

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

16(5)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2020



**Новые фармакогенетические маркеры
риска кровотечений при применении прямых
оральных антикоагулянтов**

**Приверженность к базисной фармакотерапии сердечной
недостаточности после реваскуляризации**

Фармакоэкономический анализ терапии статинами

**Полиморфизм RS2244613 гена CES1 и профиль безопасности
дабигатрана: мета-анализ**

**Больные с мозговым инсультом и инфарктом миокарда
в поликлинической практике**

COVID-19 пневмония у больных с хроническими миокардитами

**Ассоциация АД и ЧСС с сердечно-сосудистыми
осложнениями и смертностью**

**Приверженность к антигипертензивной терапии:
систематический обзор российских исследований**

**Риск смертности у российских мужчин со стенокардией
и/или с перемежающейся хромотой**

**Неиспользованные возможности антиишемической
терапии после инфаркта миокарда**

**Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия:
анти-«липотензивная» терапия**

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



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^{1,2}.

Сегодня наиболее эффективный подход, позволяющий взять под контроль ХСН, состоит в сочетании медицинского лечения и активного участия самого пациента в изменении своего образа жизни³.

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

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



Роксатенз-ИНДА

индапамид/периндоприл/розувастатин

ИНДА



Одним ударом –
по двум факторам риска¹



Лидирующие классы
препаратов в 1 таблетке²



Впервые в Европе и России!³

Первый полипилл такого состава в РФ и Европе³

Индапамид / Периндоприл / Розувастатин

-  1.25 мг/4 мг/10 мг
-  1.25 мг/4 мг/20 мг
-  2.5 мг/8 мг/10 мг
-  2.5 мг/8 мг/20 мг



1 ТАБЛЕТКА
В ДЕНЬ



УТРОМ
ДО ЗАВТРАКА



ПРИНИМАТЬ
ЕЖЕДНЕВНО



УДОБНЫЙ
БЛИСТЕР

Подробную информацию
Вы можете найти, отсканировав QR код.



Источники информации: 1. Инструкция по медицинскому применению по препарату Роксатенз-инда. 2. Индапамид, периндоприл и розувастатин являются лидирующими молекулами по объему продаж в рублях в своих соответствующих классах (по данным IQVIA на 02.2020). 3. Состав Роксатенз-инда - индапамид/периндоприл/розувастатин, в РФ – согласно данным сайта ГРЛС от 03.2020, в Европе – 1. Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 4 mg/1.25 mg/10 mg), film-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756812, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 4 mg/1.25 mg/20 mg), film-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756838, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/10 mg film-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756820, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/20 mg), film-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756846, Portugal.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

 KRKA

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

Rational Pharmacotherapy in Cardiology
Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов



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



- **6 выпусков в год**
- **Результаты оригинальных исследований, лекции, обзоры, анализ клинической практики**
- **Двойное слепое рецензирование**
- **Многоступенчатое редактирование**
- **Публикация лучших статей номера на русском и английском языках**
- **Включен в перечень ВАК**
- **Высокий импакт-фактор РИНЦ**
- **Все публикации в открытом доступе**

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



www.rpcardio.com

РФК

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, №5 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2020; v.16, N 5

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

Соучредители – ФГБУ «НМИЦ 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»

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет
рекламодатель

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
Cordonicus, 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 и на сайте Научной Электронной
Библиотеки www.elibrary.ru

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 332

Тел. +7 (499) 553-68-10. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 332. Moscow 101990

Ph. +7 (499) 553-68-10. E-mail: 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

URL: www.rpcardio.com

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

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка **Design, desktop publishing**

Меликан Т.Г.

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

NEICON (лаборатория Elpub)

На платформе PKP OJS Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 24 октября 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)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Дошчистин В. Л. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Лукьянов М. М. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Напалков Д. А. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Смирнова М.И. (Москва)

Ткачева О. Н. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Шостак Н. А. (Москва)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Gorbunov V.M (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Loukianov M. M. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Napalkov D.A. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Smirnova M.I. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджейрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Дзхусипов А. К. (Алматы, Казахстан)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Коваленко В.Н. (Киев, Украина)

Конради А.О. (Санкт-Петербург, Россия)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Латфуллин И.А. (Казань, Россия)

Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)

Матюшин Г.В., (Красноярск, Россия)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Никитин Ю.П., (Новосибирск, Россия)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Перова Н.В. (Москва, Россия)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Фишман Б.Б. (Великий Новгород, Россия)

Цинамдзгвршвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Zakirova A. N. (Ufa, Russia)

Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)

Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)

Konradi A. O. (St-Petersburg, Russia)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Latfullin I. A. (Kazan, Russia)

Lopatin Yu. M. (Volgograd, Russia)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk, Russia)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk, Russia)

Oleynikov V. E. (Penza, Russia)

Perova N. V. (Moscow)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod, Russia)

Tsinamdzgvrishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

Shalaev S. V. (Tyumen, Russia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Новые фармакогенетические маркеры риска кровотечений на фоне применения прямых оральных антикоагулянтов
Мирзаев К.Б., Иващенко Д.В., Володин И.В., Гришина Е.А., Акмалова К.А., Качанова А.А., Скрипка А.И., Миннигулов Р.М., Морозова Т.Е., Батурина О.А., Леванов А.Н., Шелехова Т.В., Калинин А.И., Напалков Д.А., Соколова А.А., Андреев Д.А., Сычев И.Н., Бочков П.О., Сычев Д.А.670

Роль приверженности к базисной фармакотерапии сердечной недостаточности для предупреждения поздних неблагоприятных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка после хирургической реваскуляризации миокарда
Епанчинцева О.А., Михалев К.А., Шклянка И.В., Жаринов О.И., Тодуров Б.М.678

Динамика антитромботической терапии фибрилляции предсердий в стационаре в 2011-2012 гг и 2016-2017 гг (фармакоэпидемиологический анализ)
Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В., Агапов В.В.686

Фармакоэкономический анализ терапии воспроизведенными препаратами статинов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (по данным исследования ПРИОРИТЕТ)
Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П.693

Влияние носительства минорной аллели rs2244613 гена CES1 на профиль безопасности дабигатрана этексилата: мета-анализ
Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Бочков П.О., Сычев И.Н., Сычев Д.А.699

Приверженность врачей рекомендациям по применению пероральных антикоагулянтов
Перепах Н.Б., Михайлова И.Е., Трегулов А.В.706

Сравнительная характеристика больных с перенесенными мозговым инсультом и инфарктом миокарда в поликлинической практике: сочетанные заболевания, факторы риска, медикаментозное лечение и исходы
Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Окшина Е.Ю., Драпкина О.М.713

Влияние амиодарона, соталола и бисопролола на вариабельность сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий
Попова Е.П., Пузин С.С., Богова О.Т., Пузин С.Н., Сычев Д.А., Фисенко В.П.721

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

COVID-19 пневмония у больных с хроническими миокардитами (HBV-ассоциированным с инфаркто-подобным дебютом): особенности течения заболеваний, роль базисной терапии (Часть II)
Благова О.В., Вариончик Н.В., Берая М.М., Зайденов В.А., Коган Е.А., Саркисова Н.Д., Недоступ А.В.730

Клинический случай осложненной тромбофилии у пациента с язвенным колитом
Болдуева С.А., Ярмош И.В., Долинова А.Н., Калоева З.Г., Серкова М.Ю., Аврамова В.М.737

Тромболитическая терапия у нормотензивных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (по данным ретроспективного исследования)
Черепанова Н.А., Муллоа И.С., Киселев А.Р., Павлова Т.В., Хохлунов С.М., Дупляков Д.В.742

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Актуальные вопросы оценки и коррекции риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях
Сумин А.Н.749

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

New Pharmacogenetic Markers to Predict the Risk of Bleeding During Taking of Direct Oral Anticoagulants
Mirzaev K.B., Ivashchenko D.V., Volodin I.V., Grishina E.A., Akmalova K.A., Kachanova A.A., Skripka A.I., Minnigulov R.M., Morozova T.E., Baturina O.A., Levanov A.N., Shelekhova T.V., Kalinkin A.I., Napalkov D.A., Sokolova A.A., Andreev D.A., Sychev I.N., Bochkov P.O., Sychev D.A.670

The Role of Adherence to Basic Pharmacotherapy of Heart Failure for Prevention of Late Adverse Events in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction After Surgical Revascularization of Myocardium
Yepanchintseva O.A., Mikhalev K.A., Shklyanka I.V., Zharinov O.I., Todurov B.M.678

Changes in Anti-thrombotic Therapy of Atrial Fibrillation in the Hospital in 2011-2012 and 2016-2017 (Pharmacoepidemiological Analysis)
Reshetko O.V., Sokolov A.V., Furman N.V., Agapov V.V.686

Pharmacoeconomic Analysis of Therapy with Generic Statin Drugs in Patients with High and Very High Cardiovascular Risk (According to the Study PRIORITY)
Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P.693

The CES1 Gene rs2244613 Minor Allele Impact on the Safety Profile of Dabigatran Etexilate: Meta-Analysis
Abdullaev S.P., Mirzaev K.B., Bochkov P.O., Sychev I.N., Sychev D.A.699

Doctors' Adherence to the Guidelines on the Oral Anticoagulants Usage
Perepach N.B., Mikhailova I.E., Tregubov A.V.706

Comparative Characteristics of Patients with Cerebral Stroke and Myocardial Infarction in Outpatient Practice: Structure of Comorbidity, Risk Factors, Drug Treatment and Outcomes
Vorobyev A.N., Pereverzeva K.G., Loukianov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Y., Okshina E.Y., Drapkina O.M.713

Effect of Amiodarone, Sotalol and Bisoprolol on Heart Rate Variability in Patients with Atrial Fibrillation
Popova E.P., Puzin S.S., Bogova O.T., Puzin S.N., Sychev D.A., Fisenko V.P.721

NOTES FROM PRACTICE

COVID-19 Pneumonia in Patients with Chronic Myocarditis (HBV-Associated with Infarct-Like Debut): Specifics of the Diseases Course, the Role of the Basic Therapy (Part II)
Blagova O.V., Varionchik N.V., Beraia M.M., Zaidenov V.A., Kogan E.A., Sarkisova N.D., Nedostup A.V.730

Clinical Case of Complicated Thrombophilia in a Patient with Ulcerative Colitis
Boldueva S.A., Yarmosh I.V., Dolinova A.N., Kaloeva Z.G., Serkova M.J., Avramova V.M.737

Thrombolytic Therapy in Normotensive Patients with Pulmonary Embolism (Data from the Retrospective Study)
Cherepanova N.A., Mullova I.S., Kiselev A.R., Pavlova T.V., Khokhlunov S.M., Duplyakov D.V.742

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Actual Issues of the Cardiac Complications Risk Assessment and Correction in Non-Cardiac Surgery
Sumin A.N.749



А что для Вас значит надежно и бережно заботиться о близких?

