early combination therapy with telmisartan plus amlodipine for rapid achievement of blood pressure goals. *Int J Clin Pract*. 2013;67(9):843-52. DOI:10.1111/ijcp.12180.
33. Fogari R., Zoppi A., Maffioli P., et al. Effect of telmisartan addition to amlodipine on ankle edema development in treating hypertensive patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(16):2441-8. DOI:10.1517/14656566.2011.623698.
34. Rizzoni D., Muesan M.L., Salvetti M., et al. The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio predicts changes in carotid artery wall thickness during antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2001;19(4):703-11. DOI:10.1097/00004872-200104000-00007.
35. Parati G., Omboni S., Rizzoni D., et al. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens*. 1998;16(11):1685-91. DOI:10.1097/00004872-199816110-00016.
36. Parati G., Schumacher H. Blood pressure variability over 24h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan-amlodipine monotherapy and combination. *Hypertens Res*. 2014;37(3):187-93. DOI:10.1038/hr.2013.145.
37. Parati G., Dolan E., Ley L., Schumacher H. Impact of antihypertensive combination and monotherapies on blood pressure variability: assessment by old and new indices. Data from a large ambulatory blood pressure monitoring database. *J Hypertens*. 2014;32(6):1326-33. DOI:10.1097/HJH.0000000000000169.
38. Campo C., Saavedra J., Segura J., et al. Correlations of smoothness index and trough-to-peak ratio with left ventricular mass index changes induced by lercanidipine in hypertensive patients. A pilot trial. *Minerva Med*. 2005;96(5):365-71.
39. Parati G. Telmisartan Plus Amlodipine Combination Significantly Improves 24-h Blood Pressure Smoothness Index Compared with Monotherapies. The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, Paris, 1 December - 4 December 2011.
40. Parati G., Schumacher H., Bilo G., Mancia G. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: a meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring database. *J Hypertens*. 2010;28(11):2177-83. DOI:10.1097/HJH.0b013e3183e2833e1150.
41. Williams B., Gosse P., Lowe L., Harper R.; PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens*. 2006;24(1):193-200. DOI:10.1097/01.hjh.0000194364.11516.ab.
42. Lacourcière Y., Neutel J.M., Davidai G., Koval S. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 2006;19(1):104-12. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.10.001.
43. Lacourcière Y., Krzesinski J.M., White W.B., et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press Monit*. 2004;9(4):203-10. DOI:10.1097/00126097-200408000-00005.
44. Smith D.H., Cramer M.J., Neutel J.M., et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies. *Blood Press Monit*. 2003;8(3):111-7. DOI:10.1097/00126097-200306000-00004.
45. Ding P.Y., Chu K.M., Chiang H.T., Shu K.H. A double-blind ambulatory blood pressure monitoring study of the efficacy and tolerability of once-daily telmisartan 40 mg in comparison with losartan 50 mg in the treatment of mild-to-moderate hypertension in Taiwanese patients. *Int J Clin Pract Suppl*. 2004;(145):16-22. DOI:10.1111/j.1742-1241.2004.00405.x.

46. Derosa G., Ragonesi P.D., Mugellini A., et al. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res.* 2004;27(7):457-64. DOI:10.1291/hyres.27.457.
47. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A., et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2006;20(3):177-85. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001964.
48. Williams B., Gosse P., Lowe L., Harper R.; PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens.* 2006;24(1):193-200. DOI:10.1097/01.jhh.0000194364.11516.ab.
49. Lacourcière Y., Neutel J.M., Davidai G., Koval S. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens.* 2006;19(1):104-112. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.10.001.
50. Williams B., Lacourcière Y., Schumacher H., et al. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. *J Hum Hypertens.* 2009;23(9):610-9. DOI:10.1038/jhh.2009.4.
51. Smilde J.S. A comparison of amlodipine and felodipine extended release in the treatment of hypertension at steady state and after two missed doses. *Current Therapeutic Research.* 1997;58(3):141-53. DOI: 10.1016/S0011-393X(97)80009-4.
52. Ongtengco I., Morales D., Sanderson J., et al. Persistence of the antihypertensive efficacy of amlodipine and nifedipine GITS after two 'missed doses': a randomised, double-blind comparative trial in Asian patients. *J Hum Hypertens.* 2002;16(11):805-13. DOI:10.1038/sj.jhh.1001485

*About the Authors:*

**Olga D. Ostroumova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

**Alexey I. Kochetkov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Vasilii N. Butorov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Irina F. Krotkova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

*Сведения об авторах*

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Кочетков Алексей Иванович** – к.м.н., доцент, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

**Буторов Василий Николаевич** – к.м.н., доцент, кафедры терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

**Кроткова Ирина Федоровна** – к.м.н., доцент, кафедры терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

# Особенности течения и лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Татьяна Юльевна Демидова\*, Оксана Андреевна Кисляк

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова  
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Артериальная гипертензия (АГ) является мощным и модифицируемым фактором риска развития макрососудистых и микрососудистых осложнений сахарного диабета (СД). Больные с АГ, страдающие СД, относятся к группе высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и хронической болезни почек.

Сочетание СД 2 типа и АГ резко увеличивает риск развития терминальных стадий микрососудистых и макрососудистых диабетических осложнений: слепоты, терминальной стадии хронической болезни почек, ампутации нижних конечностей, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, ухудшает прогноз и качество жизни больных.

Многочисленные данные свидетельствуют, что контроль за уровнем АД у больных СД может иметь решающее значение для улучшения долгосрочного прогноза. Это наблюдение не теряет своей актуальности даже при появлении новых противодиабетических препаратов, обладающих доказанными кардио- и нефропротективными эффектами.

Современные клинические исследования и метаанализы продемонстрировали приоритет комбинированной антигипертензивной терапии, повышающей эффективность целевой коррекции АД и профилактики отдаленных осложнений у больных СД 2 типа.

В данной статье мы хотим обратить внимание на особенности АГ у больных СД, на двунаправленность патогенетических механизмов этих заболеваний, обсудить новые алгоритмы лечения и терапевтические потребности таких пациентов. Важно подчеркнуть понимание целостности и единства патологических механизмов, коррекция которых крайне важна. Не удивительно, что инновационная патогенетически ориентированная сахароснижающая терапия логично демонстрирует способность снижать АД. Синергизм эффектов впервые позволяет успешно реализовывать стратегию многофакторного контроля у больных СД 2 типа и снижать риски микро- и макрососудистых осложнений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые риски, гипотензивные препараты.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Кисляк О.А. Особенности течения и лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):623-634. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-02

## The Peculiarity of Process and Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Tatyana Yu. Demidova\*, Oksana A. Kislyak

Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Arterial hypertension (AH) is powerful and modifying factor of developing macrovascular and microvascular complications of diabetes. Patients with AH and diabetes belong to group with high and very high levels risk of developing cardiovascular complications and chronic kidney disease.

The combination of type 2 diabetes mellitus and AH dramatically increases the risk of developing terminal stages of microvascular and macrovascular diabetic complications: blindness, end-stage chronic kidney disease, amputation of the lower extremities, myocardial infarction, cerebral stroke, worsens the patients prognosis and quality of life.

There is ample evidence that blood pressure control in diabetic patients may be critical for improving long-term prognosis. This observation does not lose its relevance even with the emergence of new antidiabetic drugs with proven cardio- and nephroprotective effects.

Modern clinical researchers and meta-analysis show the priority of combined antihypertensive therapy, which increases the efficacy of blood pressure correction and prophylaxis of long-term complications in patients with type 2 diabetes.

In this article we want to pay attention to features of AH in patients with diabetes, to bi-directional pathogenic mechanisms, to discuss the new algorithms of the treatment and therapeutic needs of these patients. It is important to accent the understanding of the integrity and unity of pathogenic mechanisms which are needed in correction. Innovative antihyperglycemic therapy demonstrates the ability of blood pressure decrease. The synergy of effects let us successfully realize the strategy of multi-factor control and reduce a risk of micro- and macrovascular complications.

**Keywords:** arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk, antihypertensive medicine.

**For citation:** Demidova T.Y., Kislyak O.A. The Peculiarity of Process and Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):623-634. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-02

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): t.y.demidova@gmail.com

## Эпидемиология

На основании офисных значений артериального давления (АД) установлено, что число больных артериальной гипертензией (АГ) в мире составляло в 2015 г. 1,13 млрд, при этом более 150 млн проживают в Центральной и Восточной Европе [1]. Распростра-

ненность АГ среди взрослого населения составляет 30-45%, при этом стандартизованная по возрасту распространенность составляла в 2015 г. 24% среди мужчин и 20% среди женщин [1]. Такая высокая распространенность АГ одинакова во всем мире, не зависит от уровня дохода и не различается в странах с низким, средним и высоким уровнями дохода. АГ встречается чаще в пожилом возрасте, ее распространенность у лиц старше 60 лет составляет >60%.

Received/Поступила: 15.07.2020

Accepted/Принята в печать: 17.07.2020

Поскольку в мире наблюдаются процессы старения населения, широкая распространенность сидячего образа жизни и увеличения массы тела, количество случаев АГ будет продолжать расти во всем мире. Установлено, что к 2025 г. число больных АГ увеличится на 15-20%, достигнув почти 1,5 млрд. [1]. В то же время распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире по-прежнему растет в геометрической прогрессии, и ожидается, что к 2045 г. количество пациентов увеличится с 463 млн до 700 млн человек, а вместе с этим может увеличиться и число осложнений [2]. Известно, что СД 2 типа представляет собой важнейшую медико-социальную проблему, характеризуется хроническим прогрессирующим течением, ассоциирован с высокой инвалидизацией ввиду развития микро- и макрососудистых осложнений, а также сохраняет лидирующие позиции среди основных причин смерти.

Распространенность АГ у больных СД 2 типа значительно выше, чем в общей популяции, и в большинстве случаев опережает дебют СД. Распространенность АГ среди лиц с не диагностированным диабетом составила 51,1%, среди лиц с диагностированным диабетом – 58,8%, у пациентов с преддиабетом – 34,2% и у лиц с нормогликемией – 23,8% [2]. В исследовании M. Nowakowska и соавт. АГ была наиболее частым состоянием среди сопутствующих заболеваний у пациентов с СД, ее распространенность составила 45,8% среди женщин и 42,8% – среди мужчин [3]. Распространенность СД с одним или двумя сопутствующими заболеваниями составила 33,3% для наименее неблагоприятных районов и 32,7% – для наиболее неблагоприятных районов [2]. Это свидетельствует об общих патогенетических механизмах указанных заболеваний и сопровождается развитием сходных метаболических и сосудистых нарушений.

### **Особенности развития, факторы риска артериальной гипертензии при сахарном диабете**

Сочетание СД 2 типа и АГ резко увеличивает риск развития терминальных стадий микрососудистых диабетических осложнений (хроническая почечная недостаточность, слепота, ампутация нижних конечностей), инфаркта миокарда, мозгового инсульта, ухудшает прогноз и качество жизни больных. Так, при СД 2 типа без АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта в 2-3 раза выше, чем в общей популяции, риск хронической почечной недостаточности возрастает в 15-20 раз, полной потери зрения в 10-20 раз, гангрены – в 20 раз. Наличие сопутствующей АГ еще, как минимум, в 2-3 раза повышает риск развития этих осложнений даже при удовлетворительном контроле метаболических параметров. В исследовании MRFIT [4] было показано, что АГ ассоциируется с 23-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных с СД 2 типа по сравнению с пациентами без диабета.

Многочисленные данные свидетельствуют, что контроль за уровнем АД у больных СД может иметь решающее значение для улучшения долгосрочного прогноза. Это наблюдение не теряет своей актуальности даже при появлении новых противодиабетических препаратов, обладающих доказанными кардио- и нефропротективными эффектами. Первые доказательства этого факта были получены еще в исследовании UKPDS, где сравнивали пациентов СД 2 типа с более и менее интенсивной стратегией антигипертензивной терапии (АГТ). Уровень АД в группе более интенсивного контроля составил 144/82 мм рт.ст. против 154/87 мм рт.ст. в группе сравнения ( $p=0,0001$ ), разница в уровнях систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) составила 10 мм рт.ст. и 5 мм рт.ст., соответственно. Однако стратегия интенсивной АГТ сразу продемонстрировала убедительные преимущества в снижении на 24% всех осложнений, связанных с СД, на 32% – смертей от СД и на 44% – от мозговых инсультов (все различия статистически значимы) [5]. Эти результаты нашли продолжение и в исследовании HOT, показавшем, что достижение уровня диастолического АД 80 мм рт.ст. у больных с СД приводит к снижению в 23 раза риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности [6]. Таким образом, риск ССО у больных СД напрямую зависит от динамики АД и становится минимальным при достижении его целевого уровня.

АГ при СД 2 типа редко возникает изолированно и обычно ассоциирована с другими факторами сердечно-сосудистого риска, такими как ожирение, дислипидемия, гипергликемия и др. Это потенцирует их негативный вклад в суммарный сердечно-сосудистый прогноз, т.е. вероятность возникновения сердечно-сосудистой смертности у конкретного пациента в течение определенного периода времени, расчет которого представляет собой важную часть процесса стратификации риска для больных АГ [1]. Факторы, оказывающие влияние на параметры сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ, приведены в табл. 1. Больные с АГ и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием, включая бессимптомные атеросклеротические бляшки, выявленные при визуализации, СД 1 и 2 типов, значимо повышенным единственным фактором риска (в том числе с АГ 3 степени) или хронической болезнью почек (ХБП) стадии 3-5, автоматически относятся к категориям очень высокого (риск сердечно-сосудистой смертности  $\geq 10\%$ ) или высокого (сердечно-сосудистая смертность 5-10%) 10-летнего сердечно-сосудистого риска, что отражено в табл. 2 [1].



**Table 1. Factors determining cardiovascular risk in hypertensive patients (adapted from [1])**

**Таблица 1. Факторы, определяющие сердечно-сосудистый риск у больных АГ (адаптировано из [1])**

<b>Демографические характеристики и лабораторные параметры</b>
Пол (мужчины/женщины)
Возраст
Курение (в настоящем или прошлом)
Уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП
Мочевая кислота
Сахарный диабет
Избыточная масса тела или ожирение
Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте (<55 лет для мужчин и <65 лет для женщин)
Развитие АГ в молодом возрасте у родителей или в семье
Ранняя менопауза
Малоподвижный образ жизни
Психологические и социально-экономические факторы
Частота сердечных сокращений (значение в покое >80 уд/мин)
<b>Бессимптомное поражение органов, опосредованное гипертензией</b>
Артериальная жесткость: Пульсовое давление (у пожилых пациентов) $\geq 60$ мм рт.ст. Каротидно-феморальная СПВ >10 м/с
ЭКГ признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона >35 мм, или амплитуда зубца R в отведении aVL $\geq 11$ мм, или корнельское произведение >2440 мм $\times$ мс или корнельский вольтажный индекс >28 мм для мужчин и >20 для женщин)
Эхокардиографические признаки ГЛЖ (индекс массы ЛЖ: для мужчин >50 г/м <sup>2,7</sup> , для женщин >47 г/м <sup>2,7</sup> (рост в метрах <sup>2,7</sup> ); индексация на площадь поверхности тела может быть использована у пациентов с нормальной массой тела; масса ЛЖ/ППТ г/м <sup>2</sup> >115 (мужчины), >95 (женщины))
Микроальбуминурия (30-300 мг/24 ч) или повышение отношения альбумин/креатинин (30-300 мг/г; 3,4-34 мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи)
Умеренная ХБП с СКФ >30-59 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> или тяжелая ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73м <sup>2</sup>
Лодыжечно-плечевой индекс <0,9
Выраженная ретинопатия: геморрагическая или экссудативная, отек зрительного нерва
<b>Диагностированные ССЗ или почечные заболевания</b>
Цереброваскулярные заболевания: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, ТИА
ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация миокарда
Наличие атероматозных бляшек при визуализации
Сердечная недостаточность, в том числе с сохраненной фракцией выброса
Заболевание периферических артерий
Фибрилляция предсердий
ЛПНП – липопротеины низкой плотности, СПВ – скорость пульсовой волны, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, ППТ – площадь поверхности тела, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда

**Table 2. Stratification of cardiovascular risk (adapted from [1])**

**Таблица 2. Стратификация сердечно-сосудистого риска (адаптировано из [1])**

<b>Уровень сердечно-сосудистого риска</b>	<b>Категории пациентов</b>
<b>Очень высокий риск</b>	Пациенты с СД и диагностированным ССЗ или поражением другого органа-мишени или >3 больших факторов риска или ранним развитием СД 1 типа с большой его длительностью (>20 лет)
<b>Высокий риск</b>	Пациенты с СД длительностью >10 лет без поражения органов-мишеней и одним любым дополнительным фактором риска
<b>Умеренный риск</b>	Молодые пациенты с СД 1 типа в возрасте <35 лет или с СД 2 типа в возрасте <50 лет с длительностью СД <10 лет без других факторов риска

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СД – сахарный диабет

Такие пациенты не нуждаются в дополнительной оценке сердечно-сосудистого риска для решения вопроса о необходимости медикаментозной коррекции АД и других установленных факторов риска. Всем остальным больным рекомендуется проводить оценку 10-летнего сердечно-сосудистого риска с использованием шкалы SCORE [1].

Известно, что клиническое течение АГ у больных СД 2 типа имеет ряд характерных отличительных признаков, таких как специфические нарушения суточного ритма АД, склонность к ортостатической гипотонии, высокая соль-чувствительность (рис. 1).

При СД суточный ритм АД изменяется даже у больных с нормальным АД. Среди больных СД типа 1 при отсутствии диабетической нефропатии (при нормальном альбуминурии) 33% относятся к лицам с недостаточным снижением АД в ночные часы (нон-дипперы). На стадии микроальбуминурии их количество возрастает до 58%, а число лиц с нормальным профилем АД (дипперы) снижается до 23% [7].

Во многом нарушения суточного ритма АД обусловлены действием оксидативного стресса и глюкозотоксичности на нервные волокна, поражением вегетативной нервной системы (автономной полинейропатии), в результате чего теряется физиологическая ауторегуляция сосудистого тонуса. Кроме того, для больных СД характерно отсутствие снижения ночного уровня АД в силу извращения суточного ритма и активности ренин-ангиотензиновой системы (РААС). В норме повышение активности РААС происходит в дневные часы, и снижение – в ночное время. При АГ активность РААС достигает максимальных значений к полночи, постепенно снижаясь к ранним утренним часам, и вновь нарастает в дневное

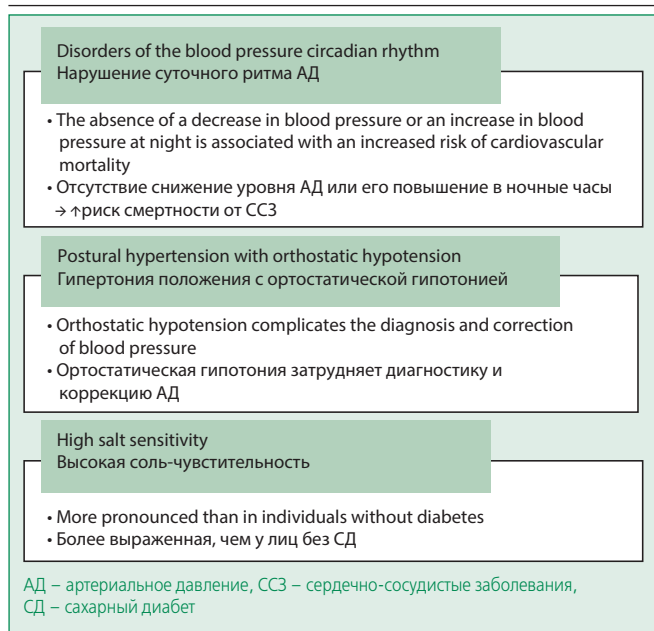


Figure 1. Clinical features of hypertension in patients with type 2 diabetes

Рисунок 1. Клинические особенности АГ у больных СД 2 типа

время. Убедительно доказано, что отсутствие снижения уровня АД в ночные часы, а особенно, его ночное повышение, сопряжено с высоким риском ССО. Поэтому больным СД рекомендуют определять не только офисное АД, но и выполнять его суточный мониторинг, позволяющий регистрировать характерные нарушения колебаний АД и корректировать состав и режим АГТ [7]. Наблюдаемая у пациентов с СД 2 типа и АГ склонность к ортостатической гипотонии вследствие нарушения регуляции сосудистого тонуса существенно затрудняет как диагностику, так и ее лечение. Допустимым при перемене положения из горизонтального в вертикальное считается снижение САД не более чем на 20 мм рт.ст. и ДАД – не более чем на 10 мм рт.ст. [7]. Высокая соль-чувствительность, по-видимому, обусловлена снижением объема экскретируемого и повышением циркулирующего в крови натрия, вследствие антинатрийуретического эффекта инсулина и увеличения реактивности сосудов в ответ на воздействие сосудосуживающих факторов [7].

### Патогенетические механизмы

Среди основных патогенетических механизмов развития АГ у пациентов с СД 2 типа, хорошо описанных на настоящий момент, следует выделить синдром инсулинорезистентности с сопутствующей гиперинсулинемией и гиперактивность РААС. Так, характерная для пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и СД 2 типа в дебюте заболевания гиперинсулинемия, развивающаяся компенсаторно на фоне рецепторной инсулинорезистентности, способствует активации сим-

патической нервной системы и внутриклеточному накоплению натрия и кальция вследствие блокировки активности Na-K- и Ca-Mg-АТФазы, повышению реабсорбции натрия и жидкости в почечных канальцах, развитию эндотелиальной дисфункции, пролиферации гладкомышечных клеток и утолщению сосудистой стенки. Стимуляция симпатической нервной системы при гиперинсулинемии сопровождается увеличением сердечного выброса, повышением общего периферического сопротивления сосудов, что неизбежно приводит к повышению АД и увеличивает частоту сердечных сокращений [7]. Предполагают, что инсулин может активировать симпатическую нервную систему путем прямого воздействия на центральную нервную систему, проникая через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса. Также инсулин может блокировать активность парасимпатической нервной системы, связываясь с рецепторами на поверхности нейронов, тем самым активируя симпатическую нервную систему [8]. Обладая митогенными свойствами, инсулин стимулирует клеточный рост, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, приводит к еще большему утолщению их стенки. Связываясь с рецепторами клеток эндотелия, инсулин может стимулировать секрецию оксида азота (NO) через субстраты инсулиновых рецепторов 1 и 2 (IRS-1 и IRS-2) и фосфатидил инозитол-3-киназу (PI3-K), однако в условиях инсулинорезистентности молекулы NO не синтезируются. Этот механизм участвует в инсулинзависимом транспорте глюкозы в клетки, реализуя сосудорасширяющий и антиатерогенный эффекты инсулина, которые в условиях инсулинорезистентности существенно ослабевают. С другой стороны, инсулин запускает каскад посредников (белков семейства Ras, Raf, MEK), повышающих активность митоген-активированной протеинкиназы (MAPK). Это приводит к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, активации синтеза эндотелина-1 (сосудосуживающего фактора) и повышению АД. Поэтому гиперинсулинемия не только не снижает АД, а напротив, оказывает гипертензивное и атерогенное действие [7].

### Нарушение работы ренин-ангиотензиновой системы при сахарном диабете 2 типа

Уровень активности ренина обратно коррелирует с качеством контроля гликемии, оцененным по уровню гликированного гемоглобина ( $Hb_{A1c}$ ). Чем хуже компенсация диабета и выше уровень  $Hb_{A1c}$ , тем меньше активность ренина плазмы. В то же время уровень циркулирующего ангиотензина (АТ) II не коррелировал с уровнем  $Hb_{A1c}$  и оставался стабильно высоким. Поскольку АТ II является ингибитором почечного синтеза ренина, то гипоренинемическое состояние при СД свя-

зывают с высокой активностью локально-почечного АТ II. Установлено, что локально-почечная концентрация АТ II в 1000 раз превышает его содержание в плазме. Аналогичная локальная РААС было обнаружена при СД в тканях сердца и эндотелии сосудов. Патогенное действия АТ II при СД связывают не только с его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью. В почках АТ II может вызывать внутриклубочковую гипертензию, способствовать склерозированию и фиброзированию почечной ткани, в ткани сердца – активировать процессы ремоделирования миокарда, в стенке сосуда – провоцировать развитие атеромы.

При СД может отмечаться не только повышенная активность тканевой РААС, но и патологически высокая чувствительность сосудов к вазопрессорному действию АТ II. Причины такой гиперчувствительности сосудов не вполне ясны. Предполагается, что это может быть связано с повышенной концентрацией АТ1- и АТ2-рецепторов в тканях органов-мишеней. В качестве альтернативного объяснения предполагают, что гиперреактивность сосудов в ответ на воздействие АТ II при СД может быть обусловлена снижением активности NO, противостоящего в нормальных условиях действию АТ II [7].

Применение современных молекулярно-биологических технологий позволило установить, что пострецепторные сигнальные системы АТ II и инсулина тесно взаимосвязаны. Инсулин после взаимодействия со своими рецепторами на поверхности клетки индуцирует тирозин-фосфорилирование белков IRS-1 и IRS2. Далее молекулы IRS активируют PI-3K, через которую осуществляются передача сигнала и реализация метаболических и сосудорасширяющих эффектов инсулина (транспорт глюкозы в клетки, синтез NO). АТ II блокирует PI3-K – сигнальный путь инсулина в клетках сосудов и других инсулинзависимых тканях, одновременно стимулируя другие сигнальные системы инсулина, такие как белки Ras, Raf, MEK, MAPK, стимулирующие митогенные и пролиферативные процессы. Таким образом, АТ II блокирует основной метаболический эффект инсулина (транспорт глюкозы в клетки) и усиливает атерогенное действие инсулина. Иными словами, гиперактивность РААС сопровождается усилением инсулинорезистентности [7].

### Современные возможности управления

Указанные выше клинические и патогенетические особенности во многом определяют риск более резистентного к АГТ течения болезни, потребность в комбинированных стратегиях и высокий риск развития ССО в органах-мишенях у больных СД с АГ [15]. Поскольку наличие АГ увеличивает исходно повышенный

риск развития ССО при СД, то этой категории больных требуется не только жесткий контроль уровня АД, но и многокомпонентная терапия [7].

В последнее время активно обсуждается характерная для СД 2 типа повышенная экспрессия и активность белков – натрийзависимых ко-транспортеров глюкозы 2 типа (SGLT2) на уровне почечных канальцев, обеспечивающая гиперфильтрацию, повышенную реабсорбцию глюкозы и Na, задержку жидкости. Это обеспечивает компенсаторное сохранение глюкозы, как основного энергетического субстрата и снижает ее выведение с мочой на фоне длительной гипергликемии. Одновременно с этим повышение активности SGLT2 играет существенную роль в регуляции АД. Установлено, что даже частичная блокировка гиперактивных белков SGLT2 приводит к снижению АД, умеренному осмоуретическому и натрийуретическому эффектам, которые ведут к уменьшению внутрисосудистого объема, в результате чего отмечается сочетание снижения как пост-, так и преднагрузки [9,10]. Снижение концентрации натрия в первичной моче распознается хеморецепторами области плотного пятна, в результате активируется канальцево-клубочковая обратная связь, что обеспечивает констрикцию афферентных артериол клубочка, уменьшение гиперфильтрации, снижение активности локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также снижает внутриклубочковое давление [11].

Дополнительные возможности управления системным АД были обнаружены при изучении эффектов инкретиновых гормонов, действие которых существенно снижено у пациентов СД 2. Препараты инкретинового ряда уже более 15 лет используются в клинической практике для достижения гликемического контроля, действие которых в основном опосредовано через усиление эффектов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Завершившиеся исследования показывают, что активация рецепторов ГПП-1 приводит к множественным плейотропным эффектам, среди которых наиболее значимыми остаются снижение массы тела и АД. Активация ГПП-1 рецепторов может приводить к повышению натрийуретических пептидов и ингибировать действие Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> обменника (NHE3), который экспрессируется на апикальной поверхности почечных эпителиальных клеток. Подавление NHE3 снижает реабсорбцию натрия в проксимальных почечных канальцах, приводит к натрийурезу и снижению внутриклеточного pH эпителия, увеличивает кровоток в клубочках и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Активация рецепторов ГПП-1 также индуцирует вазодилатацию через гладкомышечные клетки сосудистой стенки, может повышать их проницаемость, влияя на клетки эндотелия, и способствовать ингибированию РААС [12].

**Table 3. Target levels of blood pressure in patients with type 2 diabetes (adapted from [13-15])**

**Таблица 3. Целевые уровни АД у больных СД 2 типа (адаптировано из [13-15])**

Возрастная группа	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.
18-65 лет	≥120 и <130	≥70 и <80
>65 лет	≥120 и <130	≥70 и <80

АД – артериальное давление

Целевые уровни АД согласно актуальным рекомендациям [13-15] представлены в табл. 3.

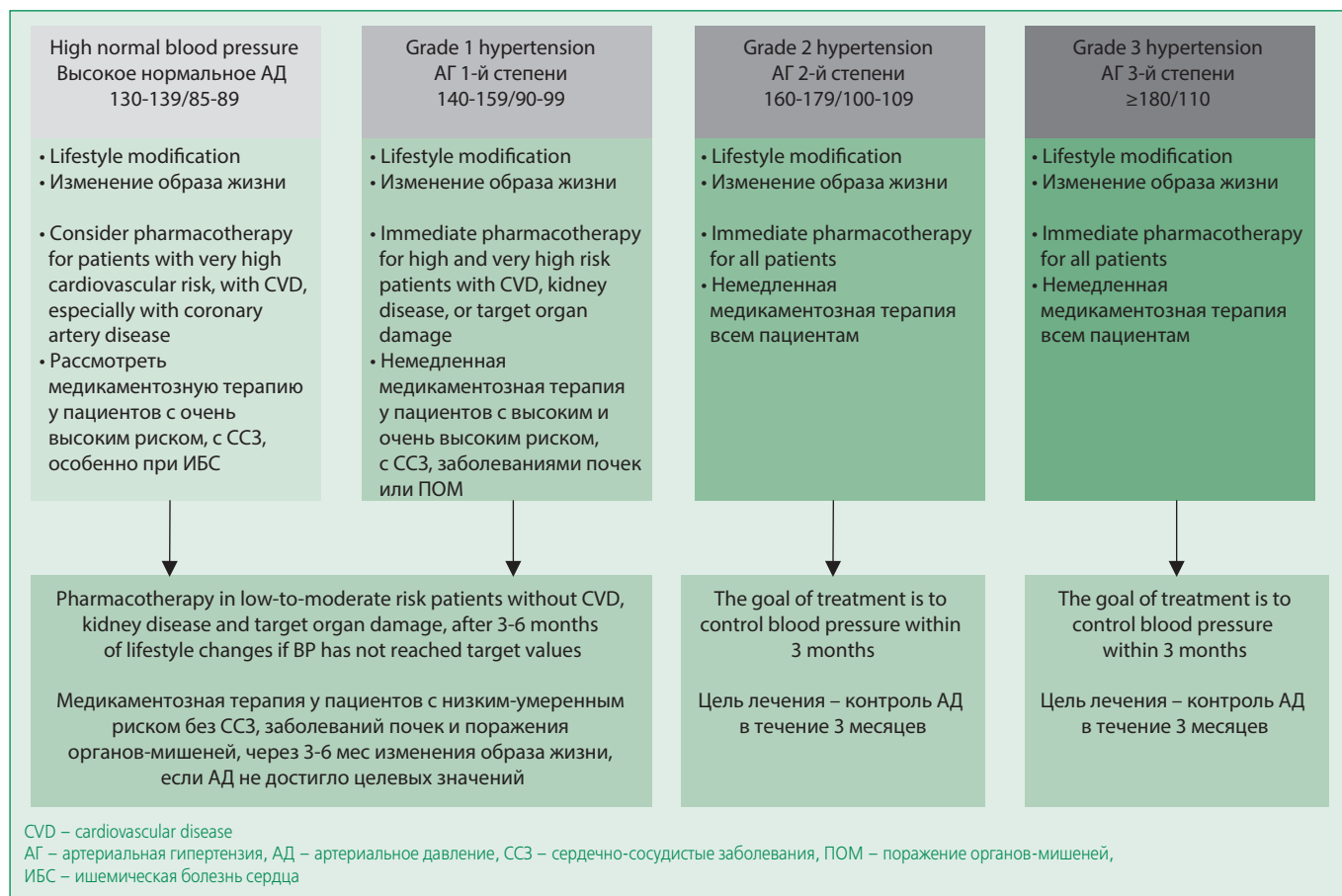
Снижение САД < 120 мм рт.ст. нецелесообразно. Это подтверждает крупное клиническое исследование ACCORD Blood Pressure Clinical Trial (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (n=4733; длительность наблюдения 4,7 лет), результаты которого показали, что более интенсивный контроль АД (целевое САД < 120 мм рт.ст. по сравнению с уровнем САД < 140 мм рт.ст.) у больных СД 2 типа не имеет прогностического преимущества [16].

Главной целью управления СД 2 типа остается снижение суммарного риска микро- и макрососудистых

осложнений, инвалидизации и сердечно-сосудистой смертности, в первую очередь, путем достижения стойкой целевой компенсации обменных нарушений без гипогликемических реакций и набора массы тела, и многофакторного контроля коморбидных состояний. Ключевой задачей лечения пациентов с АГ является максимальное снижение суммарного сердечно-сосудистого риска, что предполагает достижение целевого уровня АД, коррекцию модифицируемых факторов риска, лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний с применением предпочтительных классов препаратов или их рациональных комбинаций. Такой целостный подход к лечению АГ, СД 2 типа и коморбидных состояний базируется на тщательном изучении патогенеза и объединяющих механизмов развития хронических заболеваний, доказанной эффективности медикаментозных подходов.

Важнейшим аспектом оказания медицинской помощи пациенту с АГ является решение вопроса о начале АГТ. Показания к назначению АГТ определяются индивидуально на основании степени АГ и величины общего сердечно-сосудистого риска (рис. 2) [17].

В соответствии с российскими и международными стандартами экспертных сообществ стратегия лечения



**Figure 2. Management of patients with hypertension (adapted from [17])**

**Рисунок 2. Тактика ведения пациентов с АГ (адаптировано из [17])**

АГ при СД складывается из мероприятий по изменению образа жизни и комбинированной фармакотерапии [13,15].

К мероприятиям по изменению образа жизни относятся:

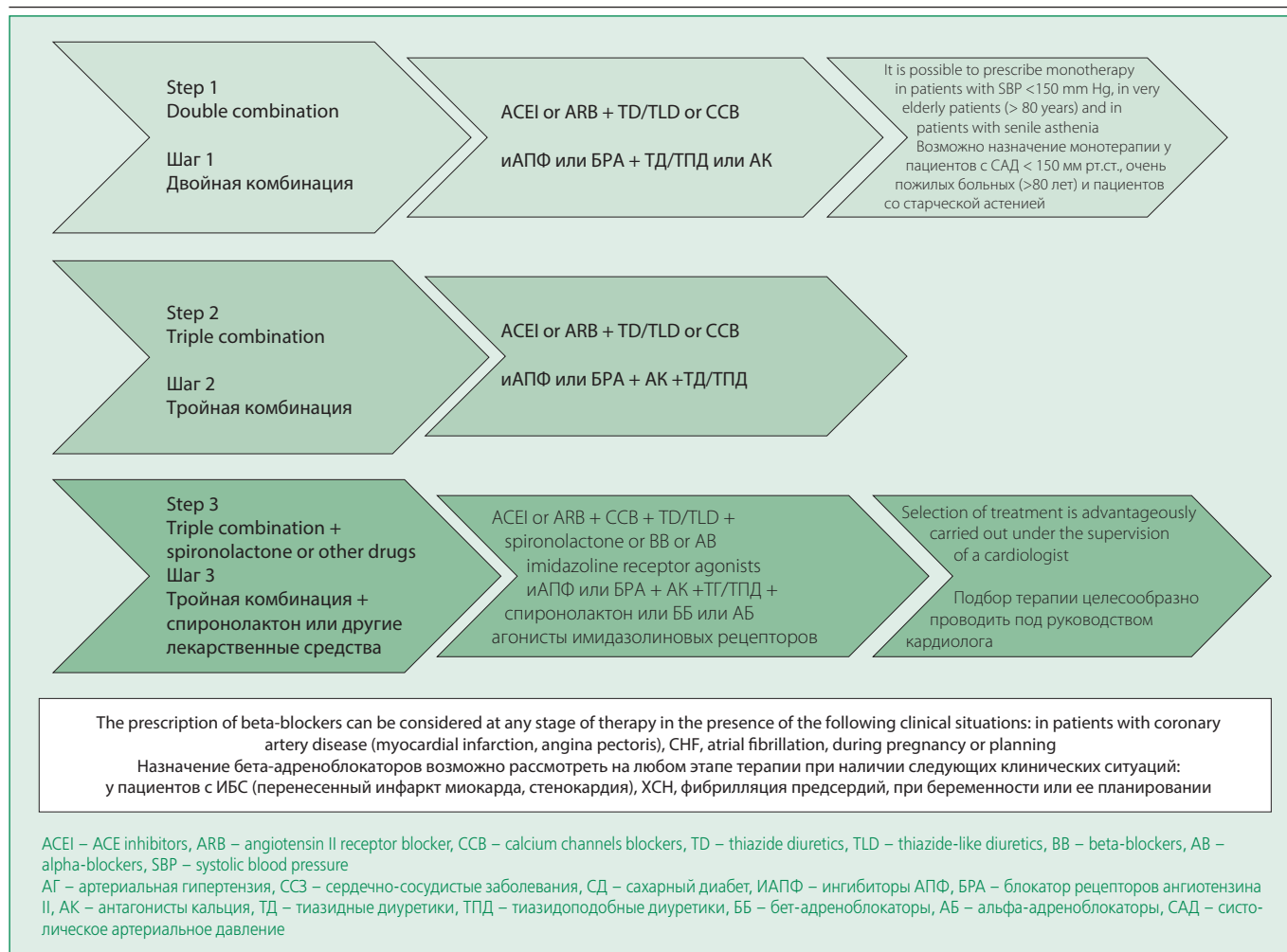
- Ограничение употребления поваренной соли до 5 г/сут.
- Увеличение потребления овощей до 300 гр/сут, орехов, ненасыщенных жирных кислот – оливкового масла; низкое потребление красного мяса; потребление молочных продуктов с низким содержанием жира; употребление рыбы не реже 2 р/нед.
- Контроль массы тела (поддерживать индекс массы тела 20-25 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии менее 102 см у мужчин и менее 88 см у женщин).
- Употребление алкоголя не более 14 ед/нед для мужчин и 7 ед/нед для женщин (1 единица=125 мл вина или 250 мл пива).
- Отказ от курения.
- Регулярные аэробные физические нагрузки по 30-40 мин 5-7 дней/нед [11].

Фармакотерапия представлена широкой линейкой антигипертензивных препаратов (АГП) и их фиксированных комбинаций, демонстрирующих высокую антигипертензивную активность при минимуме побочных эффектов. Отдельные классы АГП обладают благоприятным влиянием на углеводный и липидный обмен, кардио-, вазо- и нефропротективным действием [12]. Наиболее часто используемыми классами для лечения АГ у пациентов с СД являются ингибиторы АПФ (ИАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), которые наряду с высокой антигипертензивной активностью не оказывают негативного воздействия на углеводный и липидный обмен, снижают инсулинорезистентность периферических тканей [12]. В рандомизированных клинических исследованиях показана их способность замедлять темпы развития и прогрессирования поражения органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка [ГЛЖ], включая ее фиброзный компонент, уменьшение микроальбуминурии и протеинурии, замедление темпа снижения функции почек). Для ИАПФ показана способность снижения риска развития ССО, связанных с атеросклерозом. К дополнительным свойствам ИАПФ и БРА относится их способность улучшать прогноз при хронической сердечной недостаточности. Наиболее выраженное антигипертензивное действие ИАПФ оказывают у пациентов с повышенной активностью РААС, но ИАПФ не могут полностью подавить избыточную активность РААС, так как до 70-80% ангиотензина II синтезируется в органах и тканях без участия АПФ с помощью других ферментов (химаза, катепсин и т.д.), а при лечении ИАПФ синтез ангиотензина II может переключаться с АПФ-зависимого пути на химазный. Это объясняет

возможность феномена «ускользания» антигипертензивного эффекта при лечении ИАПФ, особенно – на фоне высокосолевого питания, и служит обоснованием для широкого применения комбинированных препаратов, подавляющих разные механизмы развития АГ. Помимо этого, ИАПФ влияют на деградацию брадикинина, что, с одной стороны, усиливает их антигипертензивный эффект, а с другой – может приводит к развитию побочных эффектов (сухой кашель и ангионевротический отек). Антигипертензивный эффект БРА основан на блокаде рецепторов к ангиотензину II и не зависит от активности РААС, пола и возраста пациента [17]. Следует обращать внимание на определенные ограничения и проводить терапию ИАПФ/БРА под контролем уровня креатинина и калия плазмы, особенно – при наличии ХБП 3-5 стадий. При развитии гиперкалиемии (>6 ммоль/л) или повышении креатинина плазмы >30% от исходных значений через 2 нед после инициации терапии ИАПФ/БРА их следует отменить. В клинической практике ведения пациентов с СД, или больных СД 2 типа наиболее часто ИАПФ/БРА сочетают с тиазидоподобными диуретиками, рекомендованными в низких дозах (гидрохлоротиазид 12,5-25 мг/сут). Это обеспечивает синергизм их действия и минимизирует потенциальные метаболические побочные эффекты (гипергликемии, дислипидемии, гипокалиемии, нарушения пуринового обмена). Однако они противопоказаны больным с СКФ <30 мл/мин /1,73 м<sup>2</sup> и пациентам с подагрой.

Среди тиазидоподобных диуретиков индапамид и хлорталидон занимают особое место, они оказывают более благоприятное влияние на метаболический профиль и обладают выраженным органопротективным действием, подтвержденным у пациентов с АГ и СД. Согласно результатам рандомизированных клинических исследований максимальной кардиопротекцией и эффективностью по снижению выраженности ГЛЖ обладают ИАПФ, однако данные метаанализа G.C.Roush. и соавт., включавшего результаты 12 сравнительных рандомизированных клинических исследований по влиянию ИАПФ эналаприла и диуретиков (хлорталидона, индапамида и комбинации калий-сберегающий диуретик/гидрохлортиазид) на ремоделирование миокарда у больных АГ с ГЛЖ, выявили преимущества диуретиков перед ИАПФ [18]. Авторы подчеркивают, что тиазидоподобные диуретики (индапамид и хлорталидон) уменьшают ГЛЖ на 37% эффективнее, чем ингибиторы РААС. Это следует расценивать в качестве фактора более благоприятного прогноза у больных, получающих эту группу препаратов. Пациентам с АГ при СД петлевые диуретики назначают при наличии хронической сердечной недостаточности, а также пациентам с АГ при СКФ <30 мл/мин /1,73 м<sup>2</sup>.

*Arterial Hypertension in Diabetes Mellitus*  
*Артериальная гипертензия при сахарном диабете*



**Figure 3. Algorithm for drug treatment of hypertension in diabetes mellitus (adapted from [13])**

**Рисунок 3. Алгоритм медикаментозного лечения АГ при СД (адаптировано из [13])**

Комбинация блокаторов РААС и диуретиков является классической, рациональной и наиболее распространенной в клинической практике. Она характеризуется высокой эффективностью и безопасностью при лечении АГ, особенно у пациентов СД 2 типа. Так, в исследовании ADVANCE было продемонстрировано что комбинация иАПФ и диуретика снижала риск крупного макрососудистого или микрососудистого события на 9%, сердечно-сосудистую смертность на 18%, общую смертность на 14%, уменьшение новых случаев микроальбуминурии в группе активного лечения на 21% [19]. Комбинация блокатора РААС и диуретика показана пациентам с АГ и диабетической или недиабетической нефропатией, при ХБП, ГЛЖ, при лечении АГ со сниженной фракцией левого желудочка [14], а также при развитии отеков на фоне применения комбинации блокатора РААС и блокаторов кальциевых каналов (БКК), возникновение которых обусловлено уменьшением прекапиллярной вазоконстрикции на фоне приема дигидропиридиновых БКК.

Следует подчеркнуть, что стратегия ведения пациентов СД 2 типа и АГ за последние годы существенно

интенсифицировалась, и, согласно последнему пересмотру Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом в Российской Федерации терапия должна сразу начинаться с комбинированной терапии, обязательным компонентом которой должны быть блокаторы РААС при отсутствии противопоказаний (рис. 3).

Такой пересмотр лечения продиктован пониманием полиэтиологичности АГ, множественностью ее патогенетических механизмов при СД 2 типа, а также ожидаемой резистентностью к монотерапии и недостаточной динамикой АД, особенно в ночные часы. Целесообразность стартовой комбинированной терапии базируется на выводах множественных рандомизированных клинических исследованиях и метаанализов [20,21]. В исследовании Spirk и соавт. через 8 нед у пациентов, принимавших комбинированную антигипертензивную терапию, достижение целевого уровня САД наблюдалось у 63% участников и ДАД у 40% участников [22]. Так, в исследовании M.A. Raz и соавт., комбинированная терапия снижала САД на 20 мм рт.ст. и ДАД на 10 мм рт.ст., в то время как

монотерапия снижала от 10 до 15 мм рт.ст. САД и от 8 до 10 мм рт.ст. ДАД. Более того, комбинированная терапия позволяла достигать и отдаленных результатов, снижая крупные макрососудистые или микрососудистые события на 9% и сердечно-сосудистую смертность на 18% [23]. Применение фиксированных комбинаций в дебюте и на последующих этапах терапии признается рациональным, поскольку обеспечивает большую эффективность по сравнению с пошаговой стратегией, сопровождается меньшими побочными эффектами, лучшей приверженностью и комплаентностью больных.

Не менее существенным преимуществом стартовой комбинированной АГТ остается комплексное влияние на различные патогенетические механизмы, что, безусловно, важно в дебюте заболевания, способствует более длительному удержанию целевых уровней АД и характеризуется более выраженной органопротекцией [14]. Так, при сравнении комбинации блокатора РААС с БКК и монотерапии БКК у пациентов с СД и АГ отмечается дополнительное снижение общей смертности на 5,2%, сердечно-сосудистой смертности на 0,7%, риск развития инфаркта миокарда – на 0,9% [24]. Данная комбинация снижала креатинин на 4,08 ммоль/л и повышала СКФ на 4,13 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у пациентов с СД и ХБП [25].

Комбинация блокаторов РААС и БКК на сегодняшний день рассматривается как еще одна рациональная комбинация для пациентов с СД 2 типа и АГ. Все БКК метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмены, не повышают риск развития СД2, что может иметь решающее значение для пациентов высокого и очень высокого риска (пожилых пациентов, с СД и метаболическим синдромом) [1, 14]. В исследовании ACCOMPLISH сравнивали эффективность фиксированных комбинаций ИАПФ/диуретик и ИАПФ/БКК в отношении сердечно-сосудистых событий. В исследование были включены пациенты старше 60 лет с АГ высокого риска и уровнем САД  $\geq$  160 мм рт.ст. или получавшие АГП, с наличием в анамнезе СД 2 типа, признаками сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний почек или других поражений органов-мишеней. У 49,6% пациентов индекс массы тела  $>$  30 кг/м<sup>2</sup>, СД 2 типа был у 60,4% участников исследования, инфаркт миокарда – у 23,5%, реваскуляризация миокарда – у 35,8%, нарушение функции почек – у 6,1%, дислипидемия – у 74,3% больных. В группе блокатора РААС с БКК целевой уровень АД был достигнут у 75,4% участников, а в группе блокатора РААС и диуретика – у 72,4%. На фоне антигипертензивной комбинированной терапии был достигнут высокий уровень контроля АД. Полученные результаты подтвердили, что комбинация блокатора РААС и БКК сни-

жает выраженность микроальбуминурии, замедляет прогрессирование диабетической нефропатии и обладает кардиопротективными свойствами у определенной категории пациентов. Таким образом, данная комбинация рекомендована пациентам старше 60 лет, с диабетической или недиабетической нефропатией, с СД, метаболическим синдромом, у пациентов с инфарктом миокарда и ГЛЖ [26].

В исследовании К. Karjo и соавт. сравнивалось влияние комбинаций БРА/БКК и БРА/тиазидный диуретик. Комбинация БРА/БКК показала эффективность в отношении снижения ночного АД (снижение САД на  $14,4 \pm 0,7$  мм рт.ст. и ДАД на  $7,3 \pm 0,5$  мм рт.ст.) по сравнению с комбинацией БРА/тиазидный диуретик (снижение САД на  $10,5 \pm 0,7$  мм рт.ст. и ДАД на  $5,6 \pm 0,4$  мм рт.ст.). Таким образом, первая комбинация показала эффективность у пациентов с неконтролируемым ночным повышением АД у пациентов с повышенной солечувствительностью [27].

В настоящее время на российском фармакологическом рынке существует огромный выбор комбинированных препаратов (иАПФ+БКК, БРА+БКК, ИАПФ+тиазидные/тиазидоподобные диуретики), что увеличивает приверженность пациентов к лечению. Так, в 2017 г. МЗ РФ был зарегистрирован препарат Диротон®Плюс (Гедеон Рихтер, Венгрия). В составе этой комбинации содержится хорошо изученный ИАПФ лизиноприл и тиазидоподобный диуретик индапамид в форме пролонгированного действия. Лизиноприл – один из немногих ИАПФ, который существует не в форме пролекарства, как большинство ИАПФ, а сам представляет собой активное действующее вещество. Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата из желудочно-кишечного тракта. Всасываясь в кишечнике, гидрофильная молекула не связывается с белками плазмы, не подвергается биотрансформации в печени, поэтому функциональное состояние печени не влияет на биодоступность препарата. В организме человека лизиноприл не подвергается метаболизму и экскретируется с мочой в неизменном виде. В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (ALLHAT, SAMPLE, CALM, ELVERA, ATLAS, TROPHY и др.) была показана высокая клиническая и органопротективная эффективность и благоприятный профиль безопасности лизиноприла, в том числе, у пациентов с СД [28-33]. Одним из показаний к его назначению является также диабетическая нефропатия [34].

Второй компонент комбинации Диротон®Плюс – тиазидоподобный диуретик индапамид. Механизм его антигипертензивного действия основывается не столько на диуретическом эффекте (обусловленном уменьшением реабсорбции натрия в проксимальных извитых канальцах нефронов) и уменьшении объема

циркулирующей крови, сколько на прямой способности влиять на гладкомышечные клетки артериол, блокируя кальциевые каналы и способствуя периферической вазодилатации и снижению общего периферического сопротивления сосудов [27,35]. Индапамид отличается благоприятным метаболическим профилем: препарат не оказывает негативного влияния на липидный обмен, (триглицериды, холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности); не влияет на углеводный обмен, в том числе, у пациентов с СД [36,39-42]. Кроме того, необходимо отметить положительное влияние индапамида на кардиоваскулярные риски, в частности, на риски развития новых случаев хронической сердечной недостаточности, а также инсультов, что продемонстрировано результатами многочисленных исследований [36,40-42]. Использование индапамида в комбинации Диротон®Плюс именно в форме пролонгированного действия обеспечивает длительный и стабильный суточный эффект препарата, что крайне необходимо в случае сочетания артериальной гипертензии и сахарного диабета, принимая во внимание большой процент пациентов найт-пикеров и нон-пиков в данной категории пациентов.

При неэффективности двойной комбинации АГП рекомендуется тройная комбинация с использованием блокатора РААС, БКК и тиазидоподобного диуретика. Так, в исследовании R. Webster и соавт. оценивали эффективность тройной комбинации (телмисартан 40 мг, амлодипин 5 мг и хлорталидон 25 мг) у пациентов с АГ и СД по сравнению с монотерапией и двойной комбинацией. Через 6 мес 69,5% участников достигли целевого значения АД. Через 6 мес САД снизилось на 29,1 мм рт.ст. и ДАД на 9,3 мм рт.ст. [43]. При применении АГП в данной комбинации не отмечается существенных изменений метаболического профиля.

Таким образом, на настоящий момент существует большой выбор АГП для лечения АГ у пациентов с СД на фоне стратегического смещения акцентов в пользу ранней комбинированной терапии, начиная с дебюта. Это дает возможность подбирать индивидуальную терапию для пациентов, учитывая особенности течения основного заболевания и наличие сопутствующей патологии, а огромный выбор комбинаций этих препаратов увеличивает приверженность к лечению.

Сегодня эффекты АГТ могут быть усилены на фоне инновационных сахароснижающих препаратов, обеспечивающих мягкое влияние на системную гемодинамику и умеренное снижение АД. Ингибиторы SGLT2, наравне со снижением гипергликемии, обладают гипотензивным эффектом за счет влияния на осмо- и натрийурез, и, возможно, способствуют снижению продукции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата, а также могут запускать эффекты оксида азота [38]. Агонисты ГПП-1 также связаны со снижением АД

[39]. Проанализированы результаты наблюдения за 12469 пациентами, где 41% пациентов получали лираглутид, а остальные – эксенатид. Метаанализ продемонстрировал больший гипотензивный эффект в группе агониста ГПП-1 по сравнению с группой контроля (на 2,22 мм рт. ст.; 95% доверительный интервал от -2,97 до -1,47) независимо от исходного уровня АД или степени снижения Hb<sub>A1c</sub> [44].

Предложенные выше механизмы могут объяснить, почему некоторые новые противодиабетические препараты (ингибиторы SGLT2, агонисты ГПП-1) демонстрируют клинически значимое влияние на АД при их интеграции в схемы ведения больных СД, а также выделяют те АГП (ИАПФ, БРА), которые более обоснованы к применению и более эффективны в достижении целевых уровней АД у пациентов с СД.

### **Заключение**

АГ является серьезным и управляемым фактором риска развития макрососудистых и микрососудистых осложнений СД. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали эффективность коррекции АГ с помощью ряда классов АГП в плане предотвращения сердечно-сосудистых и микрососудистых осложнений. Помимо изменения образа жизни для достижения целей АД часто необходимо назначение нескольких классов АГП. Было продемонстрировано, что ингибиторы АПФ, сартаны, дигидропиридиновые БКК и тиазидоподобные диуретики улучшают клинические исходы и являются предпочтительными для контроля АД у больных СД.