- Даже у пожилых пациентов с ФП Ксарелто® снижал риск инсульта и жизнеугрожающих кровотечений в сравнении с варфарином^{1,*}
- Ксарелто® способствовал лучшему сохранению функции почек у пациентов с ФП в сравнении с варфарином^{2,**}
- У пожилых пациентов с ФП Ксарелто® снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС^{3,#}

ЕЩЁ 1357
ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке, клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; 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; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у 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); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **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 язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах 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 норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), 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 кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может

приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности 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 вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, снижение зрения в глазах (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровянистость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор⁴, диарея, рвота⁴, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экзима, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁴, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁴), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины⁴), лихорадка⁴, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), гематома.

⁴ Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

⁵ Наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 28.08.2019. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. 2. Yao X., Tang N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(21): 2621–32. 3. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592.

ФП – фибрилляция предсердий; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром.

* Результаты представлены для общей популяции исследования ROCKET AF, средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЗ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. ** В отношении исходов: снижение рСКФ на ≥30%, удвоение суточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. ⁴ По данным крупного мета-анализа РКИ у пациентов с различными показаниями к применению ОАК терапия ривароксабаном была связана со снижением рисков развития ИМ/ОКС в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, ацетилсалициловая кислота, плацебо).

Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.



Merck



Конкор® AM

тройной механизм действия¹:
↓ тонуса симпатической НС
↑ периферической вазодилатации
↓ синтеза ренина (воздействие на РААС)

Гибкая линейка¹
дозировок Конкор® AM

Фиксированная комбинация¹
оригинального бисопролола и амлодипина



РАЗМЕЩЕНИЕ НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® AM ЛП-001137.

Конкор® AM (бисопролол+амлодипин). Регистрационное удостоверение: ЛП-001137. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гипотензивное средство комбинированное (бета1-адреноблокатор селективный + блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК)). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки 5 мг + 5 мг, таблетки 5 мг + 10 мг, таблетки 10 мг + 5 мг, таблетки 10 мг + 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия; замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах. **Противопоказания:** по амлодипину: тяжелая артериальная гипотензия; шок (в т.ч. кардиогенный); нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; обструкция выходного отдела левого желудочка (например, клинически значимый аортальный стеноз). По бисопрололу: острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора; синдром слабости синусового узла (СССУ); синоатриальная блокада, выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 ударов/мин), симптоматическая артериальная гипотензия, тяжелые формы бронхиальной астмы, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно; феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; По комбинации амлодипин / бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь. Принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Продолжительность лечения. Долговременная терапия. Рекомендуется постепенное снижение дозы. Нарушение функции печени. У пациентов с нарушением функции печени выведение амлодипина может быть замедлено. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Нарушение функции почек. Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция режима дозирования, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится с помощью диализа. Пациентам, подвергающимся диализу, следует назначать амлодипин с особой осторожностью. Для пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Пожилые пациенты. Пожилым пациентам могут назначаться обычные дозы препарата. Осторожность требуется только при увеличении дозы. Дети. Препарат не рекомендован к применению у детей в возрасте до 18 лет в виду отсутствия данных по эффективности и безопасности. Рекомендуемая суточная доза - 1 таблетка определенной дозировки в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** По амлодипину: нарушения со стороны нервной системы - часто: сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения); нарушения со стороны органа зрения - часто: нарушение зрения (в т.ч. диплопия); нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта - часто: тошнота, боль в животе, диспепсия, изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея); нарушения со стороны сердца - часто: ощущение сердцебиения; нарушения со стороны сосудов - часто: «приливы»; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения - часто: одышка, общие расстройства и нарушения в месте введения - очень часто: периферические отеки; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани - часто: отеки лодыжек, судороги мышц. По бисопрололу: нарушения со стороны нервной системы - часто: головная боль; головокружение; нарушения со стороны сосудов - часто: ощущение похолодания или онемения в конечностях; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта - часто: тошнота, рвота, диарея, запор, общие расстройства и нарушения в месте введения - часто: повышенная утомляемость. Особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® AM резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. По амлодипину: В период приема препарата необходимо контролировать массу тела и потребление натрия, назначение соответствующей диеты. У пациентов с сердечной недостаточностью III-IV стадии по классификации NYHA неиммунного генеза амлодипин повышает риск возникновения отека легких, что не связано с усугублением симптомов течения ХСН. У пациентов с сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев у этих пациентов. У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и показатели AUC могут быть увеличены, рекомендуется по дозированию препарата не установлены. Поэтому применение амлодипина следует начинать с нижней границы диапазона терапевтических доз, и соблюдать осторожность, как в начале лечения, так и при повышении дозы. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени может возникнуть необходимость в постепенном подборе дозы и тщательном мониторинге состояния пациента. Пациентам с почечной недостаточностью амлодипин назначают в обычных дозах, так как изменения его концентрации в плазме не коррелируют со степенью почечной недостаточности, и амлодипин не диализируется. У пациентов пожилого возраста может увеличиваться T1/2 и снижаться клиренс амлодипина. По бисопрололу: Внезапная отмена бисопролола может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертензией или стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью. У пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады альфа-адренорецепторов (на фоне применения а-адреноблокаторов). Пациенты с псориазом или псориазом в анамнезе бисопролол должен назначаться только после тщательной оценки ожидаемой пользы и риска. У пациентов, подвергающихся общей анестезии, блокада бета1-адренорецепторов снижает частоту возникновения аритмий и ишемии миокарда во время проведения анестезии и интубации, а также в послеоперационный период. Рекомендуется сохранять блокаду бета1-адренорецепторов периоперационно. Перед проведением общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о приеме пациентом бета-адреноблокаторов из-за риска взаимодействия с другими препаратами, что может привести к брадикардии, подавлению рефлекторной тахикардии и снижению рефлекса для компенсации потери крови. Если необходимо отменить бета1-адреноблокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно и завершено примерно за 48 часов до анестезии. При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно увеличение сопротивления дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета2-адреномиметиков. У пациентов с ХОБЛ применение бисопролола следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациентам тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышки, непереносимости физических нагрузок, кашля). **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** Хранить при температуре не выше 30 °C. Хранить препарат в недоступном для детей месте! **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуевская д. 35, Тел.: +7 495 937 33 04, факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 2019-12-17. Соответствует CCDS Bisoprolol+Amlodipine v. 8.0.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Ассоциации артериального давления и частоты сердечных сокращений и их вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин в российской популяции 25-64 лет

Шальнова С.А., Куценко В.А., Капустина А.В., Яровая Е.Б.,
Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Максимов С.А.,
Муромцева Г.А., Кулакова Н.В., Калачикова О.Н., Черных Т.М.,
Белова О.А., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В., Гринштейн Ю.И.,
Либис Р.А., Дупляков Д.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А.,
Серебрякова В.Н., Ефанов А.Ю., Конради А.О.,
Бойцов С.А., Драпкина О.М.759

Приверженность к антигипертензивной терапии: систематический обзор российских проспективных исследований с 2000 по 2019 год
Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Ким И.В., Концевая А.В.,
Драпкина О.М.770

Ведение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике Республики Карелия по данным 10-летнего регистра
Скопец И.С., Везикова Н.Н., Малафеев А.В., Малыгин А.Н.,
Литвинова В.А.780

Одинаков ли риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин у российских мужчин со стенокардией и/или с перемежающейся хромотой? Данные популяционного проспективного исследования
Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Макарова Ю.К., Куценко В.А.,
Капустина А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Муромцева Г.А.787

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Неиспользованные возможности антиишемической терапии после острого инфаркта миокарда: данные регистра ПРОФИЛЬ-ИМ
Калайджян Е.П., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П.,
Сичинава Д.П., Драпкина О.М.798

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Фибрилляция предсердий: связь с физической активностью и эффекты кардиореабилитации
Бубнова М.Г., Аронов Д.М.804

Клинико-фармакологические подходы к назначению антигипертензивных препаратов центрального действия при неконтролируемой артериальной гипертензии
Стрыгин А.В., Толкачев Б.Е., Стрыгина А.О., Доценко А.М.815

Гемодинамические варианты тяжелого аортального стеноза
Комлев А.Е., Саидова М.А., Имаев Т.Э., Шитов В.Н.,
Акчурин Р.С.822

Возможные подходы к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний
Ларина В.Н., Мкртычев Д.С., Кузнецова В.А., Тяжелников А.А.831

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия: время анти-«липотензивной» терапии?
Кобалава Ж.Д., Кохан Е.В.842

Фармакокинетика и фармакогенетика апиксабана
Савинова А.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А.,
Бочанова Е.Н., Насырова Р.Ф.852

НЕКРОЛОГ

Оганов Рафаэль Гегамович, 09.12.1937-24.09.2020861

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

Associations of Blood Pressure and Heart Rate and their Contribution to the Development of Cardiovascular Complications and All-Cause Mortality in the Russian Population of 25-64 Years
Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Yarovaya E.B.,
Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Maksimov S.A.,
Muromtseva G.A., Kulakova N.V., Kalachikova O.N., Chernykh T.M.,
Belova O.A., Artamonova G.V., Indukaeva E.V., Grinshtein Yu.I.,
Libis R.A., Duplyakov D.V., Rotar O.P., Trubacheva I.A.,
Serebryakova V.N., Efanov A.Yu., Konradi A.O.,
Boytsov S.A., Drapkina O.M.759

Adherence to Antihypertensive Therapy: A Systematic Review of Russian Prospective Studies from 2000 to 2019
Bochkareva E.V., Butina E.K., Kim I.V., Kontsevaya A.V.,
Drapkina O.M.770

Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome with ST Segment Elevation in Clinical Practice of the Republic of Karelia: the Results of 10-year Register
Skopets I.S., Vezikova N.N., Malafeev A.V., Malygin A.N.,
Litvinova V.A.780

Are Russian Men with Intermittent Claudication and/or Angina Pectoris Have the Same Cardiovascular and All-Cause Mortality Risks? The Data of the Prospective Population-Based Study
Shalnova S.A., Yarovaya E.B., Makarova Y.K., Kutsenko V.A.,
Kapustina A.V., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Muromtseva G.A.787

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Untapped Possibilities of Antiischemic Therapy after Acute Myocardial Infarction: Data from the PROFILE-IM Register
Kalaydzhyan E.P., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P.,
Sichinava D.P., Drapkina O.M.798

POINT OF VIEW

Atrial Fibrillation: the Association with Physical Activity and the Effects of Cardiac Rehabilitation
Bubnova M.G., Aronov D.M.804

Clinical and Pharmacological Approaches to the Prescription of Centrally Acting Antihypertensive Drugs for Uncontrolled Arterial Hypertension
Strygin A.V., Tolkahev B.E., Strygina A.O., Dotsenko A.M.815