Препаратами приоритетного выбора при отсутствии противопоказаний для категории пациентов с АГ и СД 2 типа остаются БРА или ИАПФ, особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии, так как для них доказан наибольший ренопротективный эффект. Развитие диабетической нефропатии сопровождается очень высоким риском развития ССО, при этом необходимы строгий метаболический и гемодинамический контроль, снижение АД и уменьшение протеинурии до минимально возможных значений. Кроме того, эти классы препаратов могут улучшить или, по крайней мере, не ухудшают чувствительность периферических тканей к инсулину. Комбинации блокаторов РААС с БКК или тиазидоподобным диуретиком в метаболически нейтральной дозе становятся «золотым стандартом» для стартовой двойной терапии пациентов с АГ и СД, которая при необходимости может быть интенсифицирована до тройной комбинации этих классов АГП. Не следует забывать, что инновационные сахароснижающие препараты (ингибиторы SGLT2, агонисты ГПП-1) способны оказывать мощное и клинически значимое влияние на снижение АД, что может значительно повышать возможности достижения и



длительного удержания целевых значений АД у пациентов СД 2 типа, традиционно относящихся к группе высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Лечение должно быть индивидуализировано для конкретного пациента на основе сопутствующих заболеваний, их ожидаемой пользы для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, сердечной недостаточностью,

прогрессирующей нефропатией и ретинопатией, а также риска неблагоприятных событий.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Gedeon Richter, but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Cowie C.C. Diabetes Diagnosis and Control: Missed Opportunities to Improve Health: The 2018 Kelly West Award Lecture. *Diabetes Care*. 2019;42(6):994-1004. DOI:10.2337/dci18-0047.
- Nowakowska M., Zghebi S.S., Ashcroft D.M., et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med*. 2020 Jan 25;18(1):22. *BMC Med*. 2019;17(1):145. DOI:10.1186/s12916-019-1373-y.
- Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D., for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44. DOI:10.2337/diacare.16.2.434.
- U.K. Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 39. *Br Med J*. 1998;317:713-20.
- Hanson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755-62. DOI:10.1016/S0140-6736(98)04311-6.
- Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes mellitus and arterial hypertension. Moscow: MIA; 2006 [Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: МИА; 2006].
- Lau T., Carlsson P.O., Leung P.S. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia*. 2004;47:240-8. DOI:10.1007/s00125-003-1295-1.
- Reyes-Pardo H., Bautista R., Vargas-Robles H., et al. Role of sodium/glucose cotransporter inhibition on a rat model of angiotensin II-dependent kidney damage. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):292. DOI:10.1186/s12882-019-1490-z.
- Patel D.M., Bose M., Cooper M.E. Glucose and Blood Pressure-Dependent Pathways-The Progression of Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2218. DOI:10.3390/ijms21062218.
- van Bommel E.J., Muskiet M.H., Tonneijck L., et al. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(4):700-10. DOI:10.2215/CJN.06080616.
- Fiorotto P., Frascati A. Role of incretin based therapies in the treatment of diabetic kidney disease. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(5):395-398. DOI:10.14341/DM9845.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 9th edition (supplemented). Moscow: Russian Association of Endocrinologists; 2019 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом. 9-й выпуск. М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2019]. DOI:10.14341/DM22151.
- Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):37-86 (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(3):37-86]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486.
- The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85. DOI:10.1056/NEJMoa1001286.
- Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31].
- Roush G.C., Kaur R., Ernst M.E. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;(1):5-13. DOI:10.1177/1074248413497257.
- Patel A., 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(9590):829-40. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
- Grossman A., Grossman E. Blood pressure control in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):3. DOI:10.1186/s12933-016-0485-3.
- Rahman F., McEvoy J.W., Ohkuma T., et al. Effects of Blood Pressure Lowering on Clinical Outcomes According to Baseline Blood Pressure and Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Hypertension*. 2019;73(6):1291-9. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12414.
- Spirk D., Noll S., Burnier M., et al. First Line Combination Therapy in the Treatment of Stage II and III Hypertension (FLASH). *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:46. DOI:10.3389/fcvm.2020.00046.
- Paz M.A., de-La-Sierra A., Sáez M., et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4071. DOI:10.1097/MD.0000000000004071.
- Kim Y.H., Her A.Y., Rha S.W., et al. Calcium channel blocker monotherapy versus combination with renin-angiotensin system inhibitors on the development of new-onset diabetes mellitus in hypertensive Korean patients. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(6):439-47. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.06.003.
- Pongpanich P., Pitakpaiboonkul P., Takkavatakar K., et al. The benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers combined with calcium channel blockers on metabolic, renal, and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: a meta-analysis. *International Urology and Nephrology*. 2018 Dec. DOI:10.1007/s11255-018-1991-x.
- Bakris G.L., Sarafidis P.A., et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9721):1173-81. DOI:10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
- Kario K., Tomitani N., Kanegae H., et al. Comparative Effects of an Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)/Diuretic vs. ARB/Calcium-Channel Blocker Combination on Uncontrolled Nocturnal Hypertension Evaluated by Information and Communication Technology-Based Nocturnal Home Blood Pressure Monitoring-The NOCTURNE Study. *Circ J*. 2017;81(7):948-57. DOI:10.1253/circj.CJ-17-0109.
- Arnichkov D.A., Shostak N.A., Schastnaya O.V. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(1):113-119. DOI:10.1185/030079904x20277.
- Stergiou G.S., Efstathiou S.P., Roussias L.G., et al. Blood pressure- and pulse pressure-lowering effects, trough: peak ratio and smoothness index of telmisartan compared with lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;42(4):491-6. DOI:10.1097/00005344-200310000-00006.
- Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E., et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation*. 1997;95(6):1464-70. DOI:10.1161/01.cir.95.6.1464.
- Rosei E.A., Rizzoni D., Comini S., et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press Suppl*. 2003;1:30-5. DOI:10.1080/08038020310000104.
- Jensen H.A. Efficacy and tolerability of lisinopril compared with extended release felodipine in patients with essential hypertension. Danish Cooperative Study Group. *Clin Exp Hypertens A*. 1992;14(6):1095-110. DOI:10.3109/10641969209038195.
- Os I., Bratland B., Dahlof B., et al. Lisinopril or nifedipine in essential hypertension? A Norwegian multicenter study on efficacy, tolerability and quality of life in 828 patients. *J Hypertens*. 1991;9(12):1097-104.
- Instructions for medical use of the drug Dironat LP-004534 from 13.11.2017 [cited by Jul 20, 2020]. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=216a7886-2e3b-4ff3-81f9-195443f5980e&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=216a7886-2e3b-4ff3-81f9-195443f5980e&t=) (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению препарата Диронат ЛП-004534 от 13.11.2017 [цитировано 20.06.2020]. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=216a7886-2e3b-4ff3-81f9-195443f5980e&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=216a7886-2e3b-4ff3-81f9-195443f5980e&t=)].
- Lin J.J., Chang H.C., Ku C.T., Chen H.Y. Hydrochlorothiazide hypertension treatment induced metabolic effects in type 2 diabetes: a meta-analysis of parallel-design RCTs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(13):2926-34.
- Roush G.C., Abdelfattah R., Song S., et al. Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis. *J Hypertens*. 2018;36(6):1247-55. DOI:10.1097/HJH.0000000000001691.
- Lu X., Zhang Y., Niu Y., Song Q., Zhao Q. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular outcomes in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(15):e0256. DOI:10.1097/MD.000000000000102561.
- Mamedov M.N., Halimov Yu.S., Agafonov P.V., et al. A new revision of the recommendations of the American Diabetes Association for arterial hypertension in patients with diabetes mellitus: comments

- by Russian experts 2017. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2017;5(16):3-15 (In Russ.) [Мамедов М.Н., Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., и др. Новый пересмотр рекомендаций Американской диабетической ассоциации по артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом: комментарии российских экспертов. Международный Журнал Сердца и Сосудистых Заболеваний. 2017;5(16):3-15].
39. Bangalore S., Kumar S., Lobach I., Messerli F.H. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/ impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. Circulation. 2011;123:2799-810. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016337.
40. Kaplan N.M. Indapamide: is it the better diuretic for hypertension? Hypertension. 2015;65(5):983-4. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05138.
41. Olde Engberink R.H., Frenkel W.J., van den Bogaard B., et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2015; 65(5):1033-40. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122.
42. Liang W., Ma H., Cao L., et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. J Cell Mol Med. 2017; 21(11):2634-42. DOI:10.1111/jcmm.13205.
43. Webster R., Salam A., de Silva H.A., et al. Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients With Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;320(6):566-79. DOI:10.1001/jama.2018.10359.
44. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2017;35:922-44. DOI:10.1097/HJH.0000000000001276.

*About the Authors:*

**Tatyana Yu. Demidova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University

**Oksana A. Kislyak** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University

*Сведения об авторах:*

**Демидова Татьяна Юльевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Кисляк Оксана Андреевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

# И вновь продолжается спор: какой прямой антикоагулянт более эффективен и безопасен при назначении больным с фибрилляцией предсердий

Сергей Юрьевич Марцевич\*

Национальный медицинский научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

В статье рассматриваются данные наблюдательного исследования M. Fralick и соавт., которые, проанализировав крупную базу данных больных с фибрилляцией предсердий, пришли к выводу, что ривароксабан уступает апиксабану в способности предупреждать ишемический инсульт, системную эмболию и чаще вызывает кровотечения. Отмечаются серьезные методические дефекты анализа. Указывается, что никакие статистические методы не способны скорректировать отсутствие в базе данных таких важнейших сведений, как мотивы врача к назначению того или иного препарата, а также приверженность больного к его приему. Отмечается также, что больные, включенные в исследование, по клиническим характеристикам не соответствовали типичной популяции больных с фибрилляцией предсердий. Делается заключение о неправомерности сделанных в работе выводов.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, рандомизированные контролируемые и наблюдательные исследования.

**Для цитирования:** Марцевич С.Ю. И вновь продолжается спор: какой прямой антикоагулянт более эффективен и безопасен при назначении больным с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):635-637. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-09

## The Controversy Continues Again: which Direct Anticoagulant is More Effective and Safe when Administered to Patients with Atrial Fibrillation?

Sergey Yu. Martsevich\*

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The data from the observational study of M. Fralick et al. were analyzed in the article. The authors analyzed a large database of patients with atrial fibrillation and concluded that rivaroxaban is inferior to apixaban in its ability to prevent ischemic stroke and systemic embolism and is more likely to cause bleeding. Serious methodological defects of the analysis take place. No statistical methods are capable of correcting the absence of such important information in the database as the doctor's motives for prescribing a particular drug, as well as the patient's adherence to taking it. It is also noted that the patients included in the study, according to clinical characteristics, did not correspond to the typical population of patients with atrial fibrillation. The author considers the conclusions made in the mentioned work to be unauthorized.

**Keywords:** atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, randomized controlled and observational studies.

**For citation:** Martsevich S.Y. The Controversy Continues Again: which Direct Anticoagulant is More Effective and Safe when Administered to Patients with Atrial Fibrillation? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):635-637. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-09

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sergymartsevich@mail.ru

## Введение

В целом ряде статей, опубликованных в журнале *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* [1,2], мы неоднократно поднимали проблему выбора препарата практическим врачом, способов доказательств адекватности такого выбора, в частности, роли различных видов исследований в иерархии этих доказательств. Этот вопрос в настоящее время особенно актуален для выбора препарата из группы прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), представленных четырьмя препаратами, достаточно близкими между собой по фармакологическим свойствам и клиническому эффекту – дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном и эдоксабаном (последний в России пока не зарегистрирован). Наличие нескольких близких по

действию препаратов всегда создает сложности в выборе конкретного препарата для врача и дает повод для не всегда добросовестной конкуренции фармацевтических компаний, эти препараты производящих.

## Проблема выявления наиболее эффективного и безопасного ПОАК

Доказательная медицина и современные клинические рекомендации, основанные на ее данных, четко определились в отношении эффективности и безопасности ПОАК. Основой для этого послужили рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), являющиеся, как известно, «золотым стандартом» доказательства. В этих РКИ было доказано, что основные используемые сейчас ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) по крайней мере, не уступают варфарину в эффективности предупреждения тромбэмболических осложнений, в первую очередь, моз-

Received/Поступила: 06.07.2020

Accepted/Принята в печать: 09.07.2020

гового инсульта, связанных с фибрилляцией предсердий (ФП), и более безопасны, чем варфарин. Попытки выделить среди названных препаратов наиболее эффективный и безопасный с позиции доказательной медицины в принципе не решаемы, ибо с помощью РКИ не проводилось прямых сравнений между разными препаратами из группы ПОАК.

Попытка выявить наиболее эффективный и безопасный ПОАК с помощью наблюдательных исследований, в том числе, анализа появившихся в последнее время огромных баз данных (big data), заранее обречена на неудачу, так как мощь современной статистики никогда не компенсирует смещений, или сдвигов (bias), характерных для любого наблюдательного исследования, особенно – ретроспективного [3,4]. На этот факт четко указывают наиболее известные специалисты по доказательной медицине, в том числе, J. Samt [5]. Никакой статистический анализ не позволит компенсировать отсутствие в базе данных таких важнейших сведений, как мотивы врача к выписке того или иного препарата (почему конкретный врач выбрал апиксабан или ривароксбан), а также приверженность больного к его приему [4]. Поэтому многочисленные анализы баз данных и регистров в попытке выявить самый эффективный и безопасный ПОАК никогда не смогут опровергнуть результаты существующих РКИ или восполнить результаты не сделанных РКИ. Они могут, в лучшем случае, сформировать какую-либо гипотезу, которая будет нуждаться в проверке с помощью РКИ, и ни в коем случае не должны приниматься врачами как руководство к действию.

Типичным примером такого исследования является недавно опубликованная статья M. Fralick с соавт., [6], претендующая на решение вопроса о первенстве среди ПОАК. Авторы, ретроспективно проанализировав крупную базу данных, утверждают, что ривароксабан уступает апиксабану в способности предупреждать ишемический инсульт и системную эмболию у больных с ФП, и что он чаще, чем апиксабан, вызывает кровотечения. К сожалению, несмотря на то, что сами авторы отмечают существенные методические дефекты проведенного ими анализа, они призывают использовать полученные в работе результаты на практике. До тех пор, пока не будут получены, как пишут авторы, результаты прямых сравнений ПОАК с помощью РКИ, следует отдавать предпочтение апиксабану перед ривароксбаном при назначении больным с ФП.

Говоря об ожидаемых вскоре результатах сравнения разных ПОАК в РКИ, авторы явно грешат против истины, поскольку РКИ по прямому сравнению ПОАК в настоящее время не проводятся (и вряд ли когда-либо будут проводиться). Исследование же, на которое они ссылаются (DARING-AF), проводилось в Тайване всего

на 3000 (!) больных и имело целью доказать, что апиксабан и ривароксабан не уступают по эффективности дабигатрану. Сразу отметим, что выявить различия в действии между тремя ПОАК на таком количестве больных в принципе невозможно, для этого требуется несколько десятков тысяч больных. Важно, однако, другое: ни дизайн этого исследования, ни информация о его статусе никогда не публиковались, последний раз информация о нем обновлялась на сайте [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) 2 года тому назад.

Если же говорить о самом исследовании M. Fralick с соавт., то качество его очень невысоко и как наблюдательного исследования. Многие дефекты признают и сами авторы в разделе «ограничения исследования», другие очевидны при знакомстве с текстом статьи. Так, например, авторы откровенно пишут, что они не знают, с какой кратностью назначались ривароксабан и апиксабан, но почему-то считают, что врачи всегда делали это в соответствии с инструкцией (факт далеко не очевидный, отклонение от инструкции в назначении ПОАК было подтверждено в ряде регистров) [7].

Как известно, одним из недостатков РКИ часто называют селективность включаемых в них больных, имея в виду при этом, что в РКИ включаются тщательно отобранные больные с относительно легким течением болезни и отсутствием сопутствующих заболеваний, с которыми врач редко встречается в реальной практике. Соответственно, наблюдательные исследования, особенно регистры и базы данных рассматриваются как отражающие реальную действительность. Если с этих позиций рассмотреть исследование M. Fralick с соавт., то картина, как ни странно, получается обратная: включенные в это исследование больные по своей тяжести, коморбидности и риску осложнений значительно уступали больным, включенным в РКИ с ПОАК (RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE) [8-10]. Так, например, в исследовании M. Fralick с соавт. около 40% больных имели риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS<sub>2</sub> равный 1, а около 10% больных – равный 0. Между тем, в исследовании ROCKET-AF больные с таким низким риском осложнений вообще не включались, около 43% больных имели риск осложнений по шкале CHADS<sub>2</sub> равный 3, а остальные – больше 3 [9]. Вполне понятно, что частота инсультов в исследовании M. Fralick с соавт. оказалась существенно ниже, чем в любом из РКИ с препаратами из группы ПОАК (табл. 1).

Все сказанное вызывает большие сомнения в репрезентативности больных, включенных в исследование M. Fralick с соавт. Упоминание в статье о «рутинной практике» явно не соответствует действительности, и это еще более принижает роль исследования даже как наблюдательного. Поэтому вызывает сомнение возможность использовать это исследование не только

**Table 1. Stroke incidence in 4 randomized clinical trials with direct oral anticoagulants and in an observational study of M. Fralick et al.**

**Таблица 1. Частота инсультов в 4 РКИ с ПОАК и в наблюдательном исследовании М. Fralick с соавт.**

Исследование	Частота инсультов
AVERROES [12] (апиксабан)	1,6% человек/год
ARISTOTLE [10] (апиксабан)	1,27% человек/год
ROCKET-AF [9] (ривароксабан)	1,7% человек/год
RE-LY [8] (дабигатран)	1,11-1,53% человек/год
М. Fralick с соавт. [6]	0,75% человек/год

РКИ – рандомизированное клиническое исследование, ПОАК – прямой антикоагулянт

для сравнения действия разных ПОАК между собой, но и просто для оценки течения заболевания как такового. Напомним, что российские регистры больных с ФП, в отличие от исследования М. Fralick с соавт., демонстрировали характеристики больных, весьма

## References / Литература

- Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(5):567-73 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(5):567-73]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.
- Martsevich S.Yu., Lukina Y.V., Kutishenko N.P. Once again about the hierarchy of evidences in medicine or whether it is possible to choose the most effective and safe drug with the help of observational studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):270-4 (In Russ.) (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутищенко Н.П. Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):270-4]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-270-274.
- Harris M., Taylor G., Jackson D. *Clinical evidence made easy*. Banbury: Scion Publishing Ltd.; 2014.
- Wang D., Bakhai A., eds. *Clinical trials. A practical guide to design, analysis and reporting*. London: Remedica Publishing; 2006.
- Camm J., Fox K., Peterson E. Challenges in comparing the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation-related stroke prevention. *Europace*. 2017;0:1-11. DOI:10.1093/europace/eux086.
- Fralick N., Colacci M., Schneeweiss S., et al. Effectiveness and safety of apixaban compared with rivaroxaban for patients with atrial fibrillation in routin practice. A cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;172:463-73. DOI:10.7326/M19-2522.

### About the Authors:

**Sergey Yu. Martsevich** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

схожие с характеристиками больных, включенных в исследование ROCKET-AF [11].

## Заклучение

Таким образом, очередная статья, в которой сделана попытка выявить наиболее эффективный и безопасный ПОАК, и претендующая на истину в конечной инстанции (по сделанному в ней заключению), на самом деле никого и ни в чем не убеждает. Вызывает удивление стремление использовать эту статью в образовательных целях, однако, это не имеет ничего общего с внедрением данных доказательной медицины в реальную клиническую практику.

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

**Disclosures.** The author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

- Steinberg B., Shrader P., Thomas L., et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes. *J Amer Coll Cardiol*. 2016;68:2597-604. DOI:10.1016/j.jacc.2016.09.966.
- Connolly S.J., Ezekowitz S.J., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:98-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
- Martsevich S.Yu., Navasardyan A.R., Zakharova N.A., Lukyanov M.M. New oral anticoagulants: can the results of international controlled trials with these drugs be transferred to Russian patients? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015; 14: 48-52 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2015;14:48-52]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-5-48-52.
- Connolly S., Eikelboom J., Joyner C., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17. DOI:10.1056/NEJMoa1007432.

### Сведения об авторах:

**Марцевич Сергей Юрьевич** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НИИЦ ТПМ

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## От низкодозовых фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов до мультитаргетной терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Петр Алексеевич Лебедев, Андрей Александрович Гаранин\*

Самарский государственный медицинский университет  
Россия, 443001, Самара, ул. Арцыбушевская, 171

В статье представлено эволюционное развитие комбинированной терапии от момента создания многокомпонентной таблетки для лечения артериальной гипертензии (АГ) до современных мультитаргетных фиксированных комбинаций как наиболее эффективного подхода к борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Показан приоритет отечественных ученых, в частности, академика А.Л. Мясникова в разработке и создании комбинированного препарата для лечения АГ. Развитие фармакологии и фармацевтических технологий позволило расширить диапазон возможных комбинаций лекарственных препаратов для терапии АГ, а открытие новых патофизиологических механизмов, задействованных в сердечно-сосудистом континууме, привело к пониманию тесных связей между АГ и атеросклерозом. Этот факт побудил научное сообщество к поиску и внедрению в практику лекарственных комбинаций, которые бы позволяли осуществлять мультитаргетную терапию, то есть, влиять сразу на несколько патологических процессов и достигать ряда терапевтических целей. Представленный обзор свидетельствует о трансформации концепции фиксированных комбинаций для пациентов с АГ в концепцию мультитаргетного или многоцелевого препарата. Мультитаргетность достигается не только плейотропностью компонентов, известных как гипотензивные средства, но и сочетанием со статинами. Принимая во внимание широкую распространенность в популяции АГ, ее высокую медицинскую и социальную значимость, важнейшее значение АГ как фактора риска ССЗ, авторы считают обоснованным клинико-эпидемиологический подход в первичной профилактике ССЗ с широким применением мультитаргетной терапии всем пациентам высокого риска с АГ. Целесообразной представляется разработка новых отечественных препаратов, реализующих концепцию мультитаргетного препарата, включение их в список жизненно важных лекарственных средств, повышение доступности этих препаратов для населения на основе программ льготного обеспечения.

**Ключевые слова:** мультитаргетная терапия, многокомпонентная таблетка, комбинированные препараты, артериальная гипертензия, атеросклероз.

**Для цитирования:** Лебедев П.А., Гаранин А.А. От низкодозовых фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов до мультитаргетной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):638-643. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-03

### From Low-Dose Fixed Combinations for Arterial Hypertension Treatment to Multi-Target Therapy of Cardiovascular Diseases

Petr A. Lebedev, Andrei A. Garanin\*  
Samara State Medical University  
Artybushevskaya ul. 171, Samara, 443001 Russia

The article presents the evolutionary development of combination therapy from the creation of a multicomponent tablet for the treatment of arterial hypertension (AH) to modern multi-target fixed combinations as the most effective approach to the fight against cardiovascular diseases (CVD). The priority of domestic scientists, in particular academician A.L. Myasnikov, in the development and creation of a combined drug for AH treatment is shown. The development of pharmacology and pharmaceutical technologies has allowed to expand the range of possible drug combinations for AH therapy, and the discovery of new pathophysiological mechanisms involved in the cardiovascular continuum has led to the understanding of the close links between AH and atherosclerosis. This fact prompted the scientific community to search for and implement in practice drug combinations that would allow multi-target therapy, that is, to influence several pathological processes and achieve a number of therapeutic goals. The presented review testifies to the transformation of the concept of fixed combinations for patients with AH into the concept of a multi-target drug. Multi-targeting is achieved not only by the pleiotropic of components known as hypotensive agents, but also by combination with statins. Taking into account the wide AH prevalence in the population, its high medical and social significance, the critical importance as a risk factor for CVD, the authors consider a justified clinical and epidemiological approach to primary prevention of CVD with the widespread use of multi-targeted therapy in all high-risk patients with AH. It is expedient to develop new domestic medicines that implement the concept of a multi-targeted drug, to include them in the list of vital medicines, to increase the availability of these drugs to the population on the basis of preferential programs.

**Keywords:** multi-target therapy, multicomponent tablet, combined drugs, arterial hypertension, atherosclerosis.

**For citation:** Lebedev P.A., Garanin A.A. From Low-Dose Fixed Combinations for Arterial Hypertension Treatment to Multi-Target Therapy of Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):638-643. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-03

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sameagle@yandex.ru

Received/Поступила: 06.07.2020  
Accepted/Принята в печать: 09.07.2020

## Введение

Несмотря на длительную историю изучения артериальной гипертензии (АГ) и значительное количество фактически накопленного материала, ее актуальность не теряет своего значения и осознается как наиболее значимая проблема современной медицины. В частности, нерешенной сохраняется проблема значения уровня артериального давления (АД), который определяет диагноз и степень АГ. Дискуссионным остается и вопрос об определении целевых значений АД. Пересмотр этих параметров, которые еще несколько лет назад казались незыблемыми, в сторону их уменьшения, становится наиболее яркой страницей гипертензиологии. Другой, весьма значимой тенденцией, является пересмотр концепции монотерапии в пользу многокомпонентной стратегии лечения АГ, с четко осознаваемыми преимуществами фиксированных комбинаций.

## История развития многокомпонентного подхода к терапии артериальной гипертензии

В 2003 г. британские ученые N.J. Wald и M.R. Low опубликовали труд «Стратегия снижения сердечно-сосудистых заболеваний более чем на 80%», в котором ввели в обиход профессиональный неологизм «полипилюля» (polypill) и сформировали концепцию использования многокомпонентной таблетки для комбинированной терапии с целью снижения ССЗ [1]. Авторы выполнили мета-анализ 15 крупных исследований и оценили динамику диастолического АД, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, гомоцистеина и агрегационную способность тромбоцитов. По результатам исследования авторы пришли к выводу, что использование многокомпонентной таблетки у лиц в возрасте старше 55 лет снижает заболеваемость инфарктом миокарда на 88%, и ишемическим инсультом – на 80%. В состав многокомпонентной таблетки авторами было предложено включать 3 антигипертензивных препарата в половинной среднетерапевтической дозе из 5 основных фармакологических групп в зависимости от наличия сопутствующей патологии [тиазидный диуретик,  $\beta_1$ -адреноблокатор, антагонист рецепторов ангиотензина II, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокатор кальциевых каналов (БКК)], статин (аторвастатин 10 мг/сут или симвастатин 40 мг/сут), фолиевую кислоту 0,8 мг/сут и ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут [2].

К настоящему времени в зарубежных и отечественных источниках опубликовано достаточно большое количество научных работ, посвященных проблематике многокомпонентной таблетки. Большинство авторов считают работу N.J. Wald и M.R. Low первоисточником

знаний о комбинированных препаратах для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а самих авторов – изобретателями многокомпонентной таблетки [3-5].

Между тем, идеология использования фиксированных комбинаций для лечения пациентов с АГ имеет гораздо более глубокий след в отечественной клинической кардиологии, чем в зарубежной, где с последних десятилетий XX века до недавнего времени превалировал ступенчатый подход. Несправедливо забыт труд с более чем полувековой историей, принадлежащий выдающемуся отечественному терапевту, академику АМН СССР профессору А.Л. Мясникову, имеющего приоритет в создании многокомпонентного антигипертензивного препарата. Комбинированная низкодозовая терапия получила распространение в СССР благодаря трудам А.Л. Мясникова и его учеников, которыми был предложен препарат «Депрессин».