Haemodynamic Patterns of Severe Aortic Stenosis
Komlev A.E., Saidova M.A., Imaev T.E., Shitov V.N.,
Akchurin R.S.822

Possible Approaches to Primary Prevention of Cardiovascular Diseases
Larina V.N., Mkrtychev D.S., Kuznetsova V.A., Tyazhelnikov A.A.831

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Hypertension and Hypercholesterolemia: is it Time for Anti-«Lipotentive» Therapy?
Kobalava Z.D., Kokhan E.V.842

Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Apixaban
Savinova A.V., Petrova M.M., Shnyder N.A.,
Bochanova E.N., Nasyrova R.F.852

OBITUARY

Rafael G. Oganov, 09.12.1937-24.09.2020861

Новые фармакогенетические маркеры риска кровотечений на фоне применения прямых оральных антикоагулянтов

Карин Бадавиевич Мирзаев^{1*}, Дмитрий Владимирович Иващенко¹,
Илья Владимирович Володин^{1,2}, Елена Анатольевна Гришина¹,
Кристина Анатольевна Акмалова¹, Анастасия Алексеевна Качанова¹,
Алена Игоревна Скрипка³, Радик Мисхатович Миннигулов³,
Татьяна Евгеньевна Морозова³, Ольга Александровна Батурина³,
Александр Николаевич Леванов⁴, Татьяна Владимировна Шелехова⁴,
Алексей Игоревич Калинин², Дмитрий Александрович Напалков³,
Анастасия Андреевна Соколова³, Денис Анатольевич Андреев³,
Игорь Николаевич Сычев¹, Павел Олегович Бочков¹, Дмитрий Алексеевич Сычев¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1

² Медико-Генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова
Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1

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

⁴ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Цель. Проведение поиска новых фармакогенетических биомаркеров риска кровотечений на фоне применения ривароксана и дабигатрана у пациентов различных нозологических групп: фибрилляция предсердий, эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей.

Материал и методы. В исследование было включено 29 пациентов (17 пациентов получали дабигатран и 12 – ривароксан) из реальной клинической практики, имеющих геморрагические осложнения на фоне применения различных прямых оральных антикоагулянтов. С целью поиска новых фармакогенетических биомаркеров риска кровотечений были использованы методы секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) по отобранным генам-кандидатам.

Результаты. В группе пациентов с кровотечениями, получавших дабигатран, статистически значимое отклонение от популяционных значений показали 13 вариантов нуклеотидной последовательности: 11 по гену *CES1*, и 2 по гену *ABCB1*. В группе ривароксана, значимые отклонения показали 7 вариантов нуклеотидной последовательности: 4 в гене *ABCG2*, 2 в гене *CYP3A4* и 1 в гене *ABCB1*.

Заключение. Выявленные в настоящем исследовании полиморфные варианты генов-кандидатов *ABCB1*, *ABCG2*, *CES1*, *CYP3A4*, ассоциированные с риском кровотечений на фоне приема ривароксана и дабигатрана, вносят важный вклад в изучение фармакогенетики прямых оральных антикоагулянтов и требуют дополнительной оценки клинической значимости в более крупных исследованиях.

Ключевые слова: дабигатран, ривароксан, фармакогенетика, прямые оральные антикоагулянты, секвенирование, персонализированная медицина.

Для цитирования: Мирзаев К.Б., Иващенко Д.В., Володин И.В., Гришина Е.А., Акмалова К.А., Качанова А.А., Скрипка А.И., Миннигулов Р.М., Морозова Т.Е., Батурина О.А., Леванов А.Н., Шелехова Т.В., Калинин А.И., Напалков Д.А., Соколова А.А., Андреев Д.А., Сычев И.Н., Бочков П.О., Сычев Д.А. Новые фармакогенетические маркеры риска кровотечений на фоне применения прямых оральных антикоагулянтов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):670-677. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-05

New Pharmacogenetic Markers to Predict the Risk of Bleeding During Taking of Direct Oral Anticoagulants

Karin B. Mirzaev^{1*}, Dmitriy V. Ivashchenko¹, Ilya V. Volodin^{1,2}, Elena A. Grishina¹, Kristina A. Akmalova¹, Anastasia A. Kachanova¹, Alena I. Skripka³, Radik M. Minnigulov³, Tatiana E. Morozova³, Olga A. Baturina³, Alexander N. Levanov⁴, Tatiana V. Shelekhova⁴, Alexey I. Kalinkin², Dmitriy A. Napalkov³, Anastasia A. Sokolova³, Denis A. Andreev³, Igor N. Sychev¹, Pavel O. Bochkov¹, Dmitriy A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1-1, Moscow, 125993 Russia

² Research Centre for Medical Genetics. Moskvorechiye ul. 1, Moscow, 115522 Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubezkaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

⁴ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachya ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Aim. To search for new pharmacogenetic biomarkers of bleeding risk in patients taking rivaroxaban and dabigatran for different indications: atrial fibrillation, endoprosthesis of large joints of lower limbs.

Material and methods. The study enrolled 29 patients (17 patients received dabigatran and 12 – rivaroxaban), who had hemorrhagic complications during taking direct oral anticoagulants. To find new pharmacogenetic biomarkers of bleeding risk, a next generation sequencing (NGS) was performed for selected candidate genes.

Results. Among the patients with bleeding who received dabigatran, 13 variants of the nucleotide sequence showed statistically significant deviation from the population values: 11 in the *CES1* gene and 2 in the *ABCB1* gene. Among the patients with bleeding who received rivaroxaban, 7 variants

of nucleotide sequence showed significant deviation: 4 in the *ABCG2* gene, 2 in the *CYP3A4* gene, and 1 in the *ABCB1* gene.

Conclusion. The identified in this study polymorphisms of candidate genes *ABCB1*, *ABCG2*, *CES1*, *CYP3A4* were associated with the risk of bleeding in patients taking rivaroxaban and dabigatran. It makes an important contribution to the pharmacogenetics of direct oral anticoagulants and require additional assessment of clinical significance in further studies.

Keywords: dabigatran, rivaroxaban, pharmacogenetics, direct oral anticoagulants, sequencing, personalized medicine.

The full English version of the article is available on the journal website: www.rpcardio.com

For citation: Mirzaev K.B., Ivashchenko D.V., Volodin I.V., Grishina E.A., Akmalova K.A., Kachanova A.A., Skripka A.I., Minnigulov R.M., Morozova T.E., Baturina O.A., Levanov A.N., Shelekhova T.V., Kalinkin A.I., Napalkov D.A., Sokolova A.A., Andreev D.A., Sychev I.N., Bochkov P.O., Sychev D.A. New Pharmacogenetic Markers to Predict the Risk of Bleeding During Taking of Direct Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):670-677. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-05

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): karin05doc@yandex.ru

Received/Поступила: 31.07.2020

Accepted/Принята в печать: 12.08.2020

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК: дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) в настоящее время широко применяются для профилактики системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), для профилактики тромбоэмболических осложнений после эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава, а также лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Так, в США с 2011 по 2014 гг. назначение ривароксабана выросло с 0,13% до 13,87%, а дабигатрана – с 1,3% до 7,6% [1]. Доля ПОАК среди пероральных антикоагулянтов в 2017-2018 гг. составила 56,5% в Великобритании и 31% – в США [2,3]. В том же 2018 г. ривароксабан и апиксабан вошли в топ-10 самых продаваемых лекарственных средств в США: 10 и 2 место, соответственно [4].

Рост потребления ПОАК, имеющих ряд преимуществ по сравнению с варфарином (более быстрое начало действия, отсутствие необходимости рутинного контроля фармакодинамического ответа, предсказуемая фармакокинетика, фиксированные дозы и др.), ассоциирован с неизбежным ростом наиболее частого неблагоприятного побочного эффекта при применении данных препаратов – кровотечений, в том числе, требующих неотложной медицинской помощи [5]. Например, в Великобритании на каждые 10% роста назначения ПОАК врачами общей практики относительно остальных антикоагулянтов наблюдалось увеличение числа геморрагических осложнений на 0,9% [5]. При этом с началом применения ПОАК в этой стране с 2011 по 2016 гг. наблюдалось 4929 дополнительных случаев экстренной госпитализации по поводу геморрагических осложнений при антикоагулянтной терапии [5].

В вариabельность фармакологического ответа на ПОАК вносят вклад различные клиническо-демографические (возраст, нарушение функции почек, расо-

вая и этническая принадлежность, пол, курение, межлекарственные взаимодействия, диета и др.) и генетические факторы (полиморфизм генов, кодирующих изоферменты цитохрома Р-450 и транспортеры лекарственных средств и др.). При этом, несмотря на стремительный рост назначения ПОАК и увеличение геморрагических осложнений на фоне терапии, особенности фармакогенетики ПОАК остаются недостаточно изученными [6]. На сегодняшний день имеется ограниченное количество фармакогенетических исследований связи полиморфизма генов системы транспорта и метаболизма лекарственных средств (ADME) с ответом на ПОАК: выявлены единичные одонуклеотидные полиморфизмы генов *CES1* и *ABCB1*, влияющие на фармакокинетические параметры и клинические исходы на фоне дабигатрана, и одонуклеотидные полиморфизмы гена *ABCB1*, влияющие на фармакокинетические параметры ривароксабана и апиксабана [7]. В то же время отмечается существенная нехватка исследований по поиску новых генетических биомаркеров путем секвенирования генома (экзомное, полногеномное) или отдельных генов-кандидатов у пациентов с неудовлетворительным ответом и геморрагическими осложнениями на фоне ПОАК.

Целью настоящего исследования являлось проведение поиска новых фармакогенетических биомаркеров риска кровотечений на фоне применения ривароксабана и дабигатрана у пациентов различных нозологических групп: ФП, эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей.

Материал и методы

От всех участников исследования получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Пациенты

В исследование было включено 29 пациентов (17 пациентов получали дабигатран и 12 – ривароксабан) из реальной клинической практики с геморрагическими осложнениями, относящимися к 2-3 типу кровотечений по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium). Набор участников исследования осуществлялся на клинических базах двух учреждений: Сеченовский Университет и Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. Количество пациентов мужского пола составило 35,2% в группе дабигатрана и 75% – в группе ривароксабана. Медиана возраста составила 72,5 [45;86] 71 [40;87] лет в исследуемых группах дабигатрана и ривароксабана, соответственно. Характеристика особенностей демографических, клинических и лабораторных признаков представлена в табл. 1.