С самого начала было ясно, что в условиях отсутствия эффективных препаратов для контроля АГ сочетание в одной таблетке имеющихся фармацевтических средств способно обеспечить приемлемое снижение АД, а небольшие дозы – снизить риск побочных эффектов. Именно А.Л. Мясников организовал первую лабораторию по изучению механизмов функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [6], а в дальнейшем было показано, что присоединение ИАПФ к диуретикам приводит к потенцированию гипотензивного эффекта за счет того, что диуретики вызывают увеличение продукции ангиотензина II, а ИАПФ блокируют его образование. До сих пор диуретик является самым частым вторым компонентом в фиксированных комбинациях.

В 1950-е гг. под руководством А.Л. Мясникова проводились исследования по изучению повышения эффективности антигипертензивной терапии. Арсенал фармакологических препаратов в то время был невелик, и условно разделен на 3 основные группы по механизму действия:

- 1) средства преимущественно центрального действия (резерпин,  $\alpha$ -метилдопа);
- 2) средства преимущественно влияющие на ганглии симпатической части нервной системы (пентамин и гексоний);
- 3) средства преимущественно периферического действия, влияющие на нервные окончания и их медиаторы: гуанетидин (исмелин), апрессин [7].

Однако все они канули в лету, не имея удовлетворительного профиля эффективности и переносимости, за исключением тиазидных диуретиков, первым синтезированным представителем которых с ярко выраженным эффектом был гидрохлоротиазид [8].

А.Л. Мясников еще в середине прошлого столетия писал о необходимости использования гипотензивных

препаратов в определенных сочетаниях. Во-первых, это позволяет снизить дозировку и связанную с этим опасность возможных побочных реакций каждого из компонентов комбинированного препарата, если бы они вводились отдельно в средней терапевтической дозе, а, во-вторых, осуществляется определенное воздействие на разные уровни патологического процесса, лежащего в основе заболевания. Исходя из данных соображений, А.Л. Мясниковым и его коллегами в 1960 г. для лечения гипертонической болезни (ГБ) в клиническую практику был введен препарат под названием «Депрессин». В его состав входили следующие компоненты: 1) снотворное нембутал 50 мг; 2) резерпин 0,1 мг; 3) дибазол 20 мг; 4) гипотиазид 25 мг. Как мы видим, основной целью было снижение АД путем комбинации препаратов разнонаправленного действия [7].

В 50-е гг. XX века под руководством А.Л. Мясникова в Институте терапии АМН СССР проводилась клиническая апробация комбинированного препарата «Депрессин», которая показала его высокую эффективность при лечении пациентов с ГБ вне зависимости от стадии заболевания [6, 7]. В 1964 г. после выхода в свет Приказа Минздрава СССР от 30.04.1964 г. №228 с изменениями, внесенными приказом Минздрава СССР от 11.07.1967 №554, разрешавшими к применению компоненты, входящих в состав «Депрессина», последний активно внедрялся в широкую медицинскую практику, и в течение нескольких лет демонстрировал свою высокую клиническую эффективность [9,10]. Ряд справочников, монографий и руководств позиционировали «Депрессин» как «сильнодействующий вазодилататор, синтезированный в последние годы» наряду с миноксидилом, диазоксидом и нитропруссидом натрия [11-13]. Данная фиксированная комбинация приобрела огромную популярность в СССР, ознаменовав начало применения низкодозовой фиксированной комбинации как подхода к лечению АГ.

За рубежом главным образом декларировалась концепция ступенчатого подхода, основанная на препаратах первого выбора:  $\beta$ -адреноблокаторах и диуретиках как средств монотерапии первого этапа, и только на второй ступени (при неэффективности) допускалась их комбинация [14].

Появление новых классов антигипертензивных препаратов – дигидропиридиновых БКК, ИАПФ и затем сартанов привело к пониманию того, что все они обладают одинаковым гипотензивным эффектом и вполне могут претендовать на препараты первой ступени. В 2006 г. британские и в 2014 г. американские рекомендации вывели  $\beta$ -адреноблокаторы из списка препаратов первой ступени в связи с меньшим вазо- и кардиопротективным эффектом, неудовлетворительным профилактическим эффектом в отношении це-

реброваскулярных осложнений у пожилых. В 2006 г. Британскими исследователями была также предложена оптимизированная схема ступенчатой терапии: пациентам молодого возраста – ИАПФ или сартаны, пациентам старше 55 лет – БКК и диуретики, на втором этапе – комбинации на основе сартанов или ИАПФ. Таким образом, с 70-х гг. прошлого века до первой декады XXI века ступенчатый подход доминировал как стратегия лечения [15].

Ценность препаратов как средств монотерапии изучалась в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях: CAMELOT (амлодипин в сравнении с эналаприлом), ONTARGET (рамиприл в сравнении с телмисартаном), LIFE (атенолол в сравнении с лозартаном) и т.д. Наиболее крупным исследованием, включавшим сравнение одновременно 4-х препаратов из разных групп, является ALLHAT (амлодипин, лизиноприл, хлорталидон и доксазозин) [16].

Наряду с возросшими возможностями влияния на неизвестные ранее механизмы АГ новых лекарственных средств, оказалось, что каждый из них, взятый по-отдельности, не обеспечивает лучшего контроля АГ чем, например, диуретик хлорталидон, известный с 70-х гг. прошлого века. С другой стороны, выяснилось, что новые препараты, обеспечивая одинаковый со старыми гипотензивный эффект, способны улучшать профиль сердечно-сосудистых осложнений, а плейотропизм наиболее ярко проявляется у блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы за счет блокирования множественных неблагоприятных эффектов ангиотензина-II (воспалительного, фибротического, сопутствующей активации нейrogормонов: норадреналина, альдостерона, дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности и др). С другой стороны, был доказан тот факт, что главной пользой гипотензивных препаратов является само снижение АД, достижение целевых уровней, и только в этом случае плейотропизм позволяет получить дополнительные преимущества. Парадоксально, что многократно возросшие возможности фарминдустрии сопровождаются увеличением бремени АГ, например, в СССР в 1985 г. частота АГ среди взрослого населения оценивалась на уровне 25%, а в 2018 г. превышала 40% [17]. Как раньше, так и сейчас АГ является важнейшим фактором риска ССЗ.

Хотя распространенность АГ растет и в нашей стране, и в мире, количество прямых осложнений АГ, ведущих к смертности и инвалидности существенно сократилось, например – геморрагических инсультов, а на первое место устойчиво вышли проявления атеросклероза. Связь этих двух патологий в нашей стране впервые была определена академиком А.Л. Мясниковым как клиническая проблема [18]. Очевидно, что АГ является признаком метаболического неблагополучия, что отражено в концепции метаболического синдрома, спо-



способствует дисфункции сосудистой эндотелия, запускающего каскад атерогенных механизмов в артериальной системе жизненно важных органов и периферии. Сердечно-сосудистый континуум, связывающий воедино этапы развития ССЗ, является огромным достижением кардиологии как науки. Трансформация сосудистой стенки в ходе возрастного ремоделирования создает основу для патологических процессов, которые ускоряют процессы старения. В патогенезе связанных с возрастом болезней, наиболее важными из которых являются ассоциированные с атеросклерозом – ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная болезнь, болезни периферических артерий, сахарный диабет, АГ является ключевым фактором. Возможность затормозить и, возможно, повернуть вспять процессы трансформации сосудистой стенки путем коррекции АД доказаны в отношении позитивной динамики тканевых биомаркеров – толщины комплекса интимамедиа и скорости распространения пульсовой волны. Обратное развитие гипертрофии левого желудочка и профилактика хронической сердечной и терминальной почечной недостаточности также являются ярким свидетельством эффективности гипотензивной терапии. Снижение кумулятивной летальности под воздействием гипотензивной терапии – хорошо доказанный факт во всех возрастных категориях населения [19].

### **Современные подходы к мультитаргетной терапии артериальной гипертензии**

Базируясь на колоссальном фактическом материале в отношении АГ, накопленном в последние годы, следует приветствовать концепцию, изложенную в рекомендациях семи профессиональных сообществ США 2017 г., снизивших планку параметров АД, определяющих наличие АГ. Не только осознание АГ как важнейшей детерминанты ССЗ, но и накопленные данные о безопасности современных фармацевтических препаратов положены в основу этого интенсивного подхода, в сторону которого медленно эволюционируют и рекомендации европейского общества кардиологов 2018-2019 гг. Необходимость достижения более низкого целевого АД (ниже 130 и 80 мм рт.ст.) может быть решена исключительно применением многокомпонентных препаратов. Пожалуй, самое главное в том, что эти комбинации столь же безопасны, как и монотерапия, не требуют сложного подбора, или такой подбор ограничивается рамками торгового названия и его может осуществить сам пациент. Исследование SPRINT в группе с жестким контролем АД показало, что не стоит бояться возможных побочных эффектов – они не ассоциированы со смертностью. С другой стороны, современная гипотензивная терапия является более точно-антигипертензивной, то есть, способность препаратов снижать АД пропорцио-

нальна исходной его величине. Колоссальная распространенность АГ и ее медико-социальное значение обосновывают именно клинко-эпидемиологический, а не персонифицированный подход в первичной профилактике. Современные рекомендации [20] увеличивают роль фиксированных комбинаций, но и сами фиксированные комбинации претерпели эволюцию. Она заключается в том, что сначала они были низкодозовыми из-за опасности побочных эффектов, которые для всех их компонентов дозозависимы, теперь же доступен широкий спектр пероральных фиксированных комбинаций вплоть до полнодозовых как отражение доказательной базы, свидетельствующей об их безопасности.

Внедрение новых методов измерения АД с помощью автоматических приборов привело к появлению новой дефиниции – маскированной АГ, которая отражает тот факт, что врачебные измерения АД не позволяют точно определить наличие АГ у пациента, и не дают ответа на вопрос, насколько эффективно он лечится. Традиционно данные регистровых исследований свидетельствуют о низком должном контроле АГ в российской популяции. Доступность домашнего мониторинга с помощью электронных коммерческих устройств, валидированных для клинического использования, является основой для оптимизированного лечения АГ на основе фиксированных гипотензивных комбинаций и меняет паттерналистическую парадигму участия врача в этом процессе.

И, наконец, самое главное. Общеизвестным является тот факт, что статины как мощный компонент первичной профилактики ССЗ должны использоваться у пациентов высокого риска. Среди мужчин российской популяции в возрасте 55-64 лет 93% относятся к этой группе [17]. Новейшие исследования, например, HOPE-3, свидетельствуют о высокой эффективности розувастатина в дозе 10 мг/сут в качестве монотерапии, так и в комбинации кандесартана с гидрохлоротиазидом в профилактике ССЗ и смертности у пациентов даже с умеренным риском. Это крупное исследование включало более 12000 пациентов из 21 страны различной расовой и этнической принадлежности, в среднем возрасте 66 лет [19]. Положительные эффекты были достигнуты без увеличения частоты отмены исследуемых препаратов и новых случаев сахарного диабета, почечной и печеночной дисфункции, синкопе, онкозаболеваний. Кроме расширения показаний для превенции статинами в популяции среднего риска, эти результаты должны трактоваться как весомый довод в пользу внедрения мультитаргетной терапии как популяционной стратегии.

История комбинации антигипертензивных препаратов со статинами началась после исследования ASCOT [19], в котором была доказана эффективность

добавления всего лишь 10 мг аторвастатина к гипотензивной терапии у пациентов с АГ. Фирмой «Пфайзер» (США) был выпущен таблетированный препарат Кадуэт (амлодипин 5 мг и аторвастатин 10 мг), затем на российском рынке стала доступной аналогичная комбинация, производимая фирмой «Гедеон Рихтер» (Венгрия) – Дуплекор. К сожалению, фармакокинетические свойства каждого из этих компонентов при совместном их использовании менялись в сторону увеличения их концентрации в крови. Например, для аторвастатина этот параметр возрастал в 2-3 раза под влиянием амлодипина, блокировавшего фермент системы цитохрома, метаболизирующего данный статин [21]. Потенциально это может приводить к большой межиндивидуальной вариабельности эффективности и к росту побочных эффектов, свойственных каждому из компонентов.

С точки зрения современных клинических рекомендаций достижение целевых параметров биомаркеров является фундаментом первичной и вторичной кардиоваскулярной превенции. Открытое проспективное исследование ROSALIA, проведенное в условиях реальной клинической практики, ставило целью оценку эффективности фиксированных комбинаций лизиноприл/амлодипин (Экватор®, Гедеон Рихтер) 10/5, 20/5 или 20/10 мг/сут в сочетании с титруемыми дозами розувастатина (Мертенил®, Гедеон Рихтер) 10 или 20 мг/сут у пациентов с АГ высокого или очень высокого риска. Первичной суррогатной точкой была выбрана пропорция эффективно леченных пациентов, достигших целевого уровня АД и холестерина липидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [22].

Под наблюдением находилось 2452 пациента из 256 клинических центров в течение 6 мес. Спектр нозологий был достаточно широким, включая, кроме АГ, сахарный диабет 2 типа, ИБС, периферический атеросклероз. К концу исследования АД менее 140 и 90 мм рт.ст было достигнуто у 91% , менее 130 и 80 мм рт.ст. – у 57% пациентов. Целевые значения ХС ЛПНП  $\leq 3,0$ ,  $\leq 2,5$ ,  $\leq 1,8$  ммоль/л достигнуты у 67%, 49 и 40%, соответственно. Терапия фиксированной комбинацией лизиноприл/амлодипин хорошо переносилась и была приостановлена из-за побочных эффектов только у 9 пациентов, розувастатином – у 10 пациентов. Побочные эффекты – сухой кашель, боль в мышцах, отеки ног не требовали госпитализации и купировались с отменой тестируемых препаратов.

Открытое многоцентровое исследование ТРИУМВИРАТ, в котором приняли участие кардиологи и терапевты из 31 региона Российской Федерации, имело похожий дизайн и также оценивало достижение целевых параметров АД и ХС ЛПНП при применении препаратов Экватор® и Мертенил® у 1165 пациентов в течение 3 мес наблюдения. В этом исследовании, в

отличие от исследования ROSALIA преобладали пациенты высокого и очень высокого риска – более 80%, причем 99,8% из них на входе в исследование не принимали статинов. Целевое АД достигнуто у 80% пациентов. Препарат Мертенил®, который мог быть назначен в дозах 5, 10, 20 и 40 мг, снижал ХС ЛПНП на 32%, 38%, 50% и 52%, соответственно. Переносимость тестируемых препаратов была превосходной: из-за нежелательных явлений выбыло всего 7 пациентов [23].

Сейчас на российском лекарственном рынке имеется единственная фиксированная комбинация амлодипина, лизиноприла и розувастатина в 4 фиксированных дозировках (Экватор®, Гедеон Рихтер, Венгрия), опыт использования которой свидетельствует об отсутствии межлекарственного взаимодействия компонентов. Эту проблему в условиях современного подхода к лекарственной терапии следует считать наиболее значимой. Создание фиксированных комбинаций, тщательно проработанных с точки зрения фармакокинетического взаимодействия компонентов, представляется наиболее эффективным решением. Показанием к применению данного препарата является АГ высокого/очень высокого риска. Можно сказать без преувеличения, что в этом препарате сосредоточены все достижения кардиологии в первичной медикаментозной профилактике ССЗ, фундаментом которой являются антигипертензивная терапия и применение статинов. Аспирин исключен для этих целей, поскольку увеличивает риск кровотечений и недостаточно эффективен [24].

## **Заключение**

Подводя итоги, можно утверждать, что мы являемся свидетелями процесса трансформации концепции фиксированных комбинаций для пациентов с АГ в концепцию мультитаргетного препарата. Попасть в это семейство фармацевтических средств больше всего шансов у розувастатина, принимая во внимание значительную доказательную базу, подтверждающую его высокую эффективность и безопасность в дозе 10-20 мг/сут в области первичной профилактики (JUPITER, HOPE-3). Тандем АГ и атеросклероза может быть разрушен благодаря широкому применению подобного подхода, который должен быть именно популяционным, а не персонифицированным.

Следует признать, что диспансерные осмотры как важнейший инструмент профилактической медицины имеют значение только в том случае, если меняют воздействие на компоненты выявленного высокого риска ССЗ у конкретного пациента. Воздействие сразу на каскад факторов патогенеза ССЗ с применением мультитаргетной терапии является наиболее мощным комплексным воздействием, способным решить важную государственную задачу в области уменьшения

смертности от ССЗ. Именно концепция мультитаргетной терапии способна преодолеть пропасть, существующую между достижениями кардиологии как науки, и практическим использованием статинов у пациентов высокого риска, большинство из которых имеют АГ.

По крайней мере, будущее кардиологии представляется не столько в «борьбе» одного препарата с другим, сколько в «борьбе» фиксированных комбинаций, расцвет которых мы наблюдаем. Ориентируясь на результаты крупных международных рандомизированных клинических исследований, которые составляют доказательную базу и фундамент практической кардиологии, мы не должны забывать о вкладе отечественных ученых – А.Л. Мясникова и его учеников, предвидевших определяющую роль фиксированных комбинаций у пациентов кардиологического профиля. Однако смысл, который мы вкладываем в фиксированные комбинации, изменился с тех пор кардинально: от разнонаправленных компонентов в низких дозах

для достижения одной цели – нормализации АД, до мультитаргетного эффекта различных дозировок внутри одного торгового названия.

Плейотропность каждого компонента фиксированной комбинации должна осознаваться врачебным сообществом как существенное достижение, которое реализует многоцелевую направленность на факторы патогенеза атеросклероза и АГ, с использованием всего лишь одной таблетки в день. Поэтому следует приветствовать разработку новых отечественных доступных мультитаргетных препаратов как первоочередных в списке жизненно важных лекарственных средств.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Gedeon Richter, but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

1. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419-23. DOI:10.1136/bmj.326.7404.1419.
2. Golikov A.P. Crises in hypertension yesterday and today. *Arterial'naja Gipertenzija*. 2004;10(3):147-51 (In Russ.) [Голиков А.П. Кризы при гипертонической болезни вчера и сегодня. *Артериальная гипертония*. 2004;10(3):147-51]. DOI:10.18705/1607-419X-2004-10-3-147-151.
3. Baryshnikova G.A., Chorbinskaja S.A., Stepanova I., Ljalina S.V. Poliphillus as a means to increase the effectiveness of treatment patients with high cardiovascular risk. *Trudnyj pacient*. 2015;7:6-11 (In Russ.) [Барышников Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Лялина С.В. Полипилюля как средство увеличить эффективность лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *Трудный Пациент*. 2015;7:6-11]. DOI:10.26442/2075-1753\_19.10.13-18.
4. Svirjaev Ju.V. Combination therapy of hypertension-is it time to "polypill"? *Arterial'naja Gipertenzija*. 2009;15(4):458-61 (In Russ.) [Свириев Ю. В. Комбинированная терапия артериальной гипертонии – настало ли время «полипилюли»? *Артериальная Гипертония*. 2009;15(4):458-61]. DOI:10.18705/1607-419X-2009-15-4-458-461.
5. Konradi A.O. Conservative drug therapy of patients with resistant arterial hypertension is a time of compromise. *Medicinskij Sovet*. 2013;(9):17-25 (In Russ.) [Конради А.О. Консервативная лекарственная терапия пациентов с резистентной артериальной гипертонией – время компромисса. *Медицинский Совет*. 2013;(9):17-25]. DOI:10.21518/2079-701X-2013-9-17-25.
6. Mjasnikov A.L. Fundamentals of diagnosis and particular pathology (propaedeutics) of internal diseases. Moscow: Medgiz; 1952 (In Russ.) [Мясников А. Л. Основы диагностики и частной патологии (пропедевтика) внутренних болезней. Москва: Медгиз; 1952].
7. Mjasnikov A.L. Hypertension and atherosclerosis. Moscow: Medicina; 1965 (In Russ.) [Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Москва: Медицина; 1965].
8. Chekman I.S., Peleschuk A.P., Pyatak O.A., ed. *Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy Handbook*. Kiev: Zdorov'e; 1987 (In Russ.) [Чекман И.С., Пелешук А.П., Пятак О.А., ред. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Киев: Здоровье; 1987].
9. Nesterov V.S. Clinical manifestations of diseases of the heart and blood vessels. Kiev: Zdorov'e; 1971 (In Russ.) [Нестеров В.С. Клиника болезней сердца и сосудов. Киев: Здоровье; 1971].
10. Abdullaev R.A. Clinical lectures on topical issues of cardiology. Tashkent: Medicina; 1980 (In Russ.) [Абдуллаев Р.А. Клинические лекции по актуальным вопросам кардиологии. Ташкент: Медицина; 1980].
11. Ganelina I.E., ed. *Coronary heart disease*. Leningrad: Medicine; 1977 (In Russ.) [Ганелина И.Е., ред. Ишемическая болезнь сердца. Ленинград: Медицина; 1977].
12. Shelagurov A. A. Propedeutics of Internal Medicine. Moscow: Medicina; 1975 (In Russ.) [Шелагуров А. А. Пропедевтика внутренних болезней. М.: Медицина; 1975].
13. Kassirsky I.A., ed. *Therapist's handbook*. Moscow: Medicine; 1969 (In Russ.) [Кассирский И.А., ред. Справочник терапевта. М.: Медицина; 1969].
14. Cressman M.D., Gifford R.W. Controversies in hypertension: mild hypertension, isolated systolic and the choice of a step one drug. *Clin Cardiol*. 1983;6(1):1-10.
15. Saklayen M.G., Deshpande N.V. Timeline of history of hypertension treatment. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3:3. DOI:10.3389/fcvm.2016.00003.
16. Konradi A.O. New in non-drug and drug treatment of hypertension in 2013 (review of recommendations for diagnosis and treatment of hypertension ESH/ESC 2013). *Arterial'naja Gipertenzija*. 2014;20(1):34-7 (In Russ.) [Конради А. О. Новое в немедикаментозном и медикаментозном лечении артериальной гипертонии в 2013 году (обзор рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертонии ESH/ESC 2013). *Артериальная гипертония*. 2014;20(1):34-7]. DOI:10.18705/1607-419X-2014-20-1-34-37.
17. Iskakov E.B. Epidemiology of cardiovascular diseases. *Medicina i Jekologija*. 2017;2:19-28 (In Russ.) [Искаков Е. Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицина и экология*. 2017;2:19-28].
18. Chazova I.E., Ratova L.G. Hypertension: from A.L. Myasnikov to the present day. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2010;5(1):5-10 (In Russ.) [Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Гипертоническая болезнь: от А. Л. Мясникова до наших дней. *Кардиологический Вестник*. 2010;5(1):5-10].
19. Yusuf S., Lonn E., Pais P., et al. Blood pressure and cholesterol in persons without cardiovascular diseases. *N Engl J Med*. 2016;374:2032-43. DOI:10.1056/NEJMoa1600177.
20. Chazova I.E., Zhernakova Ju.V. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye Gipertenzii*. 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертонии*. 2019;16(1):6-31]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
21. Wang Y.C., Hsieh T.C., Chou C.L., Wu J.L., Fang T.C. Risks of adverse events following coprescription of statins and calcium channel blockers. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(2):e2487. DOI:10.1097/MD.0000000000002487.
22. Konyi A., Sarszegi Z., Hild G., Gaszner B. Safety and effectiveness of combined antihypertensive and cholesterol lowering therapy in high/very high risk patients. *J Comp Eff Res*. 2016;13(5):355-64. DOI:10.2217/ce-2016-0003.
23. Karpov YA., Lyalina S.V. The TRIUMVIRATE Study: reducing the risk of cardiovascular events in hypertensive patients using triple combination antihypertensive and lipid-lowering drugs. *Kardiologia*. 2015;55(9):10-5 (In Russ.) [Карпов Ю.А., Лялина С.В. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. *Кардиология*. 2015;55(9):10-5]. DOI:10.18565/cardio.2015.9.10-15.
24. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106.

### About the Authors:

**Petr A. Lebedev** – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Samara State Medical University  
**Andrei A. Garanin** – MD, PhD, Assistant, Chair of Propedeutic Therapy, Samara State Medical University

### Сведения об авторах:

**Лебедев Петр Алексеевич** – д.м.н., профессор, кафедра терапии, Институт профессионального образования, СамГМУ  
**Гаранин Андрей Александрович** – к.м.н., ассистент, кафедра пропедевтической терапии, СамГМУ

# Ингибиторы PCSK9 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями: рекомендации и вопросы обеспечения

Марина Владимировна Журавлева<sup>1,2\*</sup>, Алексей Борисович Прокофьев<sup>1,2</sup>,  
Евгения Валерьевна Ших<sup>1,2</sup>, Светлана Юрьевна Сереброва<sup>1,2</sup>,  
Галина Ивановна Городецкая<sup>1,2</sup>, Елена Юрьевна Демченкова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения  
Россия, 127051, Москва, Петровский б-р, 8 стр. 2

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Современные рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями, определяют холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) как первичный целевой показатель при решении вопросов липидснижающей терапии. В реальной клинической практике не более трети пациентов, перенесших коронарное событие и получающих высокоинтенсивную липидснижающую терапию, достигают целевого уровня ХС ЛПНП. Достижение целей липидснижающей терапии у значительной доли пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) невозможно на фоне применения даже высоких доз статинов, что требует ее усиление другими препаратами. В статье рассматривается место ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АССЗ в соответствии с актуальными российскими и международными рекомендациями. Представлен современный алгоритм по принятию решения о назначении ингибиторов PCSK9 у пациентов с АССЗ. Авторы дают четкое представление о группах пациентов, которые смогут получить наибольшие преимущества от применения ингибиторов PCSK9. Отдельно рассматриваются изменения в рекомендациях по коррекции дислипидемий Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза 2019 г. Также подробно освещены вопросы обеспечения пациентов препаратами данной группы применительно к российским условиям в соответствии с требованиями к территориальным программам государственных гарантий. Учитывая потенциал ингибиторов PCSK9 в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди пациентов с АССЗ необходимы дальнейшие меры для улучшения обеспечения препаратами данной группы пациентов, имеющих показания для подобной терапии.

**Ключевые слова:** ингибиторы PCSK9, сердечно-сосудистые осложнения, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

**Для цитирования:** Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Ших Е.В., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Демченкова Е.Ю. Ингибиторы PCSK9 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями: рекомендации и вопросы обеспечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):644-653. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-21

## PCSK9 Inhibitors in the Management of Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Guidelines and Reimbursement Issues

Marina V. Zhuravleva<sup>1,2\*</sup>, Alexey B. Prokofiev<sup>1,2</sup>, Evgenia V. Shikh<sup>1,2</sup>, Svetlana Yu. Serebrova<sup>1,2</sup>, Galina I. Gorodetskaya<sup>1,2</sup>, Elena Yu. Demchenkova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products  
Petrovskii bulv. 8-2, Moscow, 127051 Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Current guidelines for the management of patients with dyslipidemia define low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) as the primary target in addressing lipid-lowering therapy. The target level of LDL-C in real clinical practice is achieved in no more than a third of patients who have undergone a coronary event and receive high-intensity lipid-lowering therapy. Achieving the goals of lipid-lowering therapy in a significant proportion of patients with atherosclerotic cardiovascular diseases (ACVD) is impossible with the use of even high doses of statins, which requires its enhancement by other drugs. The article considers the place of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in the prevention of cardiovascular diseases in patients with ACVD in accordance with the latest Russian and international guidelines. A modern decision-making algorithm for the initiation of PCSK9 inhibitors therapy in patients with ACVD is presented. The authors provide a clear understanding about the patient populations that will benefit most from the taking of PCSK9 inhibitors. Particular attention is paid to Guidelines for the management of dyslipidemias developed by European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society in 2019. The issues of patients provision with PCSK9 inhibitors with reference to Russian conditions are described in details in accordance with the requirements for territorial programs of state guarantees. Further improvement in the provision of PCSK9 inhibitors to patients with indications for this therapy is necessary, considering the potential of these drugs in reducing cardiovascular morbidity and mortality in patients with ACVD.

**Keywords:** PCSK9 inhibitors, cardiovascular complications, atherosclerotic cardiovascular diseases.

**For citation:** Zhuravleva M.V., Prokofiev A.B., Shikh E.V., Serebrova S.Y., Gorodetskaya G.I., Demchenkova E.Y. PCSK9 Inhibitors in the Management of Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Guidelines and Reimbursement Issues. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):644-653. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-21

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mvzhuravleva@mail.ru

Received/Поступила: 10.07.2020

Accepted/Принята в печать: 15.07.2020

## Введение

Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в настоящее время признается причинным фактором в патофизиологии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Доказана прямая линейная взаимосвязь между сердечно-сосудистым риском и уровнем ХС ЛПНП [1]. По этой причине российские и международные рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями определяют ХС ЛПНП как первичный целевой показатель при решении вопросов липидснижающей терапии [2-4]. До 2017 г. для пациентов с АССЗ в российских и европейских руководствах был определен целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л или снижение этого показателя как минимум на 50%, если исходный уровень составлял от 1,8 до 3,5 ммоль/л [5,6]. Однако появившиеся в последние годы данные убедительно свидетельствуют о том, что имеется польза от более выраженного снижения уровня ХС ЛПНП, особенно у пациентов с АССЗ [7,8]. В этой связи в ряде руководств по ведению пациентов с дислипидемиями появились рекомендации по достижению более низких целевых цифр ХС ЛПНП у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [2,3]. Так, в самых последних рекомендациях по ведению пациентов с дислипидемиями Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза (2019) для пациентов с наличием подтвержденного АССЗ рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л (55 мг/дл) и снижение этого показателя как минимум на 50% от исходного [3].

По данным наблюдательных исследований в реальной клинической практике не более 1/3 пациентов, перенесших коронарное событие и получающих высокоинтенсивную липидснижающую терапию, достигают целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л [9]. Более того, даже при наблюдении в условиях рандомизированного клинического исследования, указанного целевого уровня достигли лишь 63% пациентов, перенесших острый коронарный синдром и получавших аторвастатин в дозе 80 мг ежедневно [10]. Учитывая эти данные, становится очевидным, что достижение целей липидснижающей терапии у значительной доли пациентов с АССЗ невозможно на фоне применения даже высоких доз статинов, которые по-прежнему остаются основой липидснижающей терапии. В этой связи остро встает вопрос о комбинации статинов с дополнительной «нестатиновой» липидснижающей терапией.

Новый подход к управлению липидами, обозначенный в упомянутых европейских рекомендациях [3], в первую очередь направлен на максимальное снижение сердечно-сосудистого риска путем значи-

тельного снижения ХС ЛПНП до уровней, достигнутых в недавних крупномасштабных исследованиях с ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (proprotein convertase subtilisin/kexintype 9, PCSK9). История появления этого класса препаратов началась достаточно недавно в 2003 г., когда было открыто регулирующее влияние PCSK9 на содержание ХС ЛПНП в сыворотке крови. Тогда же французскими исследователями были обнаружены ответственные за аутосомно-доминантную гиперхолестеринемию мутации, приводящие к повышению функции данного фермента [11].

Влияние PCSK9 на концентрацию ХС ЛПНП связано со способностью этого фермента связываться с рецепторами ЛПНП и вызывать их деградацию. Рецепторы ЛПНП являются основными рецепторами, которые выводят из системного кровотока циркулирующие ЛПНП. На поверхности гепатоцитов происходит связывание ЛПНП с рецепторами ЛПНП с образованием их комплекса, который поглощается клеткой, после чего рецептор ЛПНП возвращается на поверхность клетки, и этот процесс может повторяться до 150 раз [12]. Уменьшение количества рецепторов ЛПНП вследствие их связывания с PCSK9 приводит к повышению концентрации ХС ЛПНП в крови [13].

В Российской Федерации доступно 2 лекарственных препарата, относящихся к ингибиторам PCSK9 – алирокумаб и эволокумаб [14,15]. Препараты этой группы представляют собой полностью человеческие моноклональные антитела, мишенью для которых является фермент PCSK9. Подавление связывания циркулирующей в крови PCSK9 с рецепторами ЛПНП приводит к увеличению количества этих рецепторов и активному выведению циркулирующих ЛПНП из системного кровотока [16].

В многочисленных клинических исследованиях ингибиторы PCSK9 продемонстрировали выраженный устойчивый липидснижающий эффект со снижением уровня ХС ЛПНП ≈ 60% от исходного при профиле безопасности, сопоставимом с плацебо, за исключением реакций в месте введения [17]. На сегодняшний день также убедительно доказано, что применение этого класса препаратов сопровождается значимым дополнительным снижением риска крупных сердечно-сосудистых событий, у пациентов с АССЗ, получающих максимально переносимые дозы статинов и не достигающих целевых показателей липидов [17,18]. Кроме того, в недавно завершившемся исследовании ODYSSEY OUTCOMES впервые в истории изучения липидснижающих препаратов, не относящихся к классу статинов, было показано, что терапия ингибитором PCSK9 алирокумабом была ассоциирована со снижением показателя общей смертности [8].

## Место ингибиторов PCSK9 в лечении пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в соответствии с современными рекомендациями

На сегодняшний день место ингибиторов PCSK9 в лечении пациентов с АССЗ достаточно четко обозначено в современных международных и российских рекомендациях. В российских рекомендациях [6] применение ингибиторов PCSK9 следует рассматривать у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (к которым относятся, прежде всего, пациенты с АССЗ) при невозможности достичь целевого уровня ХС ЛПНП (<1,5 ммоль/л) на фоне максимально переносимых доз статинов, в монотерапии или в комбинации с эзетимибом, или у пациентов с непереносимостью статинов. Таким образом, ингибиторы PCSK9 у пациентов с АССЗ рассматриваются как вторая линия терапии с классом рекомендаций IIa и уровнем доказанности рекомендации В.

В вышедших в 2018 г. рекомендациях Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов по контролю холестерина крови терапию ингибиторами PCSK9 следует рассмотреть у пациентов с АССЗ очень высокого риска [4]. Под АССЗ очень высокого риска понимают АССЗ с множественными крупными сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе или АССЗ с одним крупным сердечно-сосудистым событием в анамнезе при сочетании с множественными факторами высокого риска (табл. 1). При этом ингибиторы PCSK9 рассматриваются в том случае, если на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов и эзетимибом у пациента сохраняется уровень ХС ЛПНП > 1,8 ммоль/л (класс рекомендаций IIa; уровень доказанности А).

В начале сентября 2019 г. в Париже состоялся ежегодный конгресс ESC (European Society of Cardiology, Европейское Общество Кардиологов). На конгрессе были представлены несколько обновленных клинических рекомендаций, в том числе, и «Клинические

рекомендации по коррекции дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска», разработанные совместно с EAS (European Atherosclerosis Society, Европейское общество по изучению атеросклероза) [3]. Само название этого документа подчеркивает основную цель коррекции липидов – снижение сердечно-сосудистого риска. Выбор тактики ведения пациента с дислипидемией по-прежнему определяется категорией сердечно-сосудистого риска. По сравнению с клиническими рекомендациями ESC/EAS 2016 г. в новой редакции даются более четкие критерии для категорий сердечно-сосудистого риска (табл. 2). В частности, детализируется определение АССЗ без клинических проявлений, подтвержденного только по результатам визуализирующих методов исследования. Также описаны более точные критерии для пациентов с сахарным диабетом, относящихся к той или иной категории сердечно-сосудистого риска. Кроме того, отдельно выделены пациенты с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), при этом те из них, у которых имеется АССЗ или другой большой фактор риска, отнесены к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, все остальные – к категории высокого риска.

В новых Клинических рекомендациях ESC/EAS по коррекции дислипидемий введены более низкие целевые уровни ХС ЛПНП для пациентов очень высокого, высокого и умеренного риска (рис. 1). Кроме того, для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска рекомендуется достижение как целевых уровней ХС ЛПНП, так и снижение ХС ЛПНП как минимум на 50% от исходного. Эксперты объясняют подобные изменения появлением доказательств, «которые свидетельствуют о том, что снижение уровня ХС ЛПНП за пределы целей, установленных в предыдущих рекомендациях ESC/EAS, связано с дальнейшим снижением риска сердечно-сосудистых осложнений» [3]. Особенно это актуально для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Более того, отдельно выделена группа пациентов с АССЗ, у которых

**Table 1. Comparison of criteria for determining very high risk atherosclerotic cardiovascular diseases (adapted from [3])**

**Таблица 1. Сравнение критериев для определения АССЗ очень высокого риска (адаптировано из [3])**

Высокий сердечно-сосудистый риск	Очень высокий сердечно-сосудистый риск
<ul style="list-style-type: none"> <li>SCORE ≥ 5% и &lt; 10%</li> <li>Значительное повышение отдельных ФР, в особенности ОХС &gt; 8 ммоль/л или ХС ЛПНП &gt; 4,9 ммоль/л или АД ≥ 180/110 мм рт.ст.</li> <li>СГХС без других ФР</li> <li>Умеренная ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>СД без поражения органов-мишеней, но при длительности ≥ 10 лет или при наличии других факторов риска</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>АССЗ (клинически или по данным визуализации)</li> <li>SCORE ≥ 10%</li> <li>СГХС с АССЗ или другими ФР</li> <li>Тяжелая ХБП (СКФ &lt; 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>СД с поражением органов-мишеней или ≥ 3 большими ФР; или СД 1 типа с ранним началом и длительностью &gt; 20 лет</li> </ul>
<p>АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ФР – факторы риска, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации</p>	

в течение 2-х лет на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов, развивается повторное сосудистое событие (не обязательно того же типа, что и первичное событие). Для таких пациентов может быть рассмотрен еще более низкий целевой уровень ХС ЛПНП < 1,0 ммоль/л (класс IIb; уровень В).

Ингибиторы PCSK9 получили в новом европейском руководстве самые высокие класс рекомендаций и уровень доказанности при вторичной профилактике у пациентов, не достигающих целевых показателей ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статинов в комбинации с эзетимибом (табл. 3).

## Вопросы обеспечения ингибиторами PCSK9

Какова доля пациентов с АССЗ, которые в реальной клинической практике будут нуждаться в терапии ингибиторами PCSK9 для достижения целей липидсни-

жающей терапии? С.Р. Cannon и соавт., используя одну из административных баз данных США, построили симуляционную модель, в которую были включены 105269 пациентов с АССЗ [19]. При допущении, что все пациенты привержены к лечению статинами и эзетимибом, а также не имеют непереносимости этих препаратов, авторы пришли к выводу, что примерно 14% пациентов с АССЗ будут нуждаться в дополнительной терапии ингибитором PCSK9 алирокумабом для достижения целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л. Причем, большинству из них потребуется доза препарата 75 мг 1 р/2 нед, и только в 2% случаях необходимо будет увеличение дозы алирокумаба до 150 мг 1 р/2 нед. Очевидно, что в реальной клинической практике при наличии проблем приверженности к лечению и непереносимости статинов эта цифра будет выше. Учитывая также новые целевые уровни ХС ЛПНП, установленные в российских и европейских

Table 2. Categories of cardiovascular risk: 2016 vs 2019 (adapted from [3])

Таблица 2. Категории сердечно-сосудистого риска: 2016 г. против 2019 г. (адаптировано из [3])

2019	2016
<p><b>Очень высокий риск</b></p> <p>При наличии любого из нижеуказанного:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• АССЗ, выявленное клинически или при визуализации. АССЗ, выявленное клинически, включает наличие в анамнезе ОКС (ИМ или нестабильная стенокардия), стенокардия напряжения, коронарная реваскуляризация (ЧКВ, АКШ) и другие артериальные реваскуляризации, инсульт/ТИА и ЗПА. АССЗ однозначно подтвержденное визуализацией включает проявления, которые обладают высокой прогностической значимостью, такие как выраженная бляшка по данным КАГ или КТ (многососудистое поражение коронарных артерий со стенозами &gt; 50% в двух крупных эпикардиальных артериях) или УЗИ сонных артерий.</li> <li>• СД с поражением органов-мишеней* или, по крайней мере, тремя большими факторами риска или раннее начало и длительный анамнез (&gt; 20 лет) СД 1 типа.</li> <li>• Тяжелая ХБП (СКФ &lt; 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).</li> <li>• SCORE ≥ 10%.</li> </ul> <p>СГХС с АССЗ или наличием иного большого фактора риска</p>	<p>При наличии любого из нижеуказанного:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ССЗ, выявленное клинически или при визуализации. ССЗ, выявленное клинически, включает наличие в анамнезе: ИМ, ОКС, коронарной реваскуляризации (ЧКВ, АКШ) или других артериальных реваскуляризаций, инсульта/ТИА, аневризмы аорты и ЗПА.</li> <li>• ССЗ, однозначно подтвержденное визуализацией, включает проявления, которые обладают высокой прогностической значимостью, такие как выраженная бляшка по данным КАГ или УЗИ сонных артерий.</li> <li>• СД с поражением органов-мишеней (напр., протеинурия) или основными факторами риска (напр., курение, выраженная ГХС или выраженная гипертензия).</li> <li>• Тяжелая ХБП (СКФ &lt; 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).</li> </ul> <p>SCORE ≥ 10%.</p>
<p><b>Высокий риск</b></p> <p>Лица с:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Заметно повышенными отдельными факторами риска, особенно ОХС &gt; 8 ммоль/л, ХС ЛПНП &gt; 4,9 ммоль/л или АД ≥ 180/110 мм рт.ст.</li> <li>• СГХС без других больших факторов риска.</li> <li>• СД без поражения органов-мишеней*, но с анамнезом диабета ≥ 10 лет или другими дополнительным факторам риска</li> <li>• ХБП средней тяжести (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).</li> <li>• SCORE ≥ 5% и &lt; 10%.</li> </ul>	<p>Лица с:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Заметно повышенными отдельными факторами риска, особенно ОХС &gt; 8 ммоль/л (например, семейная дислипидемия) или АД ≥ 180/110 мм рт.ст.</li> <li>• СД без факторов риска ССЗ и поражения органов-мишеней (кроме молодых людей с СД 1 типа и без</li> <li>• основных факторов риска, которые могут иметь</li> <li>• низкий или средний риск).</li> <li>• ХБП средней тяжести (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).</li> <li>• SCORE ≥ 5% и &lt; 10%.</li> </ul>
<p>*микроальбуминурия, ретинопатия или нейропатия</p> <p>АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ОКС – острый коронарный синдром, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аортокоронарное шунтирование, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СД – сахарный диабет, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ЗПА – заболевание периферических артерий, УЗИ – ультразвуковое исследование, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности</p>	

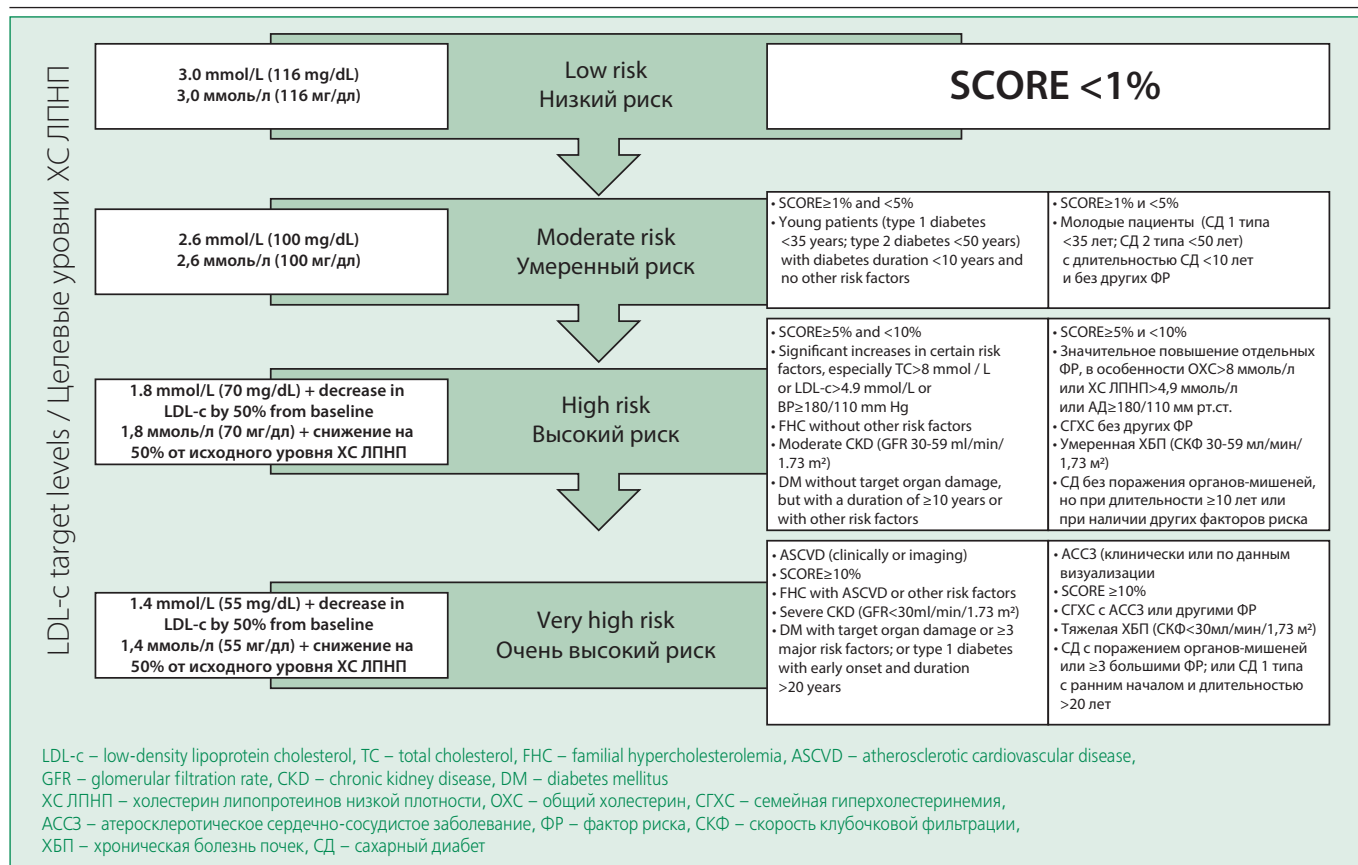


Figure 1. Target levels for LDL-C depending on the category of cardiovascular risk (adapted from [3])  
Рисунок 1. Целевые уровни для ХС ЛПНП в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска (адаптировано из [3])

рекомендациях, в итоге может получиться цифра, существенно превышающая 14%. Безусловно, принимая во внимание результаты исследований, в которых изучалось влияние ингибиторов PCSK9 на сердечно-сосудистые исходы, и руководствуясь современными рекомендациями по липидснижающей терапии, любой пациент с АССЗ, получающий максимально переносимые дозы статинов+эзетимиб и не достигающий целевого уровня ХС ЛПНП, нуждается в назначении препаратов данного класса. Однако фактором, ограничивающим более широкое внедрение ингибиторов PCSK9 в клиническую практику, является их стоимость. В этой связи необходимо четкое понимание:

1. В каких подгруппах пациентов терапия ингибиторами PCSK9 будет сопровождаться наибольшими преимуществами?
2. Какие на сегодняшний день существуют возможности по обеспечению пациентов препаратами данной группы?

По мнению российских экспертов при принятии решения об обеспечении пациентов с АССЗ ингибиторами PCSK9 следует руководствоваться следующими критериями [20]:

1) Наличие подтвержденного диагноза АССЗ (ИБС, заболевание периферических артерий с клиническими

проявлениями, ишемический инсульт)+терапия максимально переносимыми дозами статинов как минимум 1 мес или подтвержденная непереносимость как минимум двух статинов (одного в наименьшей суточной дозе, другого в любой дозе)+уровень ХС ЛПНП ≥ 3,6 ммоль/л;

2) Наличие подтвержденного диагноза АССЗ (ИБС, заболевание периферических артерий с клиническими проявлениями, ишемический инсульт)+терапия максимально переносимыми дозами статинов как минимум 1 мес или подтвержденная непереносимость как минимум двух статинов (одного в наименьшей суточной дозе, другого в любой дозе)+уровень ХС ЛПНП ≥ 2,6 ммоль/л при наличии как минимум одного из дополнительных факторов:

- Сахарный диабет с атеросклеротическим поражением не менее двух сосудистых бассейнов (сонные артерии, коронарные артерии, артерии нижних конечностей, почечные артерии, мезентериальные артерии);
- Тяжелые и/или распространенные формы атеросклероза: тяжелый полифокальный атеросклероз, распространенное поражение коронарных артерий, в том числе – при невозможности проведения хирургической реваскуляризации миокарда (коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешатель-



ство) в связи с дистальным поражением коронарного русла, особенностями анатомии коронарных артерий, выполненными ранее реконструктивными операциями;

- Установленный диагноз семейной гиперхолестеринемии.

3) Наличие признаков быстро прогрессирующего атеросклероза, особенно – у пациентов после острого коронарного синдрома. Признаками быстро прогрессирующего атеросклероза являются повторные острые коронарные синдромы, внеплановые коронарные реваскуляризации или ишемический инсульт, развивающиеся в течение 5-ти лет после первичного события, несмотря на прием статинов в максимально переносимых дозах и другую оптимальную прогноз-модифицирующую терапию при контроле модифицируемых факторов риска. У таких пациентов целесообразно достижение целевых уровней ХС ЛПНП < 1,5 ммоль/л наряду с контролем других факторов риска (АД, показатели углеводного обмена, вес, курение).

В соответствии с действующими нормами и правилами системы лекарственного обеспечения в Российской Федерации на сегодняшний день существуют несколько возможностей по обеспечению пациентов препаратами из группы ингибиторов PCSK9 в амбулаторных условиях.

### Обеспечение льготных категорий граждан за счет средств федерального бюджета РФ («федеральная льгота»)

В соответствии с Федеральным Законом от 17.07.1999 N178-ФЗ (ред. от 07.03.2018) «О государственной социальной помощи» к полномочиям Российской Федерации в области оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, переданным для осуществления органам государственной власти субъектов Российской Федерации, относятся полномочия по организации обеспечения граждан, включенных в Федеральный регистр лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи лекарственными препаратами для медицинского применения. Средства на осуществление данных полномочий предусматриваются в виде субвенций из федерального бюджета.

Право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг имеют следующие категории граждан: инвалиды и дети-инвалиды. Правительство Российской Федерации утверждает перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе, лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, которыми осуществляется обеспечение данной категории граждан.

Table 3. Recommendations for pharmacological correction of dyslipidemia (adapted from [3])

Таблица 3. Рекомендации по фармакологической коррекции дислипидемии (адаптировано из [3])

Рекомендации по лекарственной терапии	Класс и уровень
Рекомендуется высокоинтенсивная терапия статинами в самых высоких переносимых дозах для достижения целевых показателей в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска	IA
При недостижении целевых уровней на фоне максимально переносимых доз статинов рекомендована комбинация с эзетимибом	IB
Для первичной профилактики у пациентов очень высокого риска без СГХС при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов+эзетимиб может быть рассмотрена комбинация с ингибиторами PCSK9	IIb/C
Для вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов+эзетимиб рекомендована комбинация с ингибиторами PCSK9	IA
У пациентов с СГХС очень высокого риска (наличие АССЗ и/или другой большой фактор риска) при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов+эзетимиб рекомендована комбинация с ингибиторами PCSK9	IC
При непереносимости статинов в любой дозе (даже после отмены и возобновления терапии) следует рассмотреть терапию эзетимибом	IIa/C
При непереносимости статинов в любой дозе (даже после отмены и возобновления терапии) может быть рассмотрено добавление ингибиторов PCSK9 к эзетимибу	IIb/C

АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Данный перечень утвержден Распоряжением Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2738-р.

Алирокумаб и эволокумаб включены в перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе, лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Перечень ОНЛС), на 2019 г.

### Обеспечение льготных категорий граждан за счет средств субъекта РФ («региональная льгота»)

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 30.07.1994 N 890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными сред-

ствами и изделиями медицинского назначения» в перечень групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно (т.н. «региональные льготы»), в том числе, включены пациенты с инфарктом миокарда (первые шесть месяцев), которые обеспечиваются лекарственными средствами, необходимыми для лечения данного заболевания, а также пациенты с сахарным диабетом и инвалиды I группы, неработающие инвалиды II группы, которые имеют право на льготное лекарственное обеспечение всеми лекарственными средствами [21].

Обеспечение лекарственными препаратами данной категории пациентов в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и медицинские изделия в соответствии с законодательством Российской Федерации отпускаются по рецептам врачей бесплатно, осуществляется за счет бюджетных ассигнований бюджетов субъектов Российской Федерации (Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов») [22].

Постановлением Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 1506 была утверждена Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. и на плановый период 2020 и 2021 гг. В разделе VIII «Требования к территориальной программе в части определения порядка, условий предоставления медицинской помощи, критериев доступности и качества медицинской помощи» Программы государственных гарантий указано, что «Территориальная программа в части определения порядка и условий оказания медицинской помощи должна включать перечень лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и медицинские изделия отпускаются по рецептам врачей бесплатно, а также в соответствии с перечнем групп населения, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты отпускаются по рецептам врачей с 50-процентной скидкой, сформированным в объеме не менее утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации на соответствующий год перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, за исключением лекарственных препаратов, используемых исключительно в стационарных условиях» (перечень РЛО) [22].

Анализ территориальных программ государственных гарантий показывает, что большинство регионов фор-

мируют Перечни РЛО с учетом лекарственных препаратов, включенных в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 г. (далее – Перечень ЖНВЛП), утвержденный Распоряжением Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2738-р [23].

Так, например, в Постановлении Правительства Московской области от 25.12.2018 № 998/46 «О Московской областной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» указано, что «за счет бюджетных ассигнований бюджета Московской области осуществляется обеспечение лекарственными препаратами в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и медицинские изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, а также в соответствии с перечнем групп населения, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты отпускаются по рецептам врачей с 50-процентной скидкой, сформированным в объеме не менее утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации на соответствующий год перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, за исключением лекарственных препаратов, используемых исключительно в стационарных условиях». Территориальная программа государственных гарантий Новосибирской области на 2019 г. и на плановый период 2020 г. и 2021 гг. (утверждена Постановлением Правительства Новосибирской области от 29 декабря 2018 г. N 571-п) устанавливает «перечень лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и медицинские изделия отпускаются по рецептам врачей бесплатно, а также в соответствии с перечнем групп населения, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты отпускаются по рецептам врачей с 50-процентной скидкой, сформированным с учетом утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации на соответствующий год перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, предназначенных для оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях».