Table 1. Characteristics of the study participants

Таблица 1. Характеристика исследуемой популяции

Признак	Дабигатран (n=17)	Ривароксабан (n=12)
Мужчины, n (%)	6 (35,2)	9 (75)
Возраст, лет	72,5 [45;86]	71 [40;87]
Концентрация ПОАК, нг/мл	144,25 [36;800]	60,1 [24;243]
CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы	4 [3;7]	4,5 [3;8]
HAS-BLED, баллы	1 [0;2]	3 [1;6]
Гемоглобин, г/л	137 [99;167]	125,5 [73;161]
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	184 [116;246]	Нет данных
Тромбоцитопения, n (%)	2 (11,7)	0 (0,0)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	53,5 [31;101]	50,5 [16;90]
Доза ПОАК, мг/сут	110 [110;220]	15 [10;15]
Фибрилляция предсердий, n (%)	12 (70,6)	10 (83,3)
Эндопротезирование суставов нижних конечностей (гонартроз, коксартроз), n (%)	5 (29,4)	2 (16,7)
Данные указаны в виде Ме [25%;75%], если не указано иное		
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, СКФ – скорость клубочковой фильтрации		

Обоснование выбора генов-кандидатов для секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS)

Исходная выборка пациентов была подразделена на две группы: а) пациенты, получавшие дабигатран (n=17); б) пациенты, получавшие ривароксабан (n=12). В каждой группе был проведен поиск потенциально значимых вариантов в таргетных для препаратов генах. По данным проведенного поиска литературы на специализированном ресурсе PharmGKB [8] и известным фармакокинетическим особенностям из-

учаемых ПОАК из официальной инструкции [9] для поиска новых фармакогенетических маркеров были отобраны: гены *ABCB1* и *CES1* для дабигатрана, *ABCB1*, *ABCG2* и *CYP3A4* – для ривароксабана. Ген *ABCB1* кодирует Р-гликопротеин или белок множественной лекарственной устойчивости, субстратом которого является как ривароксабан, так и дабигатран [10]. На фармакокинетику ривароксабана также может оказывать влияние другой транспортер – *ABCG2*, который кодирует белок резистентности к терапии рака молочной железы (BCRP) [10]. Ген *CES1* кодирует карбоксилэстеразу-1, участвующую в метаболизме дабигатрана с образованием дабигатрана этаксилата. И, наконец, ген *CYP3A4* кодирует изофермент системы цитохрома Р-450 – *CYP3A4*, субстратом которого является ривароксабан [10].

Выделение ДНК. ДНК выделяли из образцов цельной периферической венозной крови пациентов методом селективной преципитации с использованием высоких концентраций солей («высаливание»).

Секвенирование. Скрининг мутаций у пациентов проводился методом высокопроизводительного полупроводникового параллельного секвенирования ДНК с использованием прибора Ion S5 (Thermo Fisher). В процессе пробоподготовки использовали стандартный протокол приготовления библиотек AmpliSeq (ThermoFisher) с помощью набора реагентов Ion AmpliSeq Library Kit 2.0 и пользовательской панели праймеров, включающей в себя экзоны и прилегающие к ним интронные участки генов *ABCB1*, *ABCG2*, *CES1*, *CYP3A4*, а также их 5'- и 3'-некодирующие участки.

Анализ результатов секвенирования был проведен с использованием следующего программного обеспечения:

1) Torrent Suite, в составе (1.1. Base Caller для первичного базового анализа результатов секвенирования; 1.2. TMAP (Torrent Mapping Alignment Program) для выравнивания последовательностей прочтений относительно референсного генома (в качестве которого был использована 37 сборка NCBI 37/hg19); 1.3. Variation Caller для идентификации генетических вариантов);

2) ANNOVAR (аннотация функционального значения генетических вариаций, фильтрация известных полиморфизмов с использованием базы данных gnomAD);

3) IGV (Integrative Genomic Viewer) для экспертной фильтрации артефактов секвенирования и результатов выравнивания последовательностей, мутации в которых выявлены автоматическими средствами анализа.

Для определения потенциально значимых вариантов для каждого найденного варианта встречаемость в исследуемой группе сравнивалась со встречаемостью в выборке 15708 полных геномов здоровых людей,

отсеквенированных методом NGS, из базы данных GnomAD [11]. Значение p -value было рассчитано с использованием χ -квадрат с поправкой на непрерывность (программа Statistica), в качестве поправки на множественность тестирования использовалась поправка FDR.

Измерение концентраций ривароксабана и дабигатрана в плазме

Определение концентрации ривароксабана и дабигатрана в крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием. Пробы анализировали на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (в составе четырехканальный насос, дегазатор подвижной фазы, термостат хроматографических колонок). В работе использовалась колонка Agilent Extend-C18 (длина – 100 мм; внутренний диаметр – 2,1 мм; зернение – 3,5 мкм). Разделение проводили при температуре колонки 40°C. Подвижная фаза: раствор «А» (50 мл 0,1 М раствора ацетата аммония и 5 мл муравьиной кислоты разбавляли деионизованной водой до общего объема 1 л) и раствор «Б» (50 мл 0,1 М раствора ацетата аммония и 5 мл муравьиной кислоты разбавляли ацетонитрилом до общего объема 1 л). Хроматографическое разделение проводили в изократическом режиме элюирования при соотношении компонентов «А»:«Б» 70:30. Скорость потока подвижной фазы составляла 0,3 мл/мин. Объ-

ем вводимой пробы – 10 мкл. Анализ проводили в течение 7 мин.

В работе использовали масс-спектрометр (тип тройной квадруполь) Agilent Triple Quad LC/MS 6410 с ионизацией электроспреем в режиме положительной ионизации. Регистрацию спектров ривароксабана проводили в режиме множественных молекулярных реакций. Давление газа распылителя – 35 psi. Объемная скорость осушающего газа – 11 л/мин, температура 350°C. Значение напряжения фрагментации составляло 135 В, напряжения на ячейке соударений – 25 В. Пробоподготовку проводили осаждением белков плазмы крови. Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре. Далее 100 мкл плазмы переносили в пробирки типа Eppendorf, добавляли 250 мкл смеси метанола с 0,1 % соляной кислотой HCl в соотношении компонентов 9:1, перемешивали на встряхивателе Vortex, оставляли на 10 мин, и перемешивали повторно. Затем полученные образцы центрифугировали в течение 10 мин при 10000 об/мин. Надосадочный слой переносили в хроматографические виалы и помещали на автосемплер хроматографа.

Результаты Дабигатран

В группе пациентов с кровотечениями, получавших дабигатран, статистически значимое отклонение от популяционных значений показали 13 вариантов нук-

Table 2. Variants, the frequency of which differs significantly among patients with bleeding events during dabigatran therapy and in the general population

Таблица 2. Варианты, частота которых значимо различается среди пациентов с геморрагическими осложнениями на фоне приема дабигатрана и в общей популяции

Ген	Референсный вариант	Альтернативный вариант	Тип замены, расположение	Rs	Частота в настоящей выборке	Частота в GnomAD
ABCB1	A	G	Низлежащая цис-регуляторная область	rs41297348	0,0555	0,0001
ABCB1	T	C	Экзонная, несинонимичная	rs9282564	0,3888	0,0903
CES1	T	C	Экзонная, несинонимичная	rs3826193	0,7222	0,2468
CES1	T	-	В 5'-нетранслируемой области	rs761128900	0,1111	0,0016
CES1	T	C	Интронная	rs375970897	0,0555	0,0
CES1	C	T	Экзонная, несинонимичная	rs3826192	0,7777	0,3202
CES1	G	A	Экзонная, синонимичная	rs3826191	0,7777	0,3298
CES1	C	G	Экзонная, синонимичная	rs3826194	0,7777	0,3548
CES1	C	T	Экзонная, несинонимичная	rs2307240	0,2222	0,0434
CES1	A	G	Интронная	rs62028646	0,7777	0,4055
CES1	G	A	Экзонная, несинонимичная	rs62028647	0,7777	0,4134
CES1	T	C	Экзонная, синонимичная	rs74019278	0,7777	0,4178
CES1	T	C	Экзонная, синонимичная	rs76828834	0,7777	0,4183

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

Ген	Референсный вариант	Альтернативный вариант	Тип замены, расположение	Rs	Частота в настоящей выборке	Частота в GnomAD
ABCB1	A	-	Интронная	rs531438597	0,0833	0,0005
ABCG2	A	G	В 3'-нетранслируемой области	rs546230660	0,0833	0,0003
ABCG2	C	T	Экзонная, несинонимичная	rs34783571	0,0833	0,0019
ABCG2	A	G	Интронная	rs2231157	0,7500	0,335
ABCG2	G	C	В 5'-нетранслируемой области	rs55927234	0,0833	0,0026
CYP3A4	C	T	Интронная	Нет данных	0,0833	Нет данных
CYP3A4	C	T	Интронная	rs55808838	0,0833	0,0015

леотидной последовательности (табл. 2). Среди 11 найденных значимых замен по гену *CES1*, 8 (*rs3826193*, *rs761128900*, *rs3826192*, *rs3826191*, *rs3826194*, *rs2307240*, *rs62028647*, *rs74019278*, *rs76828834*) приходятся на экзонную область. При этом 4 из них (*rs3826193*, *rs3826192*, *rs2307240*, *rs62028647*) лежат в функционально значимой области и являются несинонимичными (т.е. приводят к изменению аминокислотной последовательности), и 4 (*rs3826191*, *rs3826194*, *rs74019278*, *rs76828834*) – синонимичными (т.е. не приводят к изменению аминокислотной последовательности). Из оставшихся вариантов нуклеотидной последовательности, найденных в гене *CES1*, 2 (*rs375970897*, *rs62028646*) приходятся на интронную область и 1 находится в 5'-нетранслируемой области (*rs761128900*). Среди найденных значимых замен по гену *ABCB1* 1 (*rs9282564*) находится в экзонной области и является несинонимичной, еще 1 (*rs41297348*) замена находится в низлежащей цис-регуляторной области.

Ривароксабан

В группе пациентов с кровотечениями, получавшей ривароксабан, значимые отклонения показали 7 вариантов нуклеотидной последовательности: 4 в гене *ABCG2*, 2 в гене *CYP3A4* и 1 в гене *ABCB1* (табл. 3).

Среди 4 найденных значимых замен по гену *ABCG2* одна (*rs34783571*) приходится на экзонную область и является несинонимичной. Из оставшихся замен по гену *ABCG2* 1 (*rs2231157*) приходится на интронную область и по 1 находятся в 5'-нетранслируемой области (*rs55927234*) и 3'-нетранслируемой области (*rs546230660*). Варианты, показавшие значимое отклонение от популяционных частот в генах *ABCB1* (*rs531438597*) и *CYP3A4* (*rs55808838*), находятся в интронной области.

В табл. 2 и 3 также представлены частоты носительства найденных вариантов в настоящей выборке пациентов с кровотечениями на фоне приема дабигатрана или ривароксабана и в общей популяции. Прогностическая значимость (повышение риска кровотечений или протективная роль) найденных вариантов будет уточнена в будущих исследованиях на большей выборке пациентов со сравнением полученных данных с пациентами аналогичных клинических групп без кровотечений.