Лекарственные препараты алирокумаб и эволокумаб разработаны специально для длительного применения в амбулаторных условиях и включены в Перечень ЖНВЛП для медицинского применения на 2019 г., утвержденный Распоряжением Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2738-р. [23]. Так, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт

«пациент может вводить препарат Пралуэнт самостоятельно» [14].

Таким образом, учитывая наличие ингибиторов PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб) в Перечне ЖНВЛП на 2018 г., данные препараты включены в территориальные перечни лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно (перечни РЛО) в большом количестве субъектов Российской Федерации.

В соответствии с утвержденными Перечнями органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения уполномочены осуществлять расчет текущей потребности в лекарственном обеспечении при оказании первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях, а также осуществлять организацию закупок для лекарственного обеспечения данных категорий пациентов.

Важно отметить роль клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи при назначении и применении лекарственных препаратов, в том числе, гражданам, имеющим право на бесплатное получение лекарственных препаратов. Так, в соответствии с п. 15 Ст. 37 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 29.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии.

Алирокумаб и эволокумаб включены в клинические рекомендации, одобренные Минздравом Российской Федерации и размещенные в Рубрикаторе клинических рекомендаций на сайте Министерства:

- Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца», которые относятся, в том числе, к пациентам с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда (I25.2). В соответствии с этими рекомендациями ингибиторы PCSK9 могут быть рассмотрены при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП (в данных рекомендациях < 1,8 ммоль/л) на фоне комбинации максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, а также при лекарственной непереносимости или иных противопоказаниях к лечению статинами, если при этом целевой уровень ХС ЛПНП не достигается на фоне терапии эзетимибом [24].
- Клинические рекомендации «Семейная гиперхолестеринемия». В соответствии с этими рекомендациями

назначение ингибиторов PCSK9+/- эзетимиб следует рассматривать у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнительной терапии в случае недостижения целевого уровня ХС ЛПНП (< 1,5 ммоль/л при наличии установленного диагноза сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического генеза, например, перенесенного инфаркта миокарда) на фоне максимально переносимых доз статинов, а также при непереносимости или наличии противопоказаний к последним [25].

На данный момент отсутствуют утвержденные стандарты первичной медико-санитарной помощи при ишемической болезни сердца, первичной гиперхолестеринемии или дислипидемии. Стандарты специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда утверждены в 2015 г. Таким образом, препараты из группы ингибиторов PCSK9 на сегодняшний день не включены в стандарты медицинской помощи, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Порядок создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации утвержден Приказом Минздравсоцразвития от 5 мая 2012 г. N 502н, в соответствии с которым в целях осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов врачебная комиссия направляет сообщение в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения о выявленных случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, серьезных нежелательных реакций и непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов, в том числе, послуживших основанием для назначения лекарственных препаратов при наличии индивидуальной непереносимости и (или) по жизненным показаниям [26].

В случае необходимости дополнительного обследования в диагностически сложных случаях, а также нетипичного течения заболевания и (или) отсутствия эффекта от проводимого лечения пациент может быть направлен в федеральные медицинские организации для оказания специализированной медицинской помощи в соответствии с Порядком, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 декабря 2014 г. N 796н [27].

В Территориальных программах государственных гарантий бесплатного оказания населению также могут устанавливаться нормы по обеспечению лекарственными препаратами граждан по жизненным показаниям. Так, например, в территориальной программе государственных гарантий Свердловской области на 2019 г. и на плановый период 2020 и 2021 гг. (Постановление Правительства Свердловской области от 26 декабря 2018 г. N 959-ПП) указано, что «По жизненным пока-

заниям обеспечение лекарственными препаратами граждан в рамках предоставления мер социальной поддержки, предусмотренных Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», осуществляется по решению комиссии Министерства здравоохранения Свердловской области по оценке обоснованности назначения жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в порядке, установленном Министерством здравоохранения Свердловской области, на основании решения врачебной комиссии медицинской организации».

По данным отечественного фармакоэкономического исследования [28], даже без учета затрат на лечение сердечно-сосудистых осложнений месячный курс терапии с применением процедуры афереза (159334 руб.) более, чем в 5 раз дороже, чем при лечении алирокумабом. При этом коэффициент сердечно-сосудистых осложнений в группе алирокумаба составляет 0,48 и 0,94 в группе текущей терапии (применение афереза).

## Заключение

Таким образом, в соответствии с современными рекомендациями ингибиторы PCSK9 занимают важное место в терапии пациентов с АССЗ. На сегодняшний день также есть достаточно четкое представление о подгруппах пациентов, которые смогут получить наибольшие преимущества от применения препаратов данного класса. С точки зрения современных возмож-

ностей обеспечения данными препаратами применительно к российским условиям ингибиторы PCSK9 у пациентов с АССЗ могут быть рассмотрены в 2-х ситуациях:

1. Нетипичное течение заболевания.
- Недостижение целевых уровней ХС ЛПНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов +/- эзетимиб;
- Тяжелые/распространенные формы атеросклероза (многососудистое поражение коронарных артерий, мультифокальный атеросклероз);
- Наличие признаков прогрессирования атеросклероза (повторные сердечно-сосудистые события в течение 5 лет после первичного сердечно-сосудистого события), несмотря на достижение целевых уровней ХС ЛПНП на фоне статинов +/- эзетимиб;
2. Наличие индивидуальной непереносимости терапии статинами при уровнях ХС ЛПНП, превышающих целевые, несмотря на терапию другими «нестатиновыми» липидснижающими препаратами.

Учитывая потенциал ингибиторов PCSK9 в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди пациентов с АССЗ, необходимы дальнейшие меры для улучшения обеспечения препаратами данной группы пациентов, имеющих показания для подобной терапии.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией Санофи, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Sanofi, but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

1. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehx144.
2. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian guidelines (VI revision). *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2017;3:5-22 (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VI пересмотр). *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2017;3:5-22].
3. Mach F, Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):e285-e350. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.003.
5. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058. DOI:10.1093/eurheartj/ehw272.
6. Aronov D.M., Arabidze G. G., Akhmedzhanov N.M., et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, 2012 [cited by Jul 10, 2020]. Available from: [https://scardio.ru/content/Guidelines/rek\\_lipid\\_2012.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf). [Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения Атеросклероза. Российские рекомендации, 2012 [цитировано 10.07.2020]. Доступно на: [https://scardio.ru/content/Guidelines/rek\\_lipid\\_2012.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf)].
7. Sabatine M.S., Wiviott S.D., Im K., et al. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2018;3(9):823-8. DOI:10.1001/jamacardio.2018.2258.
8. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107. DOI:10.1056/NEJMoa1801174.
9. Kotseva K. Reaching lipid targets in coronary patients - Temporal trends and state of the art. Presented at ESC 2018, Munich [cited by Jul 10, 2020] Available from: <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Implementation-of-cardiovascular-disease-prevention-in-daily-practice-Insig/174542-reaching-lipid-targets-in-coronary-patients-temporal-trends-and-state-of-the-art#slide>.
10. Wiviott S.D., Cannon C.P., Morrow D.A., et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1411-6. DOI:10.1016/j.jacc.2005.04.064.
11. Abifadel M., Varret M., Rabès J.P., et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154-6. DOI:10.1038/ng1161.
12. Brown M.S., Anderson R.G., Goldstein J.L. Recycling receptors: the round-trip itinerary of migrant membrane proteins. *Cell.* 1983;32(3):663-7. DOI:10.1016/0092-8674(83)90052-1.
13. Seidah N.G., Awan Z., Chrétien M., et al. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res.* 2014;114(6):1022-36. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.114.301621.
14. Instructions for use of the drug for medical use of Praluent [cited by Jul 10, 2020]. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ac6be197-2ce4-4e0f-9577-bf5e55ad2d2a&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ac6be197-2ce4-4e0f-9577-bf5e55ad2d2a&t=) (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пралуэнт [цитировано 10.07.2020]. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ac6be197-2ce4-4e0f-9577-bf5e55ad2d2a&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ac6be197-2ce4-4e0f-9577-bf5e55ad2d2a&t=)].

15. Instructions for use of the drug for medical use of Repatha [cited by Jul 10, 2020]. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1939ecad-6fb8-4a15-8479-d97a45adba6b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1939ecad-6fb8-4a15-8479-d97a45adba6b&t=) (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Репата [цитировано 10.07.2020]. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1939ecad-6fb8-4a15-8479-d97a45adba6b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1939ecad-6fb8-4a15-8479-d97a45adba6b&t=)]
16. Roth E.M., Diller P. Alirocumab for hyperlipidemia: physiology of PCSK9 inhibition, pharmacodynamics and Phase I and II clinical trial results of a PCSK9 monoclonal antibody. *Future Cardiol.* 2014;10(2):183-99. DOI:10.2217/fca.13.107.
17. Schmidt A.F., Pearce L.S., Wilkins J.T., et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD011748. DOI:10.1002/14651858.CD011748.pub2.
18. Zhuravleva M.V., Kokushkin K.A., Prokofiev A.B., et al. PCSK9 inhibitors in real clinical practice: to whom, when and how? *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2018;6(3):31-40 (In Russ.) [Журавлева М.В., Кокушкин К.А., Прокофьев А.Б., и др. Ингибиторы PCSK9 в реальной клинической практике: кому, когда и как? *Кардиология: Новости, Мнения, Обучение.* 2018;6(3):31-40]. DOI:10.24411/2309-1908-2018-13002.
19. Cannon C.P., Khan I., Klimchak A.C., et al. Simulation of lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):959-66. DOI:10.1001/jamacardio.2017.2289.
20. Galstyan G.R., Galyavich A.S., Grineva E.N., et al. Lipid-lowering treatment in the improvement of outcomes in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and diabetes mellitus: the role of PCSK9 inhibitors. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(12):103-6. DOI:10.15829/1560-4071-2018-12-103-106 (In Russ.) [Галстян Г.Р., Галаявич А.С., Гринева Е.Н., и соавт. Возможности липидснижающей терапии в улучшении прогноза у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом: роль ингибиторов PCSK9. *Российский Кардиологический Журнал.* 2018;23(12):103-6. DOI:10.15829/1560-4071-2018-12-103-106].
21. Resolution of the Government of the Russian Federation (July 30, 1994) No 890 "On state support for the development of the medical industry and improving the provision of the population and health care institutions with medicines and medical devices (as amended)". "Assembly of Legislation of the Russian Federation", 1994, No 15, Article 1791. *Russian News.* №148, 10.08.1994 (In Russ.) [Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994г. №890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения (с изменениями и дополнениями). Собрание законодательства РФ», 1994, №15, ст.1791. *Российские Вести.* №148, 10.08.1994].
22. Resolution of the Government of the Russian Federation (December 10, 2018) No 1506 "About the Program of state guarantees of free medical care to citizens for 2019 and for the planning period of 2020 and 2021". The text of the resolution was published on the "Official Internet portal of legal information" [cited by Jul 10, 2020]. Available on: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201812110017> (In Russ.) [Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам меди-

- цинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». Текст постановления опубликован на «Официальном интернет-портале правовой информации» [цитировано от 10.07.2020] Доступно на <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201812110017>].
23. Order of the Government of the Russian Federation of December 10, 2018. No. 2738-р "About the statement of the list of vital and most important medicines for medical use for 2019" [cited Jul 10, 2020]. Available from: <https://base.garant.ru/72123048/> (In Russ.) [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2738-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год» [цитировано 10.07.2020]. Доступно на: <https://base.garant.ru/72123048/>].
24. Stable Coronary Heart Disease. 2016 Clinical Guidelines (Russian Society of Cardiology / Russian National Atherosclerosis Society / Atherothrombosis National Society) [cited by Jul 10, 2020]. Available on: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=133#/part/7> (In Russ.) [Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации, 2016. (Российское кардиологическое общество / Национальное общество по изучению атеросклероза / Национальное общество по атеротромбозу) [цитировано от 10.07.2020]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=133#/part/7>].
25. Familial Hypercholesterolemia. 2018 National Clinical Guidelines [cited by Jul 10, 2020] Available on: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/940> (In Russ.) [Семейная гиперхолестеринемия. Клинические рекомендации, 2018 [цитировано от 10.07.2020]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/940>].
26. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (May 5, 2012) No. 502n "About approval of the procedure for establishing and operating a medical commission of a medical organization" (as amended by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 02.12.2013 No. 886n). Registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation on Jun 2020, No24516. *Rossiyskaya Gazeta.* 2012;141 (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. N 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» (в ред. Приказа Минздрава РФ от 02.12.2013 N 886н). Зарегистрирован в Минюсте РФ №24516 от 06.2012. *Российская Газета.* 2012;141].
27. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation (December 2, 2014) No 796n "About approval of the Regulations on the organization of specialized, including high-tech, medical care." Registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation on February 2, 2015, No35821. *Rossiyskaya Gazeta.* 2015;30 (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 декабря 2014 г. № 796н «Об утверждении Положения об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи». Зарегистрирован в Минюсте РФ 02.02.2015г., №35821. *Российская Газета.* 2015;30].
28. Ziryayev S.K., Diakov I.N. Expected economic effect of the alirocumab administration in patients with hypercholesterolemia and high cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;27(1):90-6 (In Russ.) [Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Прогнозный экономический эффект применения алирокумаба у пациентов с гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Клиническая Фармакология и Терапия.* 2018;27(1):90-6].

#### About the Authors:

**Marina V. Zhuravleva** – MD, PhD, Professor, Deputy Director, Center for Clinical Pharmacology, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov University

**Alexey B. Prokofiev** – MD, PhD, Director, Center for Clinical Pharmacology, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov University

**Evgenia V. Shikh** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Medicine, Director of Institute of Professional Education, Sechenov University

**Svetlana Yu. Serebrova** – MD, PhD, Chief Researcher, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov University

**Galina I. Gorodetskaya** – MD, PhD, Leading Analyst, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products; Assistant, Chair of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

**Elena Yu. Demchenkova** – PhD (Pharmacology), Senior Analyst, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products; Senior Assistant, Chair of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

#### Сведения об авторах:

**Журавлева Марина Владимировна** – д. м. н., профессор, зам. директора, центр клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Прокофьев Алексей Борисович** – д.м.н., директор, центр клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Ших Евгения Валерьевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования, Сеченовский Университет

**Сереброва Светлана Юрьевна** – д.м.н., гл.н.с., Научный центр экспертизы средств медицинского применения; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Городецкая Галина Ивановна** – к.м.н., ведущий аналитик, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; ассистент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Демченкова Елена Юрьевна** – к.фарм.н., старший аналитик, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; старший лаборант, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

# Фелодипин в лечении артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца

Ольга Дмитриевна Остроумова<sup>1,2\*</sup>, Ирина Анисимовна Аляутдинова<sup>1</sup>,  
Алексей Иванович Кочетков<sup>1</sup>, Светлана Николаевна Литвинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности как в мире, так и в Российской Федерации. В их структуре наиболее значимый вклад в повышение показателей летальности вносят артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). В число препаратов первой линии для терапии данных заболеваний входят дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК), что закреплено в обновленных клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ и Европейских рекомендациях по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами. БКК – разнородная группа лекарственных средств, обладающих как общими, так и индивидуальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Благодаря этому их применяют у пациентов с АГ и/или ИБС, в том числе, при наличии таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, хроническая болезнь почек, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания периферических артерий. Одним из представителей БКК является фелодипин, обладающий сочетанием ряда клинических эффектов, позволяющих рекомендовать препарат в качестве терапии первой линии при АГ, ИБС и сочетании данных заболеваний, что и отражено в зарегистрированных показаниях к его применению. Данный БКК имеет обширную доказательную базу клинических исследований, демонстрирующих не только достаточный антигипертензивный и антиангинальный потенциал препарата, но и органопротективные свойства (нефро- и церебропротективные эффекты). Нефропротективный эффект фелодипина заключается в замедлении темпов прогрессирования хронической болезни почек, а церебропротективный – в снижении риска инсульта и улучшении когнитивного функционирования. Не менее важен и благоприятный профиль безопасности фелодипина. На фоне его применения периферические отеки развиваются существенно реже, что подтверждено результатами сравнительных исследований. Благодаря таким отличительным клинико-фармакологическим особенностям, фелодипин может быть рекомендован широкому кругу пациентов с АГ, ИБС и их сочетанием.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистый риск, блокаторы кальциевых каналов, фелодипин.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Аляутдинова И.А., Кочетков А.И., Литвинова С.Н. Фелодипин в лечении артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):654-662. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-13

## Felodipine in Treatment of Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease

Olga D. Ostroumova<sup>1,2\*</sup>, Irina A. Alautdinova<sup>1</sup>, Alexey I. Kochetkov<sup>1</sup>, Svetlana N. Litvinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Cardiovascular diseases are the leading cause of death both in the world and in the Russian Federation. The most significant contributors to the increase in mortality are arterial hypertension (AH) and ischemic heart disease (IHD). Dihydropyridine calcium channel blockers (CCBs) are the first line of treatment for these conditions. This is noted in the clinical guidelines for the diagnosis and treatment of AH and in the guidelines for the management of patients with chronic coronary syndromes. CCBs are a heterogeneous group of drugs that have both general and individual pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. They are used in patients with AH and/or IHD, including those with concomitant diseases (diabetes mellitus, chronic kidney disease, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, peripheral arterial disease). Felodipine is one of the CCBs. It has a combination of clinical effects, allowing the drug to be prescribed as a first-line therapy for AH, IHD and a combination of these diseases. This is noted in the registered indications for its use. This CCB has a sufficient evidence base of clinical trials demonstrating not only good antihypertensive and antianginal potential of the drug, but also the nephroprotection and cerebroprotection properties. The nephroprotective effect of felodipine is associated with a slowdown in the progression of chronic kidney disease, and the cerebroprotective effect is associated with a decrease in the risk of stroke and an improvement in cognitive functioning. The safety profile of felodipine is favorable: peripheral edema develops much less frequently. This is confirmed by the results of comparative studies. Felodipine is recommended for a wide range of patients with AH, IHD and their combination due to such clinical and pharmacological properties.

**Keywords:** arterial hypertension, coronary artery disease, cardiovascular risk, felodipine, target-organ protection.

**For citation:** Ostroumova O.D., Alautdinova I.A., Kochetkov A.I., Litvinova S.N. Felodipine in Treatment of Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):654-662. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-13

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ostroumova.olga@mail.ru

Received/Поступила: 14.04.2020

Accepted/Принята в печать: 15.06.2020

## Введение

В России, как и во всем мире, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает лидирующие позиции, несмотря на активную пропаганду здорового образа жизни и лечебно-профилактические мероприятия [1, 2]. Артериальная гипертензия (АГ) – один из наиболее значимых корригируемых факторов риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе – инфаркта миокарда (ИМ), геморрагического и ишемического инсульта, сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца (ИБС). Эти состояния определяют структуру смертности [3, 4], являясь причиной более 17,5 млн смертей ежегодно [5]. По эпидемиологическим данным исследования ЭССЕ Российской Федерации (ЭССЭ-РФ) [6] выявлено, что заболеваемость АГ среди населения Российской Федерации составляет около 44%, при этом осведомлены о своем заболевании в среднем 73% (67,5% мужчин и 78,9% женщин), из них получают антигипертензивную терапию (АГТ) только 51%, и у 49% из них она эффективна. После достижения целевых значений артериального давления (АД) только 23% пациентов продолжают его контролировать [6].

Согласно российским клиническим рекомендациям по АГ 2020 г. [7] основная цель лечения АГ состоит в том, чтобы свести к минимуму риск развития ССЗ и их осложнений посредством снижения АД до целевых значений и коррекции модифицируемых факторов риска. В ходе рандомизированных контролируемых исследований доказано, что снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) на 10 и 5 мм рт.ст., соответственно, обуславливает уменьшение частоты ССО на 20%, смертности от всех причин – на 10-15%, а риск развития таких осложнений, как инсульт, острый коронарный синдром и сердечная недостаточность снижается на 35, 20 и 40%, соответственно [8, 9]. В исследовании D. Ettehad с соавт. [10] выявлено, что снижение САД на 10 мм рт.ст. при уровне АД в диапазоне 130-139 мм рт.ст. уменьшает риск ИБС на 12%, инсульта на 27%, сердечной недостаточности на 25%, а смерти от всех причин на 11%.

В терапии АГ в качестве препаратов первой линии рекомендовано применять 5 основных классов антигипертензивных лекарственных средств: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики и  $\beta$ -адреноблокаторы (ББ) – уровень доказательности IA [7, 11]. Согласно результатам многочисленных исследований все эти группы лекарственных средств эффективно снижают АД, уменьшают риск ССО, и поэтому рекомендованы для стартовой и поддерживающей терапии

АГ [10, 12-14]. При этом, согласно Европейским рекомендациям по АГ 2018 г. [11], нет ни одного абсолютного противопоказания к применению дигидропиридиновых БКК. К относительным противопоказаниям применения дигидропиридиновых БКК [11] относят: тахикардию, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (функциональный класс III-IV), предшествующие выраженные отеки нижних конечностей на фоне их применения.

БКК – разнородная группа лекарственных средств, обладающих как общими, так и индивидуальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами [15], благодаря чему их применяют у пациентов с АГ и/или ИБС, в том числе – при наличии таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, хроническая болезнь почек (ХБП), бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания периферических артерий [7, 11, 16].

Фелодипин – один из широко применяемых БКК в терапии АГ и ИБС. Он обладает большой доказательной базой клинических исследований, доказанными антиангинальным, антиишемическим, антигипертензивным, органопротективным, антиатерогенным эффектами и хорошим профилем безопасности [17].

Целью настоящего обзора явился анализ данных исследований об эффективности и безопасности фелодипина в лечении АГ и ИБС, а также соответствия такого клинического подхода позиции современных рекомендаций по лечению этих заболеваний.

Как известно, наиболее частый побочный эффект всех дигидропиридиновых БКК – отеки лодыжек [17], однако его частота при применении различных представителей класса дигидропиридиновых БКК различна. Так, R. Schaefer и соавт. [18] в рандомизированном двойном слепом исследовании у 535 пожилых пациентов с АГ (САД 160-220 мм рт.ст. и/или ДАД 90-115 мм рт.ст.) оценивали антигипертензивный эффект и частоту возникновения отеков при применении фелодипина (2,5-10 мг/сут) или амлодипина (5-10 мг/сут). Статистически значимых различий по степени снижения АД между группами не выявлено. Однако отеки лодыжек статистически значимо реже возникали при приеме фелодипина, чем амлодипина (у 32 и 43% больных, соответственно;  $p=0,007$ ). В исследовании, проведенном М.Г. Глезер и соавт. [19] с участием 40 женщин в возрасте  $62 \pm 9$  лет с АГ, оценивали влияние дигидропиридиновых БКК фелодипина и амлодипина на баланс водных секторов, а также перераспределение жидкости из сосудистого русла в интерстициальное пространство. Период наблюдения составил 2 нед. Статистически значимых различий по снижению АД между группами не выявлено. Однако при оценке влияния лекарственных препаратов на увеличение объема общей, внутриклеточной и внекле-

точной жидкости обнаружено выраженное преобладание задержки жидкости по всем водным секторам в группе амлодипина (примерно на 3% в каждом,  $p < 0,05$ , особенно интерстициальной – 4,2%) за счет перераспределения жидкости из сосудистого русла в интерстициальное пространство по сравнению с группой фелодипина, в которой значимой задержки жидкости не выявлено. Авторы сделали вывод о том, что выявленные различия, по всей вероятности, обусловлены более высокой вазоселективностью фелодипина по сравнению с амлодипином (коэффициенты вазоселективности 120 и 60, соответственно) [19].

### **Место блокаторов кальциевых каналов в терапии артериальной гипертензии в соответствии с современными клиническими рекомендациями**

Согласно актуальным российским [7] и европейским [11] клиническим рекомендациям по АГ, основная стратегия лекарственной терапии у пациентов с неосложненной АГ, а также у большинства пациентов с поражением органов, обусловленным АГ, цереброваскулярной болезнью, сахарным диабетом, ХБП, заболеваниями периферических артерий, состоит в том, что в стартовой АГТ применяют комбинацию двух антигипертензивных препаратов, предпочтительно в одной таблетке, включающей ИАПФ или БРА+БКК или тиазидный/тиазидоподобный диуретик (если скорость клубочковой фильтрации  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Также возможно начинать и с монотерапии (любым из 5 основных классов антигипертензивных препаратов, в том числе, и БКК) у больных низкого риска с АГ 1-й степени (САД  $< 150$  мм рт. ст.), у очень пожилых ( $\geq 80$  лет) больных или пациентов с синдромом старческой астении (синдромом «хрупкости») [7, 11]. Следовательно, БКК – препараты первой линии терапии у преобладающего большинства больных АГ. При недостаточной эффективности начальной терапии рекомендована тройная комбинация, включающей ИАПФ или БРА+БКК+диуретик.

Эффективность, безопасность и возможности дигидропиридиновых БКК, как в моно-, так и в комбинированной терапии в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности подтверждаются многочисленными исследованиями, например [20-24]. Возможности фелодипина в снижении сердечно-сосудистого риска изучались в исследованиях HOT (Hypertension Optimal Treatment study) [23] и FEVER (The Felodipine Event Reduction) [24]. Так, в многоцентровом рандомизированном исследовании HOT [23], в котором приняли участие 18790 пациентов в возрасте 50-80 лет (в среднем 61,5 года) из 26 стран, анализировали оптимальный уровень целевого ДАД и преимущества добавления ацетилсалициловой кис-

лоты при терапии АГ. Базисным антигипертензивным препаратом, назначавшимся всем пациентам, являлся фелодипин. У ряда больных фелодипин применялся в комбинации с ББ (28% пациентов) или ИАПФ (41% пациентов). В конце периода наблюдения (в среднем 3,8 года) 78% больных продолжали принимать фелодипин в качестве основной терапии, при этом около 50% пациентов остались на монотерапии в течение всего периода исследования. В числе прочих результатов было показано, что антигипертензивная эффективность и переносимость терапии, основанной на фелодипине, не зависели от возраста и сопутствующей патологии, в частности, сахарного диабета. Кроме того, среди пациентов с сахарным диабетом терапия фелодипином в группе целевого ДАД  $\leq 80$  мм рт.ст. по сравнению с группой целевого ДАД  $\leq 90$  мм рт.ст. способствовала статистически значимому ( $p = 0,005$ ) снижению на 51% больших неблагоприятных сердечных событий (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть). Результаты исследования HOT убедительно продемонстрировали, что применение фелодипина в качестве базисного антигипертензивного лекарственного средства позволяет эффективно контролировать АД. Также была еще раз подтверждена целесообразность использования фелодипина при АГ у больных пожилого возраста, отмеченная ранее в исследовании STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2) [25].

В проспективном многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании FEVER [24] с участием 9800 пациентов в возрасте 50-79 лет оценивали влияние АГТ в виде комбинации БКК+диуретик (фелодипин+гидрохлоротиазид) и монотерапии диуретиком (гидрохлоротиазидом) на риск развития ССО. Период наблюдения составлял 40 мес. При оценке первичных и вторичных конечных точек обнаружено, что в группе фелодипина относительный риск сердечно-сосудистых событий был ниже на 27% ( $p < 0,001$ ), смерти от всех причин – на 31% ( $p = 0,006$ ), коронарных событий – на 32% ( $p = 0,024$ ), сердечной недостаточности – на 30% ( $p = 0,239$ ), инсультов – на 27% ( $p = 0,001$ ), смерти от ССЗ – на 33% ( $p = 0,019$ ) по сравнению с контрольной группой. Это доказывает выраженное положительное влияние БКК фелодипина на прогноз [24].