Обсуждение

В текущее исследование были включены пациенты с геморрагическими осложнениями на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов: дабигатрана и ривароксабана. Из пациентов, принимающих дабигатран в дозе 110-220 мг 2 р/д только 4 (23,5%) пациента из 17 имели минимальные равновесные концентрации препарата в плазме, превышающие ранее описанные терапевтические границы [12]. Среди пациентов, принимающих ривароксабан в дозе 10-20 мг/сут, выявлено двое (16,6%) с уровнем минимальной равновесной концентрации препарата в плазме выше ранее описанных терапевтических границ. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что «золотой стандарт» – оценка концентрации ПОАК – не является идеальным маркером прогнозирования риска геморрагических осложнений на фоне приема данной группы препаратов, что требует изучения дополнительных маркеров персонализации терапии дабигатраном и ривароксабаном.

Как указывалось выше, дабигатран является субстратом Р-гликопротеина, кодируемого геном *ABCB1*. Кроме того, в фармакокинетике дабигатрана важную роль играет печеночная карбоксилэстераза-1 (*CES1*), кодируемая геном *CES1*, под влиянием которой мета-

болит дабигатрана М2 превращается в активную форму препарата – дабигатранаэтаксилат [13]. В ранее проведенных исследованиях, в том числе, полногеномных ассоциативных исследованиях было выявлено несколько полиморфных вариантов гена *CES1*, ассоциированных с более низкой концентрацией дабигатрана в плазме и снижением риска геморрагических осложнений [14]. Так, носительство минорных аллелей по полиморфному маркеру *rs2244613* гена *CES1* может быть связано со снижением концентрации дабигатрана в плазме и меньшим риском геморрагических осложнений на фоне терапии дабигатраном [14]. Другой однонуклеотидный полиморфизм того же гена *rs8192935* продемонстрировал ассоциацию с минимальной и максимальной концентрацией дабигатрана, но не влиял на риск геморрагических осложнений [14,15]. Ассоциация со снижением скорости активации дабигатрана показана также по полиморфному маркеру *rs71647871* гена *CES1* [13]. Из однонуклеотидных полиморфизмов гена *ABCB1*, которые были ассоциированы с плазменной концентрацией дабигатрана и риском кровотечений на фоне терапии данным препаратом, необходимо выделить *rs4148738*, *rs1045642* и *rs2032582* [14,16,17]. В то же время выявленные в данном исследовании варианты ранее не были описаны как ассоциированные с риском кровотечений на фоне терапии дабигатраном, что требует исследования клинической значимости выявленных вариантов в более крупных исследованиях. При этом полиморфный вариант *rs62028647* показал [18] сильное неравновесное сцепление с ранее хорошо описанным вариантом *rs2244613*, и данные варианты могут быть выделены, как гаплотип.

Полиморфизм генов *ABCB1*, *ABCG2*, кодирующих эффлюксные транспортеры, и полиморфизм гена *CYP3A4*, кодирующего одноименный изофермент системы цитохрома Р-450, могут оказывать существенное влияние на фармакокинетику ривароксабана и риск кровотечений на фоне приема данного препарата. В ранее опубликованных исследованиях было описано 4 однонуклеотидных полиморфизма гена *ABCB1* (*rs2032582*, *rs1045642*, *rs4148738*, *rs1128503*), которые могут быть ассоциированы (преимущественно, в составе гаплотипа) с более высокими плазменными концентрациями ривароксабана и, соответственно, с более высоким риском геморрагических осложнений [17,19,20]. Отдельные аллельные однонуклеотидные полиморфизмы генов *ABCG2* и *CYP3A4*, которые значимо влияют на фармакокине-

тические показатели ривароксабана и риск кровотечений на фоне его приема, не описаны. Выявленные в данном исследовании полиморфные маркеры по генам *ABCB1*, *ABCG2* и *CYP3A4* ранее не были описаны как ассоциированные с риском кровотечений на фоне терапии ривароксабаном, что также требует исследования их клинической значимости в более масштабных исследованиях.

Ограничения исследования

Использованный подход NGS имеет технологические особенности; отобранные по результатам NGS варианты в последующих исследованиях будут подтверждены классическим секвенированием методом Сэнгера после наработки данных на более объемных размерах выборки. Также необходимо отметить, что сильно отличающийся размер сравниваемых выборок вносит дополнительные статистические погрешности и ошибки. Так, варианты, лежащие на краях распределения меньшей из сравниваемых выборок, имеют большую представленность для своей группы, и, соответственно, могут показывать ложную значимость. Это указывает на необходимость подтверждения значимости выявленных замен путем сравнения с сопоставимой по размерам контрольной выборкой.

Заключение

Выявленные в настоящем исследовании полиморфные варианты генов-кандидатов *ABCB1*, *ABCG2*, *CES1*, *CYP3A4*, ассоциированные с риском кровотечений на фоне приема ривароксабана и дабигатрана, вносят важный вклад в изучение фармакогенетики прямых оральных антикоагулянтов и требуют дополнительной оценки клинической значимости в более крупных исследованиях.

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.

Financial support: The study was funded by Russian Science Foundation, project № 16-15-00227

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, номер проекта 16-15-00227 «Профилактика ятрогенных лекарственных поражений внутренних органов: фармакокинетические и фармакогенетические подходы».

References / Литература

1. Alalwan A.A., Voils S.A., Hartzema A.G. Trends in utilization of warfarin and direct oral anticoagulants in older adult patients with atrial fibrillation. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(16):1237-44. DOI:10.2146/ajhp160756.
2. Loo S.Y., Dell'Aniello S., Huiart L., et al. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(9):2096-106. DOI:10.1111/bcp.13299.
3. Ziakas P.D., Kourbeti I.S., Poulou L.S., et al. Medicare part D prescribing for direct oral anticoagulants in the United States: Cost, use and the "rubber effect". *PLoS One.* 2018;13(6):e0198674. DOI:10.1371/journal.pone.0198674.
4. Philippidis A. Top 15 Best-Selling Drugs of 2018: Sales for most treatments grow year-over-year despite concerns over rising prices. *Genetic Engineering & Biotechnology News.* 2019 39(4):16-7.
5. Alfirevic A., Downing J., Daras K., et al. Has the introduction of direct oral anticoagulants (DOACs) in England increased emergency admissions for bleeding conditions? A longitudinal ecological study. *BMJ Open.* 2020;10(5):e033357. DOI:10.1136/bmjopen-2019-033357.
6. Ragia G., Manolopoulos V.G. Pharmacogenomics of anticoagulation therapy: the last 10 years. *Pharmacogenomics.* 2019;20(16):1113-7. DOI:10.2217/pgs-2019-0149.
7. Kanuri S.H., Kreutz R.P. Pharmacogenomics of Novel Direct Oral Anticoagulants: Newly Identified Genes and Genetic Variants. *J Pers Med.* 2019;9(1):7. DOI:10.3390/jpm9010007.
8. Whirl-Carrillo M., McDonagh E.M., Hebert J.M., et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(4):414-7. DOI:10.1038/clpt.2012.96.
9. Russian State Registry of Drugs. [cited by Jul 20, 2020]. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (In Russ.) [Государственный реестр лекарственных средств [цитировано 20.07.2020]. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
10. Gong I.Y., Kim R.B. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol.* 2013;29(7 Suppl):S24-S33. DOI:10.1016/j.cjca.2013.04.002.
11. Genome Aggregation Database [cited by Jul 20, 2020]. Available from: <https://gnomad.broadinstitute.org>.
12. Moner-Banet T., Alberio L., Bart P.A. Does One Dose Really Fit All? On the Monitoring of Direct Oral Anticoagulants: A Review of the Literature. *Hamostaseologie.* 2020;40(2):184-200. DOI:10.1055/a-1113-0655.
13. Shi J., Wang X., Nguyen J.H., et al. Dabigatran etexilate activation is affected by the *CE51* genetic polymorphism *G143E (rs71647871)* and gender. *Biochem Pharmacol.* 2016;119:76-84. DOI:10.1016/j.bcp.2016.09.003.
14. Paré G., Eriksson N., Lehr T., et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation.* 2013;127(13):1404-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233.
15. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res.* 2016;144:1-5. DOI:10.1016/j.thromres.2016.05.025.
16. Sychev D.A., Levanov A.N., Shelekhova T.V., et al. The impact of *ABCB1 (rs1045642 and rs4148738)* and *CE51 (rs2244613)* gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty [published correction appears in *Pharmacogenomics Pers Med.* 2018 Sep 26;11:167]. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2018;11:127-37. DOI:10.2147/PGPM.S169277.
17. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of *ABCB1* genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):273-83. DOI:10.1111/jth.13577.
18. Sánchez Pascua T. Carboxylesterase 1 genetic variability, expression and potential for drug-drug interactions. Diss. University of Liverpool, 2014 [cited by Jul 20, 2020]. Available from: https://livrepository.liverpool.ac.uk/2006752/1/SanchezTer_Sep2014_2006752.pdf.
19. Lorenzini K.I., Daali Y., Fontana P., et al. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with *ABCB1* Genetic Defect. *Front Pharmacol.* 2016;7:494. DOI:10.3389/fphar.2016.00494.
20. Sennesael A.L., Larock A.S., Douxfils J., et al. Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: insights from a prospective study. *Thromb J.* 2018;16:28. DOI:10.1186/s12959-018-0183-3.

About the Authors:

Karin B. Mirzaev – MD, PhD, Senior Researcher, Head of Department of Personalized Medicine, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine; Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Dmitriy V. Ivashchenko – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Personalized Medicine, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine; Associate Professor, Chair of Child Psychiatry and Psychotherapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Ilya V. Volodin – Junior Researcher, Department of Molecular Medicine, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Researcher, Laboratory of Epigenetics, Research Centre for Medical Genetics

Elena A. Grishina – PhD (Biology), Associate Professor, Head of Department of Molecular Medicine, Director of Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Kristina A. Akmalova – Researcher, Department of Molecular Medicine, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Anastasia A. Kachanova – Junior Researcher, Department of Molecular Medicine, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Alena A. Skripka – MD, Post-Graduate Student, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Radik M. Minnigulov – MD, Post-Graduate Student, Chair of Clinical Pharmacology and Internal Diseases, Sechenov University

Tatiana E. Morozova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of General Medical Practice, Sechenov University

Olga A. Baturina – MD, Post-Graduate Student, Chair of Cardiology, Functional and Sonographic Diagnostics, Sechenov University

Alexander N. Levanov – MD, Assistant, Chair of Occupational Diseases, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Tatiana V. Shelekhova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Occupational Diseases, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Alexey I. Kalinkin – Researcher, Laboratory of Epigenetics, Research Centre for Medical Genetics

Dmitriy A. Napalkov – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Anastasia A. Sokolova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Denis A. Andreev – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Cardiology, Functional and Sonographic Diagnostics, Sechenov University

Igor N. Sychev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Pavel O. Bochkov – PhD (Biology), Senior Researcher, Department of Personalized Medicine, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Dmitriy A. Sychev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Сведения об авторах:

Мирзаев Карин Бадавиевич – к.м.н., с.н.с., зав. отделом персонализированной медицины, НИИ молекулярной и персонализированной медицины; доцент, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

Иващенко Дмитрий Владимирович – к.м.н., с.н.с., отдел персонализированной медицины, НИИ молекулярной и персонализированной медицины; доцент, кафедра детской психиатрии и психотерапии, РМАНПО

Володин Илья Владимирович – м.н.с., отдел молекулярной медицины, НИИ молекулярной и персонализированной медицины, РМАНПО; н.с., лаборатория эпигенетики, Медико-Генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова

Гришина Елена Анатольевна – д.б.н., доцент, зав. отделом молекулярной медицины, директор НИИ молекулярной и персонализированной медицины, РМАНПО

Акмалова Кристина Анатольевна – н.с., отдел молекулярной медицины, НИИ молекулярной и персонализированной медицины, РМАНПО

Качанова Анастасия Алексеевна – м.н.с., отдел молекулярной медицины, НИИ молекулярной и персонализированной медицины, РМАНПО

Скрипка Алена Игоревна – аспирант, кафедра факультетской терапии №1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Сеченовский Университет

Миннигулов Радик Мисхатович – аспирант, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Сеченовский Университет

Морозова Татьяна Евгеньевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Сеченовский Университет

Батурина Ольга Александровна – аспирант, кафедра кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Сеченовский Университет

Леванов Александр Николаевич – ассистент, кафедра профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Шелехова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Калинкин Алексей Игоревич – н.с., лаборатория эпигенетики, Медико-Генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Сеченовский Университет

Соколова Анастасия Андреевна – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский Университет

Андреев Денис Анатольевич – д.м.н., профессор, кафедра кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Сеченовский Университет

Сычев Игорь Николаевич – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

Бочков Павел Олегович – к.б.н., с.н.с., отдел персонализированной медицины, НИИ молекулярной и персонализированной медицины, РМАНПО

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор, РМАНПО

Роль приверженности к базисной фармакотерапии сердечной недостаточности для предупреждения поздних неблагоприятных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка после хирургической реваскуляризации миокарда

Ольга Анатольевна Епанчинцева^{1,2*}, Кирилл Алексеевич Михалев³,
Инга Владимировна Шклянка¹, Олег Иосифович Жаринов², Борис Михайлович Тодуров¹

¹ Институт сердца Министерства здравоохранения Украины
Украина, 02660, Киев, ул. Братиславская, 5а

² Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика
Украина, 04112, Киев, ул. Дорогожичская, 9

³ Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами. Украина, 01014, Киев, ул. Верхняя, 5

Цель. Изучить роль приверженности к базисной терапии сердечной недостаточности (СН) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) в течение 3 лет после изолированного аортокоронарного шунтирования (АКШ) для профилактики поздних больших неблагоприятных событий (БНС).

Материал и методы. В проспективном неконтролируемом одноцентровом исследовании проанализировали данные, полученные при клиническом и инструментальном обследовании 125 пациентов со стабильной ИБС и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 50% (возраст 62±8 лет; 114 [91,2%] мужчин), у которых было проведено изолированное АКШ. При 3-летнем наблюдении сердечно-сосудистые БНС произошли у 40 (32,0%) пациентов. Данные о базисной фармакотерапии СН в динамике наблюдения были получены у 124 пациентов: 85 (68,6%) пациентов без БНС, и 39 (31,4%) – с БНС.

Результаты. Проанализированная когорта пациентов характеризовалась высокой частотой назначения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС; 86,3%): ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, либо блокаторов рецепторов ангиотензина II; бета-адреноблокаторов (ББ; 97,6%) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР; 79,0%) которая была сопоставима в группах с и без БНС. Охват назначением базисной терапии СН, включающей одновременный прием блокатора РАС, ББ и АМКР, в общей выборке включенных пациентов составил 66,1%. В динамике наблюдения в каждой из групп сравнения примерно треть пациентов прекратили назначенную ранее трехкомпонентную базисную терапию СН. Возникновение БНС чаще ассоциировалось с прекращением приема ранее назначенных блокаторов РАС по сравнению с пациентами без БНС (20,5% и 7,1%, соответственно; $p=0,009$). В обеих группах преобладали случаи продолжения применения ранее назначенных ББ (95,0% и 92,9%, соответственно; $p=0,187$). В то же время в динамике наблюдения выявили снижение частоты применения АМКР до 43,6% и 49,4%, соответственно ($p=0,547$).

Заключение. В течение 3 лет после изолированного АКШ примерно треть пациентов со стабильной ИБС и ФВ ЛЖ < 50% прекратили назначенную ранее терапию комбинацией 3 нейрогуморальных модуляторов преимущественно за счет снижения частоты применения блокаторов РАС и АМКР. Возникновение БНС в течение 3 лет после изолированного АКШ у таких пациентов ассоциировалось с недостаточным применением и более частым прекращением лечения блокаторами РАС.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, неблагоприятные события, аортокоронарное шунтирование, дисфункция левого желудочка, медикаментозная терапия.

Для цитирования: Епанчинцева О.А., Михалев К.А., Шклянка И.В., Жаринов О.И., Тодуров Б.М. Роль приверженности к базисной фармакотерапии сердечной недостаточности для предупреждения поздних неблагоприятных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка после хирургической реваскуляризации миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):678-685. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-04

The Role of Adherence to Basic Pharmacotherapy of Heart Failure for Prevention of Late Adverse Events in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction After Surgical Revascularization of Myocardium

Olga A. Yepanchintseva^{1,2*}, Kirill A. Mikhailiev³, Inga V. Shklyanka², Oleg J. Zharinov¹, Boris M. Todurov²

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education. Bratislavskaya ul. 5a, Kyiv, 02660 Ukraine

² Heart Institute of the Ministry of Healthcare of Ukraine. Dorohozhytska ul. 9, Kyiv, 04112 Ukraine

³ State Institution of Science "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" State Administrative Department Verhnyaya ul. 5, Kyiv, 01014 Ukraine

Aim. To determine the role of adherence to the basic drug treatment of heart failure (HF) in prevention of late major adverse events (MAEs) after isolated coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with stable coronary artery disease (CAD) and left ventricular (LV) dysfunction at three-year follow-up.

Material and methods. A prospective non-controlled single-center study included 125 consecutive patients with stable CAD and LV EF < 50% (62±8 years; 114 [91.2%] males), after isolated CABG. At three-year follow-up MAEs occurred in 40 (32.0%) patients. The data on pharmacotherapy at follow-up were obtained in 124 patients: 85 (68.6%) patients without MAEs and 39 (31.4%) patients with MAEs.

Results. The enrolled sample of patients was characterized by high discharge prescription rate of renin-angiotensin system (RAS; 86.3%) blockers (angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-II receptors blockers), beta-blockers (BBs; 97.6%) and mineralocorticoid receptors antagonists (MRAs; 79.0%), being comparable in MAEs and non-MAEs groups. The total coverage of basic HF pharmacotherapy (the combination of RAS blockers, BBs and MRAs) at discharge was 66.1%. At follow-up, about one third of patients in both groups withheld previously prescribed triple HF therapy. The MAEs

were associated with more frequent withhold of previously prescribed RAS blockers, as opposed to patients without MAEs (20.5% and 7.1%, respectively; $p=0.009$). The majority of patients in both groups continued BBs therapy at follow-up (95.0% and 92.9%, respectively; $p=0.187$). Additionally, we observed the decline of MRAs intake frequency at follow-up (to 43.6% and 49.4%, respectively; $p=0.547$).

Conclusion. During 3-year follow-up after isolated CABG, about one third of patients with stable CAD and baseline LVEF < 50% interrupted triple basic HF therapy (including RAS blockers, BBs and MRAs), mainly due to decrease of RAS blockers and MRAs usage. MAEs in patients with stable CAD and baseline LVEF < 50% after CABG were associated with suboptimal use and more frequent interruption of RAS blockers.

Keywords: heart failure, adverse events, coronary artery bypass grafting, left ventricular dysfunction, pharmacotherapy.

The full English version of the article is available on the journal website: www.rpcardio.com

For citation: Yepanchintseva O.A., Mikhailiev K.A., Shklianka I.V., Zharinov O.J., Todurov B.M. The Role of Adherence to Basic Pharmacotherapy of Heart Failure for Prevention of Late Adverse Events in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction After Surgical Revascularization of Myocardium. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):678-685. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-04

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): o.epanoly@gmail.com

Received/Поступила: 06.03.2020

Accepted/Принята в печать: 07.04.2020

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) – наиболее надежный и эффективный метод восстановления коронарного кровотока, а также инструмент улучшения качества жизни и повышения выживаемости у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и многососудистым поражением коронарного русла с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [1]. В то же время прогрессирование коронарного атеросклероза и риск возникновения сердечно-сосудистых событий определяют необходимость тщательного соблюдения рекомендаций по базисной фармакотерапии [2-4]. Помимо базисных средств лечения ИБС (антиагрегантов и статинов), у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и сердечной недостаточностью (СН) обязательно предусматривается применение двух, либо трех нейрогормональных модуляторов. Последние включают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента [ИАПФ], либо блокатор рецепторов ангиотензина II [БРА]) [2,3], бета-адреноблокаторы (ББ), во многих случаях – антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [2,3,5-7]. Доказанные преимущества применения этих групп препаратов не в полной мере используются в клинической практике, что, прежде всего, обусловлено недостаточной приверженностью к медикаментозной терапии [8,9], а это в свою очередь может потенциально ограничивать благоприятное влияние АКШ на течение заболевания в послеоперационном периоде и выживание пациентов с дисфункцией ЛЖ на фоне ИБС.

Приверженность к применению средств вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий после АКШ существенно ниже таковой у пациентов после стентирования коронарных артерий (СКА) [10]. Имеются ограниченные сведения о долгосрочном прогнозе выживания пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ в контексте реального применения средств базисной терапии СН (ИАПФ/БРА, ББ и АМКР) после

операции АКШ [1,4,11-13]. При этом особый интерес в последнее время привлекает категория пациентов из так называемой «серой зоны» (с фракцией выброса [ФВ] ЛЖ 40-49%), в том числе, с учетом возможного улучшения систолической функции ЛЖ в послеоперационном периоде.

Целью нашего исследования было определить роль соблюдения рекомендаций по базисной терапии СН у пациентов со стабильной ИБС и дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ < 50%) в течение трех лет после изолированного АКШ для профилактики поздних больших неблагоприятных событий (БНС).