### **Нефропротективные свойства фелодипина**

Маркером поражения почек как органа-мишени АГ является микроальбуминурия, наличие которой признано независимым фактором риска развития ССО и смертности [26]. Пациентам с диабетической или недиабетической нефропатией рекомендовано изменение образа жизни и прием антигипертензивных ле-



карственных средств [7, 11]. При этом у всех пациентов, независимо от возраста, целевой уровень САД составляет 130-139 мм рт.ст., а ДАД – 70-79 мм рт.ст. [7, 11]. В рекомендациях подчеркивается, что в обязательном порядке следует рассмотреть персонализированное лечение, учитывая переносимость АГП и их влияние на функцию почек, а также содержание электролитов в крови [7, 11].

Наиболее эффективны в уменьшении альбуминурии блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [7, 11]. Они и рекомендованы в качестве терапии первой линии пациентам с АГ при наличии микроальбуминурии или протеинурии, в том числе, у пациентов с сочетанием АГ и сахарного диабета [7, 11]. В качестве начальной терапии рекомендовано применение блокатора РААС с БКК или диуретиком (выбор диуретика осуществляют с учетом стадии ХБП) [7, 11]. Следующий шаг – тройная комбинация: ИАПФ или БРА+БКК+диуретик.

БКК рекомендованы в составе комбинированной терапии АГ+ХБП, так как в ряде исследований свое нефропротективное действие доказали дигидропиридиновые БКК и отдельные представители дигидропиридиновых БКК (например, фелодипин) [27]. Так, в рандомизированном многоцентровом открытом исследовании The Nephros Study [27] сравнивалась эффективность фелодипина в комбинации с рамиприлом и монотерапии каждым из препаратов у пациентов с недиабетической нефропатией и неконтролируемой АГ (ДАД > 95 мм рт.ст.). Через 2 года наблюдения статистически значимых различий в антигипертензивном эффекте всех 3 схем АГТ выявлено не было. При этом обнаружено, что нефропротективные эффекты фелодипина и рамиприла были сопоставимы, а в группе комбинированной терапии (рамиприл+фелодипин) отмечено более выраженное замедление темпов прогрессирования ХБП. Снижение скорости клубочковой фильтрации в группе фелодипин+рамиприл составляло 3,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год, в группе рамиприла – 4,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год, в группе фелодипина – 4,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

В аспекте патогенетических механизмов нефропротективного действия фелодипина обсуждаются его способность уменьшать почечное сосудистое сопротивление и положительное натрийуретическое действие, что крайне важно как в плане эффективности контроля АД, так и в плане уменьшения микроальбуминурии [28]. Кроме того, большую роль в нефропротекции играет способность фелодипина селективно блокировать альдостероновые рецепторы (этот эффект наиболее выражен именно у фелодипина по сравнению с другими представителями класса БКК), тем самым он способствует уменьшению преднагрузки и противодействует активации РААС [28]. Этот же ме-

ханизм лежит в основе снижения риска развития такого побочного эффекта, как отеки лодыжек, о котором было сказано выше. Наконец, у фелодипина выявлены антифибротический и антиагрегантный эффекты, он улучшает функцию эндотелия, стимулирует натрийурез, способствует вазодилатации приносящей (афферентной) и выносящей (эфферентной) артерий почечных клубочков, что имеет несомненное значение в улучшении внутриклубочковой гемодинамики и реализации его нефропротективного эффекта [28, 29].

Следует особо отметить, что нефропротективные свойства не являются класс-эффектом дигидропиридиновых БКК, поэтому уникальные нефропротективные свойства фелодипина позволяют говорить о комбинации фелодипина с блокаторами РААС как оптимальной схеме АГТ не только с позиций высокой антигипертензивной эффективности, но и с позиции нефропротекции.

### **Церебропротективные свойства фелодипина**

АГ – один из главных факторов риска развития цереброваскулярной патологии, которая может проявляться когнитивными нарушениями различной степени выраженности, включая деменцию, и инсультами [7, 11]. Полагают, что основную роль в развитии когнитивных нарушений играет недостаточность мозгового кровообращения в связи с нарастающей дисфункцией эндотелия мозговых сосудов, прогрессирующим ремоделированием экстра- и интракраниальных сосудов и изменениями реологических свойств крови, которые приводят к лакунарным инфарктам, микрокровоизлияниям, гиперинтенсивным изменениям белого вещества при непосредственном влиянии повышенного АД [30, 31]. Выявлена связь повышения АД (на каждые 10 мм рт.ст.) со снижением памяти, концентрации внимания, а также скорости обработки информации в среднем и пожилом возрасте, эти данные получены в таких исследованиях, как Фрамингемское, Honolulu Asia Aging study, проспективное когортное исследование Maastricht Aging Study и др. [32-34].

АГТ – важное звено в профилактике когнитивных нарушений и деменции. Так, в исследованиях, проведенных С. Tzourio с соавт. [35] и I. Najjar и соавт. [36], обнаружено уменьшение выраженности когнитивных расстройств на фоне АГТ. В мета-анализе [37], включающем 19 рандомизированных двойных слепых исследований с более 18,5 тыс больных АГ (средний возраст 64 года, периоды наблюдения от 1 до 54 мес), отмечено статистически значимое улучшение всех анализируемых когнитивных функций (оперативная и эпизодическая память, внимание, речь, управляющие функции, скорость когнитивных процессов) на фоне приема

АГ по сравнению с плацебо, независимо от степени снижения АД. Этот факт свидетельствует о том, что антигипертензивные препараты улучшают когнитивные функции не только за счет снижения АД, но и за счет дополнительных патофизиологических механизмов (улучшение церебральной перфузии, уменьшение апоптоза нейронов, накопления амилоида, активация противовоспалительных цитокинов, и др.) [38].

В настоящее время данные о положительном влиянии отдельных антигипертензивных лекарственных средств на когнитивные функции крайне ограничены. В этой связи особый интерес представляют данные двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования [39], в котором оценивали эффективность приема фелодипина у пациентов с АГ и умеренными когнитивными нарушениями. Сравнение проводилось между фелодипином 10 мг и комбинацией 2 диуретиков (гидрохлоротиазид 50 мг+амилорид 5 мг) у пациентов в возрасте 50-70 лет с АГ 3-й степени и когнитивными нарушениями. Средние значения АД через 12 нед АГ статистически значимо не различались в 2 группах, однако объем краткосрочной памяти увеличился в среднем на  $15 \pm 6$  баллов при лечении фелодипином ( $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными), и лишь на  $9 \pm 9$  баллов при лечении комбинацией диуретиков. Выявленные различия между группами были статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Также в группе фелодипина в большей степени (на 67%) увеличилась скорость когнитивных процессов. Авторы предположили, что церебропротективный эффект фелодипина обусловлен его вазопротективными и антиагрегантными свойствами, что улучшает микроциркуляцию, нарушения которой лежат в основе развития когнитивных расстройств при АГ [39].

АГ – основной фактор риска инсульта, как ишемического, так и геморрагического [11]. Проведенные исследования продемонстрировали большую эффективность в предотвращении фатальных и нефатальных ишемических и геморрагических инсультов на фоне лечения БКК и БРА [21, 24, 40-42]. Следовательно, сочетание БКК и БРА можно рассматривать как комбинацию первого выбора для профилактики инсульта у пациентов с АГ. В ряде исследований показана возможность дигидропиридиновых БКК в составе комбинированной терапии снижать риск инсульта [21, 24, 40-42]. Так, в цитируемом выше рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FEVER [24], в котором принимали участие около 10 тыс больных с АГ и 1-2 факторами риска, сравнивали частоту развития инсульта и других ССО в группах комбинированной терапии тиазидный диуретик в низкой дозе+дигидропиридиновый БКК (фелодипин) и в группе монотерапии тиазидным диуретиком. В конце периода наблюдения (в среднем

5 лет) выявлено, что в группе комбинированной терапии (гидрохлоротиазид+фелодипин) САД и ДАД были ниже на 4,2 и 2,1 мм рт.ст., соответственно, чем в контрольной группе, а риск фатального и нефатального инсульта (первичная конечная точка) ниже на 27% ( $p = 0,001$ ) [24].

БКК служат также препаратами первой линии в составе комбинированной АГТ у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку [7, 11]. Таким пациентам в качестве АГТ первой линии следует назначать комбинацию ИАПФ или БРА с БКК или диуретиком, в качестве терапии второй линии – комбинацию ИАПФ или БРА+БКК+диуретик. У пациентов, которые перенесли транзиторную ишемическую атаку, терапию начинают немедленно (уровень доказательности IA), после ишемического инсульта – через несколько дней (уровень доказательности IA) [7, 11].

### **Блокаторы кальциевых каналов в лечении стабильной ИБС**

При ИБС развивается поражение миокарда, вызванное нарушением коронарного кровотока в связи с функциональными (спазм, внутрисосудистый тромбоз) или органическими изменениями (атеросклероз коронарных артерий) [2]. В структуре причин сердечно-сосудистой смертности ИБС занимает главные позиции, несмотря на усиление профилактических мероприятий: ежегодная смертность по причине ИБС составляет 27% всех случаев, причем, около половины этих смертей приходится на трудоспособное население [2].

Стенокардия – самая частая форма ИБС, ее распространенность в разных регионах России колеблется от 1,8% до 6,5% и также увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин [43]. Так, в возрасте 45-64 лет стенокардия регистрируется в 4-7% и 5-7% случаев у мужчин и женщин, соответственно, а в возрасте старше 65 лет – в 12-14% и 10-12% случаев, соответственно [43]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019 г. [2] введено понятие «хронический коронарный синдром» и определены шесть клинических сценариев, наиболее часто встречаемых у пациентов со стабильной ИБС, как бы отражая прогресс заболевания. В лечении стабильной ИБС различают две цели – это улучшение прогноза и уменьшение симптомов [2]. При этом под оптимальным лечением понимают такую терапию, которая удовлетворительно контролирует симптомы и предотвращает ССО при максимальной приверженности пациента к лечению и минимальном количестве нежелательных явлений [2]. Стартовая медикаментозная терапия в большинстве случаев должна состоять из 1 или 2 антиангинальных препаратов, в числе которых и БКК, плюс препараты для вторичной профилактики

ССО (антиагреганты, статины, а также ББ и ИАПФ/БРА в определенных клинических ситуациях) [2].

В качестве антиангинальных/антиишемических препаратов первой линии рекомендованы ББ и БКК (класс рекомендаций IA) [44,45] или их комбинация, что вытекает, в частности, из проведенного J. Belsey и соавт. [46] мета-анализа (46 исследований). Антиишемические препараты второго ряда, такие как пролонгированные нитраты, ранолазин, триметазидин и ивабрадин могут добавляться к дигидропиридиновым БКК и/или ББ в некоторых клинических ситуациях [46]. Нитраты пролонгированного действия назначаются как препараты второй линии только при противопоказании, непереносимости или недостаточном контроле симптомов стенокардии ББ и/или БКК (IIa B) [2].

БКК уменьшают выраженность симптомов и ишемию миокарда, имеют среди показаний стенокардию напряжения и вазоспастическую стенокардию. Дигидропиридиновые БКК (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.), действуя преимущественно на тонус сосудов (артериол), не только уменьшают постнагрузку, но и улучшают кровоток и доставку кислорода к ишемизированному участку миокарда, снижают системное АД [7].

Однако БКК различаются по показаниям к применению (табл. 1).

Исходя из рассмотренных показаний и противопоказаний к назначению наиболее широко применяемых в России дигидропиридиновых БКК, можно сделать вывод, что не все препараты данной группы имеют та-

кое показание к назначению, как ИБС (табл. 1). Так, дигидропиридиновый БКК лерканидипин этого показания не имеет, поскольку не проводились соответствующие рандомизированные клинические исследования.

БКК особенно эффективны и являются препаратами первого ряда для лечения больных вазоспастической стенокардией (ангиоспастической, вариантной или стенокардии Принцметала) [7,11]. Это относительно редко встречающийся вариант ИБС, но при этом хорошо изученный. В основе патогенеза лежит длительный спазм коронарных артерий вследствие дисфункции эндотелия. Приступ часто возникает в покое, при этом толерантность к физическим нагрузкам не нарушается. БКК обеспечивают вазодилатирующий эффект за счет снижения тока кальция в гладкомышечные клетки, при этом не оказывая влияния на  $\alpha$ -адренорецепторы (в отличие от ББ), исключая возможность провокации спазма венечных артерий [48].

Кроме того, БКК обладают рядом важных преимуществ перед другими антиангинальными/антиишемическими средствами: они могут применяться у более широкого круга больных с сопутствующими заболеваниями. Так, БКК рекомендованы в терапии стабильной стенокардии в сочетании с АГ, сахарным диабетом, заболеванием периферических артерий, болезнями органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких и/или бронхиальная астма) и др. [7,11]. В частности, стратегия АГТ при сочетании АГ и ИБС, согласно современным рекомендациям, заключается в следующем [2,7,11]: начальная комбинация препаратов включает ИАПФ, или БРА+ББ, или

**Table 1. Indications and contraindications for the use of dihydropyridine calcium channel blockers [adapted from 47].**

**Таблица 1. Показания и противопоказания к применению дигидропиридиновых БКК [адаптировано из 47].**

Название препарата	Показания к применению	Противопоказания к применению
Нифедипин	АГ, гипертонический криз, стенокардия (вазоспастическая, стабильная), синдром Рейно, гипертрофическая кардиомиопатия (обструктивная и др.), легочная гипертензия, бронхообструктивный синдром.	Непереносимость, САД < 90 мм рт. ст., обструкция выносящего тракта ЛЖ (в т.ч. тяжелый аортальный стеноз), нестабильная гемодинамика после ОИМ, шок, возраст до 18 лет, беременность и лактация, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации
Фелодипин	АГ, стенокардия (стабильная, вазоспастическая)	Непереносимость, САД < 90 мм рт. ст., обструкция выносящего тракта ЛЖ (в т.ч. тяжелый аортальный стеноз), нестабильная гемодинамика после ОИМ, шок, возраст до 18 лет, беременность и лактация, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации
Амлодипин	АГ, стенокардия (стабильная, вазоспастическая)	Непереносимость, САД < 90 мм рт. ст., обструкция выносящего тракта ЛЖ (в т.ч. тяжелый аортальный стеноз), нестабильная гемодинамика после ОИМ, шок, возраст до 18 лет
Нитрендипин	АГ, стенокардия (стабильная, вазоспастическая), синдром Рейно	Непереносимость, САД < 90 мм рт. ст., беременность и лактация
Лерканидипин	Эссенциальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести	Непереносимость, САД < 90 мм рт. ст., обструкция выносящего тракта ЛЖ (в т.ч. тяжелый аортальный стеноз), нестабильная гемодинамика после ОИМ, шок, возраст до 18 лет, беременность и лактация, выраженные нарушения функции печени, нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 12 мл/мин), непереносимость лактозы, галактоземия, синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы

БКК – блокаторов кальциевых каналов, АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ЛЖ – левый желудочек, КК – клиренс креатинина

БКК, или БКК+диуретик, или ББ, или ББ+диуретик. При неэффективности переходят на тройную комбинацию перечисленных выше препаратов.

Антиангинальный и антиишемический эффекты фелодипина у пациентов с ИБС изучались в ряде работ [49-52]. В одной из них [49], двойном-слепом плацебо контролируемом исследовании анализировалось влияние данного БКК в режиме монотерапии на гемодинамические показатели у пациентов со стабильной стенокардией. Стартовая доза фелодипина составляла 5 мг, в последующем через 2 нед ее увеличивали до 10 мг. Период наблюдения составлял 4 нед. На фоне применения фелодипина продолжительность переносимой нагрузки в ходе стресс-теста на второй неделе возросла на 10% по сравнению с исходной, на четвертой неделе увеличилась на 7%. При использовании фелодипина у пациентов существенно снизились количество приступов стенокардии и потребность в сублингвальном приеме нитратов, что отражает выраженный антиангинальный эффект рассматриваемого препарата.

J.V Sheridan и соавт. [50] в рамках двойного-слепого плацебо контролируемого исследования изучали эффекты добавления фелодипина к терапии  $\beta$ -адреноблокаторами у пациентов со стабильной стенокардией. Данный БКК снижал САД в положении лежа на спине и стоя, соответственно, на 13% и 14% ( $p < 0,01$  в обоих случаях), а также способствовал увеличению частоты сердечных сокращений на 7,4% ( $p < 0,05$ ). Фелодипин при концентрации в плазме крови  $15,5 \pm 3,0$  нмоль/л увеличивал продолжительность физической нагрузки на 16% ( $p < 0,01$ ). На фоне применения рассматриваемого БКК по сравнению с плацебо наблюдалась тенденция к снижению частоты эпизодов стенокардии на протяжении суток (соответственно,  $0,37 \pm 0,11$  и  $0,53 \pm 0,11$ ) и потребности в приеме нитроглицерина (соответственно,  $0,36 \pm 0,12$  и  $0,51 \pm 0,07$ ).

Еще в одной работе [51] изучались аспекты безопасности применения фелодипина у пациентов с ИБС, в том числе, в высоких дозах. Было выбрано три режима введения препарата – 0,010 мг/мин, 0,015 мг/мин, 0,025 мг/мин, на фоне которых оценивались параметры гемодинамики и продукция миокардом лактата как маркера ишемии при потенциальном перераспределении кровотока между неизменными и стенозированными венечными артериями. Плазменные концентрации фелодипина на фоне трех вышеуказанных дозировок составили, соответственно,  $11 \pm 4$  нмоль/л,  $22 \pm 5$  нмоль/л и  $40 \pm 8$  нмоль/л. На фоне наивысшей дозы препарата средняя частота сердечных сокращений возраста с  $61 \pm 13$  уд/мин до  $79 \pm 10$  уд/мин ( $p < 0,01$ ), и среднее АД снизилось с  $113 \pm 25$  мм рт.ст. до  $86 \pm 13$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ). При

использовании фелодипина во всех трех режимах дозирования произошло статистически значимое увеличение сердечного индекса. В группе пациентов, получавших максимальную дозу рассматриваемого БКК, наблюдалось снижение системного и коронарного сосудистого сопротивления, соответственно, на 47% и 44% ( $p < 0,01$  в обоих случаях). Потребление миокардом кислорода при применении фелодипина не изменялось. Среди участников исследования имелось три пациента, у которых выявлялась продукция лактата на уровне миокарда как до включения в работу, так и в конце ее, однако у них не обнаруживалось изменений в расположении сегмента ST и/или возникновения загрудинных болей. В результате исследования был сделан вывод, что фелодипин обладает оптимальным профилем безопасности даже при назначении в высоких дозах больным с тяжелой ИБС.

Заслуживает внимания также двойное-слепое рандомизированное контролируемое исследование FEMINA (Felodipine ER and Metoprolol CR in Angina) [52], в котором изучались эффекты добавления фелодипина к терапии метопрололом или замена метопролола на фелодипин в сравнении с монотерапией данным  $\beta$ -адреноблокатором у пациентов со стенокардией. В исследование вошло 363 амбулаторных пациента (средний возраст около 62 лет) со стабильной стенокардией и положительными результатами велоэргометрии, несмотря на оптимальную терапию метопрололом (критерием последней служило снижение частоты сердечных сокращений в покое  $< 65$  уд/мин). Пробу с физической нагрузкой повторяли через 2 и 5 нед после назначения того или иного исследуемого режима антиангинальной терапии. Добавление фелодипина к лечению  $\beta$ -адреноблокатором способствовало увеличению времени до формирования депрессии сегмента ST на 1 мм (разница по сравнению с группой монотерапии метопрололом  $+43$  с; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 20-65 с;  $p < 0,05$ ) и снижению выраженности депрессии ST как при максимальной сравнимой с другими группами терапии физической нагрузке (разница по сравнению с группой монотерапии метопрололом 0,46 мм; 95%ДИ 0,19-0,72 мм;  $p < 0,05$ ), так и в принципе уменьшению выраженности максимально достигнутой депрессии сегмента ST (разница по сравнению с группой монотерапии метопрололом 0,49 мм; 95%ДИ 0,23-0,74 мм;  $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что на преимущества комбинации  $\beta$ -адреноблокаторов и дигидропиридиновых БКК обращается внимание и в Европейских рекомендациях по хроническим коронарным синдромам 2019 г. [2]. Как указано в этом документе, в качестве первой линии антиангинальной терапии возможно использовать  $\beta$ -адреноблокаторы и БКК не только по отдельности, но и в комбинации [2]. Кроме того, эксперты приводят данные

метаанализа 2015 г. (46 исследований и 71 сравниваемый режим антиангинальной терапии) [53], в котором были продемонстрированы преимущества сочетания БКК и  $\beta$ -адреноблокаторов в лечение пациентов с ИБС.

В российском открытом сравнительном исследовании в параллельных группах, включающем 150 человек (средний возраст 64 года), исследовалось добавление БКК (фелодипина) к стандартной терапии у госпитализированных пациентов с АГ, в том числе, 70% больных имели сопутствующую ИБС [54]. Пациентов рандомизировали в группу фелодипина (100 человек) или контрольную группу (50 человек), в которой БКК не применяли. Период наблюдения составил 10 дней [54]. В конце периода наблюдения авторы выявили, что в группе фелодипина целевое значение АД достигнуто у 88% больных, в то время как в контрольной группе – только у 64% пациентов. На этапе рандомизации были пациенты, получавшие пролонгированные нитраты: в группе фелодипина – 90% и в контрольной группе – 80%. На момент выписки пролонгированные формы нитратов принимали в группе фелодипина 54% больных, тогда как в контрольной группе – 95% больных. На момент рандомизации были пациенты, нуждающиеся в нитратах короткого действия по требованию: в группе фелодипина – 60% и в группе плацебо – 56%. На фоне терапии потребность в короткодействующих нитратах значительно снизилась в обеих группах, и составила 24 и 30%, соответственно. Применение фелодипина у больных стенокардией напряжения позволило сократить прием

не только короткодействующих нитратов в случае необходимости, но и пролонгированных лекарственных средств этой группы.

## Заключение

Таким образом, исходя из представленных в обзоре данных, можно сделать вывод о том, что фелодипин обладает уникальным сочетанием – наличием двух показаний к применению (АГ и ИБС), которое имеют не все дигидропиридиновые БКК, широким спектром органопротективных влияний, в числе которых церебропротективные свойства и исключительные среди дигидропиридиновых БКК нефропротективные эффекты. В дополнение к этому обширная доказательная база эффективности фелодипина в клинической практике указывает на улучшение прогноза для пациентов при применении данного БКК. Наконец, рассматриваемый препарат имеет превосходство в своем профиле безопасности, состоящее в более низкой частоте развития отеков по сравнению с прочими дигидропиридиновыми БКК. Указанные преимущества позволяют рекомендовать фелодипин для широкого применения у пациентов с АГ, ИБС и при их сочетании для улучшения прогноза и улучшения качества пациентов.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией Тева, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Teva, but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

1. Surinov A.E., Baranov E.F., Bezborodova T.S., et al., eds. Russian Statistical Yearbook 2018. Statistical Book. Moscow: Rosstat; 2018 (In Russ.) [Суринов А.Е., Баранов Э.Ф., Безбородова Т.С. и др., редакторы. Российский статистический ежегодник 2018. Статистический сборник. М.: Росстат; 2018].
2. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
3. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., et al; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-13. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
4. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B., et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2388-98. DOI:10.1056/NEJMsa053935.
5. World Health Organization. Cardiovascular disease [cited by July 04, 2020]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/>.
6. Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A., et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. by the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(4):4-14 (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):4-14]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
7. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines [cited by Jul 04, 2020]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687> (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации [цитировано 04.07.2020]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687>].
8. Julius S., Palatini P., Kjeldsen S.E., et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2012;109(5):685-92. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.10.025.
9. Clark C.E., Taylor R.S., Shore A.C., et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9819):905-14. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61710-8.
10. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-67. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
11. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
12. Brunström M., Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(1):28-36. DOI:10.1001/jamainternmed.2017.6015.
13. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33(7):1321-41. DOI:10.1097/HJH.0000000000000614.
14. Rutten F.H., Zuihthoff N.P., Hak E., et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2010;170(10):880-7. DOI:10.1001/archinternmed.2010.112.
15. Ostroumova O.D., Vikentev V.V., Abrosimov A.G., Smoliarchuk E.A. Dihydropyridine calcium antagonists: conscious choice. *Systemic Hypertension.* 2017;14(1):61-68. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Викентьев В.В., Абросимов А.Г., Смоляручук Е.А. Дигидропиридиновые антагонисты кальция: осознанный выбор. Системные Гипертензии. 2017;14(1):61-8].
16. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T., et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet.* 1999;354(9192):1751-6. DOI:10.1016/S0140-6736(99)10327-1.
17. Kukes V.G., ed. *Clinical Pharmacology: Textbook.* М.: GEOTAR-Media; 2006 (In Russ.) [Кукес В.Г., ред. Клиническая фармакология: Учебник. М.: GEOTAR-Media; 2006].
18. Schaefer R.M., Aldons P.M., Burgess E.D., et al. Improved tolerability of felodipine compared with amlodipine in elderly hypertensives: a randomised, double-blind study in 535 patients, focusing on vasodilatory adverse events. *The International Study Group.* *Int J Clin Pract.* 1998;52(6):381-6.
19. Glezer M.G., Novikova M.V., Prourzina N.L., Saygitov R.T. Comparative assessment of the effect of calcium antagonist therapy with felodipine and amlodipine on the water sectors balance of the body of a woman with arterial hypertension. *Problemy Zhenskogo Zdorov'ya.* 2009;1(4):24-8 (In Russ.) [Глезер М.Г., Новикова М.В., Проурзина Н.Л., Сайгитов Р.Т. Сравнительная оценка влияния терапии антагонистами кальция фелодипином и амлодипином на баланс водных секторов организма женщины с артериальной гипертензией. Проблемы Женского Здоровья. 2009;1(4):24-8].

20. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al. for the Accomplish trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28. DOI:10.1056/NEJMoa0806182.
21. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
22. Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S., et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation.* 1995;91(3):698-706. DOI:10.1161/01.cir.91.3.698.
23. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet.* 1998;351(9118):1755-62. DOI:10.1016/S0140-6736(98)04311-6.
24. Liu L., Zhang Y., Liu G., et al. The Felodipin Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens.* 2005;23(12):2157-72. DOI:10.1097/01.hjh.0000194120.42722.ac.
25. Ekblom T., Linjer E., Hedner T., et al. Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. *Blood Press.* 2004;13(3):137-41. DOI:10.1080/08037050410014944.
26. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice. *Int J Clin Pract.* 2008;62(1):97-108. DOI:10.1111/j.1742-1241.2007.01620.x.
27. Herlitz H., Harris K., Risler T., et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(11):2158-65. DOI:10.1093/ndt/16.11.2158.
28. Dietz J.D., Du S., Bolten C.W., et al. A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid receptor antagonist activity. *Hypertension.* 2008;51(3):742-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.103580.
29. Kukes V.G., Ostroumova O.D., Starodubtsev A.K. Calcium antagonists: current aspects of application in cardiology. *Consilium Medicum.* 2006;8(11):113-7 (In Russ.) [Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. *Consilium Medicum.* 2006;8(11):113-17].
30. Iadecola C., Yaffe K., Biller J., et al. American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2016;68(6):e67-e94. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000053.
31. Gasecki D., Kwarciany M., Nyka W., Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(6):547-58. DOI:10.1007/s11906-013-0398-4.
32. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322(22):1561-6. DOI:10.1056/NEJM199005313222203.
33. Launer J.J., Masaki K., Petrovitch H., et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA.* 1995;274(23):1846-51.
34. Köhler S., Baars M.A., Spauwen P., et al. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension.* 2014;63(2):245-51. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096.
35. Tzourio C., Dufouil C., Ducimetière P., Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology.* 1999;53(9):1948-52. DOI:10.1212/WNL.53.9.1948.
36. Hajjar L., Catoe H., Sixta S., et al. Cross-sectional and longitudinal association between antihypertensive medications and cognitive impairment in an elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(1):67-73. DOI:10.1093/geron/60.1.67.
37. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I., et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens.* 2013;31(6):1073-82. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
38. Hernandorena I., Duron E., Vidal J.S., Hanon O. Treatment options and considerations for hypertensive patients to prevent dementia. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(10):989-1000. DOI:10.1080/14656566.2017.1333599.
39. Lehl S., Grässel E., Eicke C. Wirkung von Felodipin bei hypertonen Patienten mit leichten Hirnleistungsstörungen in einer randomisierten Doppelblindstudie. *Dtsch Med Wochenschr.* 2000;125(45):1350-5. DOI:10.1055/s-2000-8179.
40. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):469-80. DOI:10.1016/S1474-4422(10)70066-1.
41. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M., et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an Internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(5):1228-37. DOI:10.1016/S0735-1097(98)00423-9.
42. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M., et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(21):2805-16. DOI:10.1001/jama.290.21.2805.
43. Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines (2016). [cited by Jul 04, 2020]. Available from: <http://crrosminzdrav.ru/#/recomend/133> (In Russ.) [Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации (2016) [цитировано 04.07.2020]. Доступно на: <http://crrosminzdrav.ru/#/recomend/133>].
44. Thadani U. Management of Stable Angina - Current Guidelines: A Critical Appraisal. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(4):419-426. DOI:10.1007/s10557-016-6681-2.
45. Rousan T.A., Mathew S.T., Thadani U. Drug Therapy for Stable Angina Pectoris. *Drugs.* 2017;77(3):265-84. DOI:10.1007/s40265-017-0691-7.
46. Belsey J., Savelieva I., Mugelli A., Camm A.J. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(7):837-48. DOI:10.1177/2047487314533217.
47. Pharmacological group - Calcium channel blockers. Register of Medicines of Russia [cited by Jul 04, 2020]. Available from: [https://www.rlsnet.ru/fg\\_index\\_id\\_215.htm](https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_215.htm) (In Russ.) [Фармакологическая группа — Блокаторы кальциевых каналов. Регистр лекарственных средств России [цитировано 04.07.2020]. Доступно на: [https://www.rlsnet.ru/fg\\_index\\_id\\_215.htm](https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_215.htm)].
48. Ulbasheva E.A., Namitkov A.M., Kandinsky M.V., Kosmacheva E.D. Clinical patterns of vasospastic angina. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(4):121-7 (In Russ.) [Ульбашева Е.А., Намитков А.М., Кандинский М.В., Космачева Е.Д. Варианты клинического течения вазоспастической стенокардии. *Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний.* 2018;7(4):121-7]. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-121-127.
49. Metcalfe M.J., Chan-Wah-Hak N.S., Jennings K. The effects of treatment with felodipine as a single agent in coronary artery disease. *Br Heart J.* 1989;61(3):258-61. DOI:10.1136/hrt.61.3.258.
50. Sheridan J.V., Thomas P., Routledge P.A., Sheridan D.J. Effects of felodipine on haemodynamics and exercise capacity in patients with angina pectoris. *Br J Clin Pharmacol.* 1987;23(4):391-6. DOI:10.1111/j.1365-2125.1987.tb03067.x.
51. Emanuelsson H., Holmberg S. No adverse effects from high doses of felodipine to patients with coronary heart disease. *Clin Cardiol.* 1985;8(6):329-36. DOI:10.1002/clc.4960080605.
52. Dunselman P., Liem A.H., Verdel G., et al. Addition of felodipine to metoprolol vs replacement of metoprolol by felodipine in patients with angina pectoris despite adequate beta-blockade. Results of the Felodipine ER and Metoprolol CR in Angina (FEMINA) Study. Working Group on Cardiovascular Research, The Netherlands (WCN). *Eur Heart J.* 1997;18(11):1755-64. DOI:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015170.
53. Belsey J., Savelieva I., Mugelli A., Camm A.J. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(7):837-48. DOI:10.1177/2047487314533217.
54. Kotovskaya Yu.V., Bagmanova N.Kh., Milto A.S., et al. Efficiency and tolerance of antihypertensive therapy based on felodipine in patients with arterial hypertension in a hospital setting. *Kardiologia.* 2004;44(3):47-51 (In Russ.) [Котовская Ю.В., Багманова Н.Х., Мильто А.С. и др. Эффективность и переносимость антигипертензивной терапии, основанной на фелодипине, у больных артериальной гипертензией в условиях стационара. *Кардиология.* 2004;44(3):47-51].

*About the Authors:*

**Olga D. Ostroumova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

**Irina A. Alautdinova** – MD, PhD, Assistant, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Alexey I. Kochetkov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Svetlana N. Litvinova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

*Сведения об авторах*

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

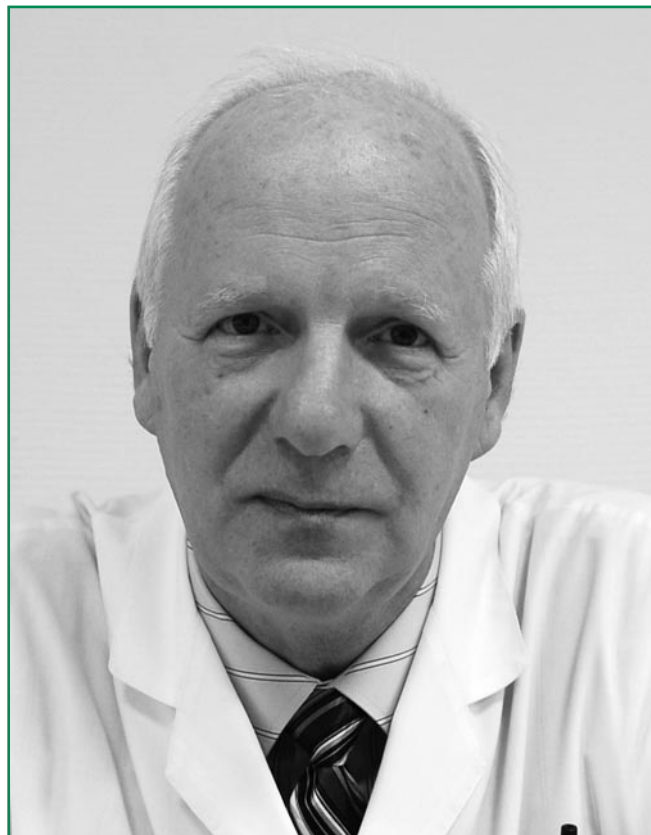
**Алаутдинова Ирина Анисимовна** – к.м.н., ассистент, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

**Кочетков Алексей Иванович** – к.м.н., доцент, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

**Литвинова Светлана Николаевна** – к.м.н., доцент, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

## К 70-летию профессора Андрея Аполлоновича Кириченко

*4 августа 2020 г. исполнилось 70 лет со дня рождения известного российского терапевта, доктора медицинских наук, Заслуженного работника высшей школы Российской Федерации, профессора Андрея Аполлоновича Кириченко.*



После окончания в 1973 г. Первого Московского медицинского института (ММИ) им. И.М. Сеченова А.А. Кириченко был направлен в Факультетскую терапевтическую клинику Первого ММИ для прохождения клинической ординатуры. По окончании ординатуры он начал работать врачом-терапевтом в отделении сосудистой и коронарной хирургии Всесоюзного НИИ клинической и экспериментальной хирургии МЗ РСФСР (в последующем – Всесоюзный научный центр хирургии [ВНЦХ] АМН СССР, ныне Российский научный центр хирургии [РНЦХ] им. академика Б.В. Петровского).

Работа на стыке двух специальностей оказалась очень интересной. Достижения активно развивавшейся сосудистой хирургии и терапии позволили существенно изменить течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. Практически все направления работы терапевта в хирургии являлись пионерскими: особенности течения хронических заболеваний, причины развития, особенности течения и терапии сердечной недостаточности у пациентов после реконструктивных операций на артериях, и множество других проблем, найти ответы на которые можно было, только опираясь на терапевтические знания и методы. В 1978 г. он защитил кандидатскую диссертацию «Диагностика и лечение осложнений после операции аорто-коронарного шунтирования и резекции

постинфарктной аневризмы сердца», продолжая работать в ВНЦХ в должности сначала младшего, а затем старшего научного сотрудника. Научные интересы Андрея Аполлоновича были направлены на изучение терапевтических и хирургических методов лечения ишемической болезни сердца. В 1986 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Сравнительная оценка эффективности хирургического и терапевтического методов лечения хронической ишемической болезни сердца» и получил ученое звание профессора.

С 1988 г. и по настоящее время профессиональная деятельность Андрея Аполлоновича тесно связана с Российской медицинской академией непрерывного профессионального образования (РМАНПО, ранее – Центральный институт усовершенствования врачей). В 1988 г. он был избран по конкурсу на должность профессора кафедры терапии, а в 1995 г. стал заведующим этой кафедрой. Заведующ кафедрой, А. А. Кириченко направлял усилия коллектива на повышение качества преподавания и учебно-методической работы, обеспечивая главную роль кафедры в системе последипломного образования терапевтов. Наряду с общим усовершенствованием терапевтов проводились тематические циклы по гипертонической болезни и вторичным артериальным гипертензиям, ишемической болезни сердца, ангиологии, нефрологии, забо-

леваниям соединительной ткани, воспалительным заболеваниями сердца и другие. Были разработаны специальные программы усовершенствования для главных специалистов Врачебно-санитарной службы Министерства путей сообщения (МПС) РФ (с 2003 г. Российские железные дороги, РЖД).

В течение многих лет А. А. Кириченко занимается изучением проблем кардиологии: артериальная гипертония, влияние заместительной гормональной терапии на состояние сердечно-сосудистой системы у женщин, дифференцированная терапия ишемической болезни сердца, хроническая ишемическая болезнь нижних конечностей, психосоматические расстройства, расстройства гемостаза и антитромботическая терапия, и это – далеко не весь перечень его научных интересов. Результаты научных исследований в различных областях медицины обобщены в различных диссертациях, монографиях, публикациях как в нашей стране, так и в зарубежной печати, он сам является автором 14 монографий и более 220 статей, опубликованных в различных журналах, в том числе, входящих в международные базы данных.

А.А. Кириченко принимает активное участие в организационной и общественной работе: он – председатель Диссертационного совета РМАНПО, в течение 35 лет являлся членом Фармакологического комитета МЗ СССР, затем МЗ РФ, с 1989 по 1991 гг. – Главный внештатный терапевт МЗ СССР, с 1996 по 2004 гг. – Главный внештатный терапевт Департамента здравоохранения МПС РФ (РЖД).

Совместно с сосудистым хирургом академиком А.В. Покровским Андрей Аполлонович участвовал в создании ангиологической секции Московского городского научного общества терапевтов (МГНОТ), и длительное время был ее сопредседателем.

Член редколлегии журналов «Ангиология и сосудистая хирургия», «Consilium medicum», «Постменопауза», «Поликлиника», член Европейского кардиологического общества и Ассоциации по сердечной недостаточности (Heart Failure Association), профессор А. А. Кириченко является экспертом в области здравоохранения при осуществлении государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности по терапии.

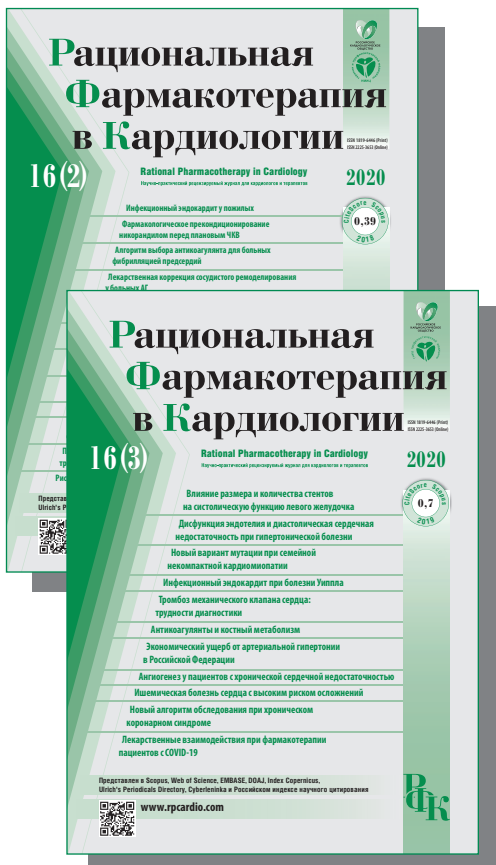
За свои многочисленные заслуги профессор А.А. Кириченко награжден грамотами Министерства здравоохранения РФ, Комитета Государственной Думы РФ по охране здоровья, медалью в честь 850-летия Москвы.

Коллеги и друзья сердечно поздравляют Андрея Аполлоновича с юбилеем и желают ему дальнейших творческих успехов.

*Редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» присоединяется к поздравлениям и желает Андрею Аполлоновичу крепкого здоровья и новых достижений в работе.*

Received/Поступила: 29.06.2020  
Accepted/Принята в печать: 30.06.2020





## Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал  
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»  
на первое полугодие 2021 г. вы можете не только с помощью:

- каталога «агентства Роспечать» (индекс 20168)
- объединенного каталога «Пресса России» (индекс 81306)
- интернет-каталога агентства «Книга-Сервис» (индекс 81306)
- каталогов стран СНГ (индекс 81306)

но и через издательство «Столичная издательская компания»

**Стоимость подписки на первое полугодие 2021 г.  
1200 руб.**

### ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ  
включена в подписную цену.

2021

### Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"  
(наименование получателя платежа)  
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ N7701 БАНКА ВТБ (ПАО)  
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810345250000745

БИК 044525745

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата \_\_\_\_\_ Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Плательщик (подпись) \_\_\_\_\_

Кассир

ООО "Столичная Издательская Компания"  
(наименование получателя платежа)  
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ N7701 БАНКА ВТБ (ПАО)  
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810345250000745

БИК 044525745

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата \_\_\_\_\_ Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Плательщик (подпись) \_\_\_\_\_

### Квитанция

Кассир



## ПОДПИСКА НА ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ 2021 г.

Уважаемые читатели!  
Вы можете оформить подписку на первое полугодие 2021 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, Стромынка, д. 19, корпус 2, этаж 1, помещение IVБ, комн. 30. ООО «Столичная Издательская Компания»;
  - по электронной почте (сканированные копии документов): [rpc@sticom.ru](mailto:rpc@sticom.ru)

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:  
Тел. (495) 585 4415  
E-mail: [rpc@sticom.ru](mailto: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) .....



Кontaktный телефон с кодом города .....

Вид подписки:  Индивидуальный  Для предприятий и организаций



## МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

# КОМПЛЕКСНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ


21–22 ИЮНЯ 2021 ГОДА | КЕМЕРОВО

КАРДИОЛОГИЯ | ПАТОФИЗИОЛОГИЯ |  
РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ |  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ |  
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ |  
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ | ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА |  
СЕСТРИНСКОЕ ДЕЛО

ЛЕКЦИИ | ПЛЕНАРНЫЕ ЗАСЕДАНИЯ | НАУЧНЫЕ СИМПОЗИУМЫ  
| СЕКЦИОННЫЕ ЗАСЕДАНИЯ |  
МОДЕРИРУЕМЫЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ ПОСТЕРНЫЕ СЕССИИ |  
КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ | **ПУБЛИКАЦИЯ ТЕЗИСОВ**

**Документация по данному учебному мероприятию будет представлена  
в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО**



 СОСНОВЫЙ БУЛЬВАР, 6 | КУЗБАССКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
КОНФЕРЕНЦ-ЗАЛ 18 КОРПУСА

**РЕГИСТРАЦИЯ И БОЛЕЕ ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ [events.kemcardio.ru/event/55](https://events.kemcardio.ru/event/55)**



# Экламиз

амлодипин + лизиноприл

**Комплексный подход  
для достижения цели**

Дозировки:

5 мг + 10 мг

10 мг + 20 мг



# ОДИССЕЯ СПАСЕНИЯ ЖИЗНЕЙ<sup>\*,#</sup>



## Пралуэнт – единственный ингибитор PCSK9, ассоциированный со снижением общей смертности у пациентов, перенёсших ОКС#

\* Более интенсивное снижение уровня ХС-ЛПНП ассоциировано со снижением общей смертности у пациентов с исходным уровнем ХС-ЛПНП  $\geq 2,6$  ммоль/л<sup>1</sup>

# В исследовании ODYSSEY OUTCOMES терапия алирокумабом была ассоциирована со снижением риска смерти от всех причин (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,73-0,98; p=0,0261 [не скорректировано для множественных сравнений]).<sup>2</sup>

ОКС - острый коронарный синдром; ХС-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности; ОР - отношение рисков; ДИ - доверительный интервал; PCSK9 - пропротеинная конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9).

1. Navarese E.P. et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis // *Jama.* - 2018. - Т. 319. - №15. - С. 1566-1579

2. Steg P. G. et al. Effect of alirocunab on mortality after acute coronary syndromes: an analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial // *Circulation.* - 2019. - Т. 140. - №. 2. - С. 103-112.

Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. СОСТАВ: алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. 1). Препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам для лечения первичной гиперхолестеринемии (несемейной гиперхолестеринемии и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемии, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего-ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП а) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1): в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально переносимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам, липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению; для уменьшения частоты проведения ЛПНП-афереза у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии. 2). Препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий посредством снижения ХС-ЛПНП как дополнение к коррекции других факторов риска: в комбинации с максимально переносимыми дозами статинов в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам, липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению; для уменьшения частоты проведения ЛПНП-афереза у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Начальная доза препарата Пралуэнт составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (> 60%), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. При необходимости дополнительного снижения концентрации ХС-ЛПНП у пациентов, которым препарат Пралуэнт назначался в дозе 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели, доза может быть скорректирована до максимальной дозы 150 мг 1 раз каждые 2 недели. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание; кожный зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеинной конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: С10АХ14. РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. SARU.ALI.20.02.0312.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

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



24

час

2 в 1

# Телмиста® АМ 24

амлодипин/телмисартан  
5/40 мг, 5/80 мг, 10/80 мг №28

## Стабильный контроль АД 24 часа!



**Надежное снижение АД 24 часа, включая опасные утренние часы<sup>1,3</sup>**



**Снижение\* рисков сердечно-сосудистых осложнений<sup>2</sup>**



**Новый\*\* союз двух молекул в одной таблетке для удобства терапии АГ<sup>3</sup>**

ТЕЛМИСАРТАН  АМЛОДИПИН



На правах рекламы.

\* обусловлено эффектами телмисартана по данным исследования ONTARGET  
\*\* В линейке препаратов под торговой маркой KRKA

Источники информации: 1. White WB, Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. Am J Hypertens 2004;17 (4): 347-53. 2. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or both in Patients at high risk for vascular events N Engl J Med 2008, 358:1547 – 1559. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Телмиста® АМ

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1. Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

# ПОДАРИТЕ ПАЦИЕНТАМ БУДУЩЕЕ



## ДИУВЕР – КЛАССИКА ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ<sup>3</sup>

- Диувер первый\*<sup>1</sup> и хорошо изученный торасемид в России<sup>2, 3</sup>
- Уменьшает фиброз в тканях сердца<sup>4</sup> и улучшает диастолическую функцию миокарда<sup>4</sup>
- Способствует снижению сердечно-сосудистой смертности на 60%<sup>5</sup>

\* Диувер был первым торасемидом, зарегистрированным в России в 2005 г.

1. Государственный реестр лекарственных средств. Том 1 (по состоянию на 1 января 2006 г.) КонсультантПлюс. 2. Инструкция по применению препарата Диувер. 3. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Профилактика, диагностика и лечение ХСН. ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018; 58 (S6). 4. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A, Sanchez E, Larman M, Diez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004 Jun 2; 43 (11): 2028-35. 5. Cosin J, Diez J, on behalf of the TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. European Journal of Heart Failure. 2002; 4 (4): 507-13. DOI:10.1016/S1388-9842(02)00122-8.

### Сокращенная информация по применению лекарственного препарата.

Регистрационный номер: ЛС-001027 от 31.08.2010. Торговое название: Диувер. Международное непатентованное название (МНН): торасемид. Активные вещества: торасемид – 5,00 мг, 10,00 мг. Лекарственная форма: таблетки. Показания к применению: отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, легких и почек; артериальная гипертензия. Способ применения и дозы: внутрь, один раз в день, после завтрака, запивая небольшим количеством воды. Отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, легких и почек: обычная терапевтическая доза составляет 5 мг внутрь один раз в день. При необходимости дозу следует постепенно увеличить до 20-40 мг один раз в день, в отдельных случаях – до 200 мг в день. Препарат назначают на длительный период или до момента исчезновения отеков. Артериальная гипертензия: начальная доза составляет 2,5 мг (1/2 таблетки по 5 мг) один раз в день. При необходимости доза может быть увеличена до 5 мг один раз в день. Пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется (Полную информацию см. в инструкции по применению). Противопоказания: повышенная чувствительность к торасемиду или к любому из компонентов препарата; у пациентов с аллергией на сульфонамиды; почечная недостаточность с анурией; печеночная кома и прекома; выраженная гипокалиемия; выраженная гипонатриемия; гиповолемия или дегидратация; резко выраженные нарушения оттока мочи любой этиологии; гликозидная интоксикация; острый гломерулонефрит; декомпенсированный аортальный и митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; повышение центрального венозного давления; гиперурикемия; возраст до 18 лет; период лактации; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (Полную информацию см. в инструкции по применению). Побочное действие: гипонатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия, гипомagnesемия, гипокальциемия, метаболический алкалоз, чрезмерное снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, коллапс, тахикардия, аритмии, снижение объема циркулирующей крови, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, преходящее повышение концентрации креатинина и мочевины в крови, повышение концентрации мочевой кислоты в крови, что может вызвать или усилить проявления подагры, снижение толерантности к глюкозе, олигурия, острая задержка мочи, интерстициальный нефрит, гематурия, снижение потенции, тошнота, рвота, диарея, внутрипеченочный холестаз, повышение активности «печеночных» ферментов, острый панкреатит, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая или гемолитическая анемия, нарушение слуха, обычно обратимое, и/или шум в ушах, особенно у пациентов с почечной недостаточностью или гипопротейнемией, парестезиикожный зуд, крапивница, другие виды сыпи или буллезное поражение кожи, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит, пурпура, лихорадка, васкулит, эозинофилия, фотосенсибилизация; тяжелые анафилактические или анафилактоидные реакции вплоть до шока, которые до настоящего времени были описаны лишь после внутривенного введения. (Полную информацию см. в инструкции по применению). Особые указания: применять строго по назначению врача. Пациенты с повышенной чувствительностью к сульфаниламидам и производным сульфонилмочевины могут иметь перекрестную чувствительность к препарату Диувер. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел. +7 (495) 644-22-34, факс +7 (495) 644-22-35. E-mail: info@teva.ru, www.teva.ru. Для информирования медицинских специалистов, не для демонстрации пациентам. DIUV-RU-00520-DOC-PHARM

# САМЫЕ ВАЖНЫЕ ГОДЫ

УЛУЧШАТЬ ПРОГНОЗ ЖИЗНИ ВОЗМОЖНО<sup>1,2</sup>



- ✓ УВЕРЕННЫЙ КОНТРОЛЬ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ<sup>1,3</sup>
- ✓ ЗАМЕДЛЯЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА<sup>1,4</sup>
- ✓ СНИЖАЕТ РИСК ИНФАРКТА И ИНСУЛЬТА<sup>1,2</sup>

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Розукард®.** Регистрационный номер: ЛП-001704, дата последнего изменения инструкции — 10.07.2017. **Международное непатентованное название:** розувастатин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** гиполипидемическое средство ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор. **Код АТХ:** С10AA07. **Показания к применению:** первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными; семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (2 мг/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **Противопоказания (для таблеток 10 и 20 мг):** повышенная чувствительность к розувастатину или другим компонентам препарата; заболевания печени в активной фазе или устойчивое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз неясного генеза, печеночная недостаточность (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в крови более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений; одновременный прием фибратов; совместное применение с ингибиторами ВИЧ-протеаз; женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методами контрацепции; беременность и период лактации; возраст до 18 лет. **Для таблеток 40 мг (дополнительно):** наличие следующих факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза: миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; гипотиреоз; почечная недостаточность средней степени тяжести (КК 30–60 мл/мин); чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; семейный анамнез мышечных заболеваний. **С осторожностью (для дозировок 10 и 20 мг):** при заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах; травмах; тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях; неконтролируемых судорогах; при легкой и средней степени почечной недостаточности; гипотиреозе; анамнезе мышечной токсичности; при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; наследственных мышечных заболеваний в анамнезе; возрасте старше 65 лет; состояниях, при которых отмечено повышение концентрации розувастатина в плазме крови; монголоидная раса; при одновременном назначении с фибратами; при чрезмерном употреблении алкоголя. **Для дозировки 40 мг:** при почечной недостаточности средней степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возрасте старше 65 лет; заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах; травмах; тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях; неконтролируемых судорогах. **Способ применения и дозы:** внутрь, проглатывать целиком, запивая водой, независимо от приема пищи. Дозу подбирают индивидуально. При необходимости приема препарата в дозе 5 мг следует разделить таблетку 10 мг на две части по риске. Рекомендуемая начальная доза – 5 или 10 мг 1 раз в сутки в зависимости от содержания ХС у пациента, риска развития сердечно-сосудистых осложнений и потенциального риска развития побочных эффектов. Через 4 недели доза препарата может быть увеличена. Титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском ССО, у которых при приеме дозы в 20 мг не был достигнут целевой уровень ХС и которые будут находиться под врачебным наблюдением. **Побочное действие** (см. полную инструкцию по применению; приведены частые, очень частые и способные причинить серьезный ущерб здоровью побочные эффекты): головная боль, головокружение, тошнота, запор, боль в животе, миалгия, рабдомиолиз, протенинурия, астенический синдром, ангионевротический отек, повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности печеночной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10, 20, 40 мг. **С подробной информацией ознакомиться с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.**

\*Долгосрочная программа «Пульс здоровья» для пациентов, получающих курс лечения препаратами Санофи.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Розукард®, ЛП-001704, 10.07.17. 2. Ridker P. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. // N Engl J Med. 2008; 359: 2195–2207. 3. Под «уверенным контролем» подразумевается достижение целевого уровня холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности [Jones P. et al. Am J Cardiol. 2003; 92: 152–160]. 4. METEOR Study Group. JAMA. 2007; 297: 1344–1353.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция),  
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru  
SARU.GRSVZ.19.08.1520(1) от 09.09.19