Материал и методы

В проспективное неконтролируемое одноцентровое исследование для проведения изолированного АКШ в 2011-2017 гг. последовательно отобрали 576 пациентов со стабильной ИБС. Медиана (Me) периода наблюдения составила 34 мес (межквартильный интервал [МКИ] 13;60). В связи с тем, что двое (0,3%) пациентов умерли в раннем послеоперационном периоде, наблюдение после выписывания из клиники проводили за 574 (99,7%) пациентами. В динамике оценивали следующие БНС: 1) смерть от любой причины; 2) инфаркт миокарда (ИМ); 3) нестабильная стенокардия 4) острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт или транзиторная ишемическая атака) 5) декомпенсация СН; 6) стойкая желудочковая тахикардия; 7) повторная реваскуляризация миокарда; и 8) тромбоэмболические осложнения. Данные о БНС в динамике наблюдения были доступны у 465 (81,0%) из 574 пациентов. Среди пациентов с доступными данными о БНС на этапе трехлетнего наблюдения (251 [54,0%] из 465) и с учетом исходного состояния систолической функции ЛЖ была сформирована выборка из 125 лиц с ФВ ЛЖ < 50%.

Исследование проведено с соблюдением основных положений Конвенции Совета Европы о правах человека

и биомедицине, Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека, а также действующих нормативных документов Министерства здравоохранения Украины. Протокол исследования был принят локальной этической комиссией, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали пациентов в течение первого месяца после перенесенных острых коронарных синдромов, а также с любыми состояниями, которые обуславливали невозможность выполнения АКШ, а также пациентов с сочетанием АКШ и протезирования клапанов сердца.

Среди обследованных пациентов были 114 (91,2%) мужчин и 11 (8,8%) женщин в возрасте от 39 до 92 лет, средний возраст (среднее \pm стандартное отклонение) 62 ± 8 лет.

У 123 (98,4%) пациентов до проведения АКШ была диагностирована стабильная стенокардия напряжения: I функционального класса (ФК) – у 18 (14,6%) пациентов, III ФК – 77 (62,6%), IV ФК – 28 (22,8%). У 111 (88,8%) пациентов зарегистрировали постинфарктный кардиосклероз. Данные о перенесенном повторном ИМ имелись у 30 (24,0%) пациентов, при этом у 50 (40,0%) лиц обнаружили аневризму ЛЖ. СКА ранее выполнили у 11 (8,8%) пациентов.

Признаки хронической СН соответствовали у 107 (85,6%) пациентов IIA стадии, и у 18 (14,4%) – IIB стадии по классификации Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко.

У 120 (96,0%) пациентов имелась гипертоническая болезнь, в том числе – с повышением артериального давления (АД) 1-й степени – у 22 (18,3%), 2-й степени – у 47 (39,2%), 3-й – у 16 (13,3%), с нормальными/скорректированными уровнями АД на момент включения – у 35 (29,2%) пациентов. Перенесенные ранее инсульт или транзиторная ишемическая атака отмечены у 18 (14,4%) пациентов.

У 20 (16,0%) пациентов была зарегистрирована фибрилляция предсердий: пароксизмальная форма – у 12, постоянная – у 8 пациентов. Кроме того, у 2 (1,6%) пациентов выявили трепетание предсердий.

Сахарный диабет 2-го типа диагностировали у 38 (30,4%) пациентов: легкой степени – 6 (16%), средней тяжести – 14 (37%), тяжелой степени – 18 (47%). Хроническую обструктивную болезнь легких обнаружили у 2 (1,6%), бронхиальную астму – у 2 (1,6%) пациентов. Признаки хронической болезни почек по критериям KDIGO (2013) были у 39 (31,2%) пациентов.

Эхокардиографическое исследование проводили согласно общепринятым методикам [14]. В общей популяции включенных пациентов медиана ФВ ЛЖ

составила 37% (33;43) (минимально – 15%, максимально – 49%). У 47 (37,6%) пациентов диагностировали СН с ФВ ЛЖ в «промежуточном» диапазоне (40-49%), у 78 (62,4%) – СН со сниженной ФВ ЛЖ (<40%).

Структура исследуемой выборки по типам имплантированных шунтов была следующей: венозное шунтирование – 107 (85,6%) пациентов, артериальное – 4 (3,2%), смешанное артерио-венозное – 14 (11,2%). Наряду с АКШ были выполнены следующие вмешательства: пластика ЛЖ – у 50 (40,0%) пациентов; пластика митрального клапана – 27 (21,6%); пластика трикуспидального клапана – 14 (11,2%); сведение папиллярных мышц – 3 (2,4%); пластика межжелудочковой перегородки – 2 (1,6%); пластика межпредсердной перегородки – 1 (0,8%). У 115 (92,0%) пациентов операции выполняли в условиях искусственного кровообращения («on-pump»).

В периоперационном периоде все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с действующими рекомендациями [3,5,15] и с учетом сопутствующих заболеваний.

Структура фармакотерапии в конце периода госпитального наблюдения была следующей: 103 (82,4%) – ИАПФ, 5 (4,0%) – БРА, 99 (79,2%) – АМКР, 122 (97,6%) – ББ, 17 (13,6%) – блокаторы кальциевых каналов, 5 (4,0%) – тиазидные/тиазидоподобные диуретики, 93 (74,4%) – петлевые диуретики (в целом диуретики назначили 95 (76,0%) пациентам), 43 (34,4%) – амиодарон, 122 (97,6%) – статины, 32 (25,6%) – нитраты/сиднонимины, 92 (73,6%) – ацетилсалициловая кислота, 110 (88,0%) – клопидогрел (в целом антиагрегантную терапию назначили 123 [98,4%] пациентам, двойную антиагрегантную терапию – 79 [63,2%]). Кроме того, пероральные антикоагулянты назначили 49 (19,5%) пациентам, антигипергликемические препараты – 41 (16,3%), инсулин – 18 (7,2%).

При трехлетнем наблюдении среди 125 пациентов зарегистрированы следующие БНС: смерть – 8 (6,4%) случаев (из них 7 связаны с сердечно-сосудистыми причинами); ИМ – 2 (1,6%); нестабильная стенокардия – 4 (3,2%); инсульт – 4 (3,2%); декомпенсация СН – 18 (14,4%); стойкая желудочковая тахикардия – 3 (2,4%); повторная реваскуляризация миокарда – 4 (3,2%); тромбоэмболия периферических артерий – 1 (0,8%). В целом БНС произошли у 40 (32,0%) пациентов.

У пациентов без БНС статус приема препаратов оценивали при плановом визите через 3 года (36 мес) после проведения АКШ. Данные по медикаментозному лечению среди лиц, у которых были зафиксированы БНС, получали при госпитализации пациента по поводу самого события или из архивной докумен-

тации (медицинские карты амбулаторного пациента). При осуществлении анализа архивной документации учитывали данные о фармакотерапии, которая непосредственно предшествовала дате возникновения события. Среди 40 человек, у которых возникли БНС, у одного пациента не было данных о фармакотерапии в динамике наблюдения. Таким образом, общая выборка пациентов, у кого анализировали частоту приема отдельных классов сердечно-сосудистых препаратов в динамике наблюдения, составила 124 человека: 85 (68,6%) пациентов без БНС, и 39 (31,4%) – с БНС.

Для оценки соблюдения рекомендаций в динамике наблюдения данные о применении группы препаратов сопоставляли с информацией о его назначении в конце госпитализации. Исходя из таких сопоставлений, исследуемую когорту пациентов разделили на 4 категории: 1) «0-0» – группа препаратов не назначена в конце госпитального периода, и в динамике наблюдения пациент ее не применял; 2) «0-1» – группа препаратов не назначена в конце госпитального периода, однако на момент повторного контакта в динамике наблюдения пациент ее применял; 3) «1-1» – группа препаратов назначена в конце госпитального периода, и в динамике наблюдения пациент продолжал ее применять (показатель «персистенции» приема [16]); 4) «1-0» – группа препаратов назначена в конце госпитального периода, однако в динамике наблюдения пациент ее не применял.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программных пакетов Statistica 13.3 и IBM SPSS Statistics 26.0. Центральную тенденцию и вариацию количественных показателей представляли как Me (МКИ). Распределение качественных показателей приводили в виде абсолютной и относительной частоты выявления (%). Сравнение количественных показателей в двух независимых выборках осуществляли с помощью U-критерия Mann-Whitney. Сравнение абсолютной и относительной (%) частоты выявления

качественных показателей в несвязанных выборках осуществляли с помощью критерия χ^2 Пирсона. При наличии статистически значимого различия по критерию χ^2 сравнение отдельных категорий (рангов) качественных признаков в столбцах таблиц осуществляли с помощью z-теста. Сравнение абсолютной и относительной (%) частоты выявления качественных показателей в связанных выборках проводили с помощью критерия McNemar. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проанализированная когорта пациентов характеризовалась высокой частотой назначения ИАПФ/БРА в конце периода госпитального наблюдения, которая была сопоставима в сравниваемых группах (табл. 1). Однако в группе БНС, по сравнению с альтернативной группой, доля пациентов, которые длительно принимали блокаторы РАС, была меньшей.

При анализе применения ИАПФ/БРА в динамике установлено, что БНС чаще ассоциировались с отсутствием приема этих препаратов по сравнению с пациентами без БНС. Приверженность к терапии ИАПФ/БРА («1-1») была выше среди пациентов, у которых в течение трехлетнего наблюдения не было зафиксировано БНС (табл. 1).

Целесообразность назначения ИАПФ/БРА пациентам с ИБС после АКШ определяется, в первую очередь, наличием у большинства из них исходной ФВ ЛЖ $< 40\%$ [5, 6]. Не столь категоричными являются рекомендации в отношении лечения пациентов с СН и ФВ ЛЖ в «промежуточном» диапазоне 40-49% [17, 18]. Очевидно, в этом случае определяющим фактором в пользу назначения блокаторов РАС пациентам с ИБС после операции АКШ могут быть перенесенный в анамнезе ИМ, сопутствующие артериальная гипертензия, сахарный диабет и хроническая болезнь почек [2-7, 19].

Table 1. The administration of ACEI/ARB at discharge and follow-up

Таблица 1. Применение ИАПФ/БРА в конце периода госпитализации и в динамике наблюдения

Показатель	Все пациенты (n=124)	Пациенты с БНС (n=39)	Пациенты без БНС (n=85)	p ₁
Частота назначения в конце периода госпитализации, n (%)	107 (86,3)	31 (79,5)	76 (89,4)	0,136
Частота применения в динамике наблюдения, n (%)	101 (81,5)	25 (64,1)	76 (89,4)	0,001
p ₂	0,286	0,109	1,000	-
Применение в динамике наблюдения, n (%)				
«0-0» ²	9 (7,2)	6 (15,4)	3 (3,5)	0,009*
«0-1»	8 (6,5)	2 (5,1)	6 (7,1)	
«1-1» ²	93 (75,0)	23 (59,0)	70 (82,3)	
«1-0» ²	14 (11,3)	8 (20,5)	6 (7,1)	

p₁ – значимость различия между группами с и без БНС, p₂ – значимость различия частоты применения группы лекарственных средств в динамике наблюдения,
² статистически значимое различие в z-тесте, *результат неустойчивый
 ACEI – angiotensin converting enzyme inhibitors, ARB – angiotensin-II receptors blockers
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-II, БНС – большие неблагоприятные события

Недостаточную приверженность к лечению ИАПФ/БРА ранее объясняли отсутствием убедительных данных в отношении снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после АКШ у пациентов с сохраненной функцией ЛЖ [20,21], а также обеспокоенностью в отношении возможного ухудшения функционального состояния почек и гиперкалиемии в послеоперационном периоде [21,22]. У части пациентов неприверженность к применению блокаторов РАС ассоциировалась также с повышением риска БНС ввиду недостаточного контроля АД. В то же время отмена (или «неназначение») ИАПФ/БРА в динамике наблюдения могла быть связана с гипотензией и ухудшением функционального состояния почек [2,3,5]. Потенциально повлиять на применение блокаторов РАС в динамике наблюдения могло также стойкое улучшение (до диапазона 40-49%) или восстановление (достижение ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) систолической функции ЛЖ у части пациентов с исходной ФВ ЛЖ $< 40\%$ [6,23,24]. В указанных диапазонах систолической функции ЛЖ имеющаяся доказательная база является не столь однозначной в контексте целесообразности рутинного длительного применения блокаторов РАС [25,26].

Проанализированная выборка пациентов характеризовалась высокой частотой назначения ББ в послеоперационном периоде (табл. 2). В динамике наблюдения в структуре всей выборки включенных пациентов, а также групп с и без БНС доминировали случаи продолжения приема ранее назначенных ББ.

Высокую приверженность к приему ББ, в том числе, у пациентов из группы БНС, можно объяснить некоторыми исходными и послеоперационными клиническими особенностями. Так, группы с и без БНС были сопоставимы по степени тяжести СН (СН IIA и IIB стадий в группе с БНС: 32 [80%] и 8 [20%] пациентов, соответственно; в группе без БНС: 75 [88%] и 10 [12%] пациентов, соответственно [$p=0,221$]), а также по частоте перенесенного ранее ИМ (35 [88%] и 76 [89%]

пациентов в группах с и без БНС, соответственно; $p=0,752$). Кроме того, группа пациентов с БНС по сравнению с группой без БНС характеризовалась несколько худшей систолической функцией ЛЖ – как до операции (ФВ ЛЖ 34% [27-38%] и 39% [34-45%], соответственно; $p<0,001$), так и в конце периода госпитального наблюдения (ФВ ЛЖ 39% [34-45%] и 43% [39-48%], соответственно; $p<0,001$). Помимо этого, высокий показатель приверженности к приему ББ в обеих сравниваемых группах мог быть связан с применением этих препаратов как компонента антигипертензивной терапии, средств контроля частоты желудочковых сокращений при постоянной форме ФП, а также с целью профилактики повторных эпизодов желудочковых нарушений сердечного ритма (зафиксированных ранее и в динамике наблюдения).

Сравниваемые группы были сопоставимы также по количеству пациентов, которым в конце госпитального периода рекомендовали прием АМКР (табл. 3). Обращало внимание снижение частоты применения этих препаратов в динамике – как в общей выборке, так и группах без и с БНС. При этом статус применения АМКР существенно не отличался в сравниваемых группах.

Равномерное снижение применения АМКР в динамике наблюдения, а также отсутствие значимых различий частоты приема этих препаратов в группах с и без БНС отражает реальную практику преимущественного назначения этих препаратов как «третьего» нейрорегуляторного блокатора – в дополнение к блокаторам РАС и ББ. Известно, что АМКР являются важной составляющей терапии пациентов с СН с выраженным снижением ФВ ($< 40\%$), а неприверженность к их применению может повышать риск дальнейшей декомпенсации СН и жизнеугрожающих желудочковых нарушений сердечного ритма [2, 5-7]. Подобно ИАПФ/БРА среди факторов, потенциально влияющих на прекращение приема (или «неназначение») АМКР в динамике наблюдения, следует отметить ухудшение функционального состояния почек [5-7], а также улуч-

Table 2. The administration of BB at discharge and follow-up

Таблица 2. Применение ББ в конце периода госпитализации и в динамике наблюдения

Показатель	Все пациенты (n=124)	Пациенты с БНС (n=39)	Пациенты без БНС (n=85)	p ₁
Частота назначения в конце периода госпитализации, n (%)	121 (97,6)	37 (94,9)	84 (98,8)	0,184
Частота применения в динамике наблюдения, n (%)	117 (94,4)	38 (97,4)	79 (92,9)	0,314
p ₂	0,219	1,000	0,063	-
Применение в динамике наблюдения, n (%)	«0-0»	2 (1,6)	1 (1,2)	0,187
	«0-1»	1 (0,8)	0	
	«1-1»	116 (93,6)	79 (92,9)	
	«1-0»	5 (4,0)	5 (5,9)	

p₁ – значимость различия между группами с и без БНС, p₂ – значимость различия частоты применения группы лекарственных средств в динамике наблюдения
BB – beta-blockers
ББ – бета-адреноблокаторы, БНС – большие неблагоприятные события

Table 3. The administration of MRA at discharge and follow-up

Таблица 3. Применение АМКР в конце периода госпитализации и в динамике наблюдения

Показатель	Все пациенты (n=124)	Пациенты с БНС (n=39)	Пациенты без БНС (n=85)	p ₁
Частота назначения в конце периода госпитализации, n (%)	98 (79,0)	32 (82,1)	66 (77,6)	0,576
Частота применения в динамике наблюдения, n (%)	59 (47,6)	17 (43,6)	42 (49,4)	0,547
p ₂	<0,001	<0,001	<0,001	-
Применение в динамике наблюдения, n (%)				0,709
«0-0»	23 (18,5)	6 (15,4)	17 (20,0)	
«0-1»	3 (2,4)	1 (2,6)	2 (2,3)	
«1-1»	56 (45,2)	16 (41,0)	40 (47,1)	
«1-0»	42 (33,9)	16 (41,0)	26 (30,6)	

p₁ – значимость различия между группами с и без БНС, p₂ – значимость различия частоты применения группы лекарственных средств в динамике наблюдения
MRA – mineralocorticoid receptors antagonists
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БНС – большие неблагоприятные события

шение или восстановление систолической функции ЛЖ после хирургической реваскуляризации миокарда у части пациентов с исходной ФВ ЛЖ < 40%. И хотя эксперты АСС/АНА/НФСА [7] рекомендуют рассмотреть применение АМКР у отдельных категорий пациентов с ФВ ЛЖ ≥ 45% для уменьшения риска госпитализаций, эта рекомендация не обладает столь высоким уровнем доказательности, как у пациентов с ФВ ≤ 35% (40%) [6].

Охват назначением базисной терапии СН, включающей одновременный прием блокатора РАС, ББ и АМКР, в общей выборке включенных пациентов составил около 70%, и был сопоставим в группах сравнения (табл. 4).

Очевидным было снижение частоты применения трехкомпонентной базисной терапии СН в динамике наблюдения. Как в целом, так и в каждой из групп примерно треть пациентов прекратили назначенную ранее терапию комбинацией трех нейрогуморальных модуляторов (табл. 4). Для объяснения этих данных важно учитывать преимущественное применение двух (а не трех) нейрогуморальных модуляторов в отсутствие выраженного снижения систолической функции ЛЖ, а также улучшение, либо даже восстановление систолической функции ЛЖ у части пациентов с исходной ФВ ЛЖ < 40% [6]. В то же время с учетом сохранения нейрогуморальной активации и риска дальнейшего ухудшения ФВ ЛЖ (в т.ч. и после АКШ) [23,24], базисная фармакотерапия потенциально способна модифицировать течение заболевания и замедлить прогрессирование СН у пациентов с ФВ ЛЖ в «промежуточном» диапазоне, а также среди лиц, перешедших в категорию «восстановленной» систолической функции ЛЖ [17,25,27]. С другой стороны, раннее прекращение применения нейрогуморальных модуляторов может обусловить дальнейшее снижение ФВ ЛЖ и декомпенсацию СН [28].

С позиции современных рекомендаций по фармакотерапии СН [5-7] трехкомпонентная нейрогумораль-

ная блокада (ИАПФ/БРА, ББ и АМКР) является неотъемлемой составляющей ведения пациентов с ИБС и сниженной ФВ ЛЖ, при этом данные реальной клинической практики свидетельствуют о недостаточной приверженности к базисному медикаментозному лечению СН, в том числе, после операции АКШ [4, 10, 19].

Недавно был опубликован анализ фармакотерапии в семи рандомизированных исследованиях реваскуляризации миокарда – СКА (суммарно n=3542) и АКШ (суммарно n=11397) [4]. Были отмечены существенные различия частоты назначения и применения в динамике после АКШ изучаемых групп препаратов, в частности – блокаторов РАС (18-62% в конце периода госпитализации, и 21,7-72,2% – в динамике наблюдения) и ББ (35,3-92,5% в конце периода госпитализации, и 37-94,1% – в динамике наблюдения) [4]. У пациентов после АКШ приверженность к рекомендованной фармакотерапии была худшей, чем после СКА, а при 5-летнем наблюдении определялась связь клинических исходов с приверженностью к фармакотерапии: в частности, преимущества АКШ перед СКА по отдаленным исходам нивелировались вследствие недостаточной приверженности к назначенному лечению. Популяции отобранных для анализа исследований характеризовались незначительным количеством пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [4].

Данные о динамике частоты применения блокаторов РАС после изолированного АКШ, а также по связи более низкой приверженности к лечению ИАПФ/БРА с прогнозом согласуются с результатами недавно опубликованного исследования [10], выполненного в условиях клинической практики. Авторы выявили снижение частоты применения блокаторов РАС с 72,9% (исходно) до 65,9% (при 8-летнем наблюдении), а также ассоциативную связь длительного приема этих препаратов с выживаемостью. В данном исследовании были также показаны высокая исходная частота назначения ББ (91,0%), а также снижение этого показателя в динамике наблюдения (до 76,4%); в то же время указанные

Table 4. The administration of triple basic HF therapy (ACEI/ARB+BB+MRA) at discharge and follow-up
Таблица 4. Применение трехкомпонентной базисной терапии СН (ИАПФ/БРА+ББ+АМКР) в конце периода госпитализации и в динамике наблюдения

Показатель	Все пациенты (n=124)	Пациенты с БНС (n=39)	Пациенты без БНС (n=85)	p ₁
Частота назначения в конце периода госпитализации, n (%)	82 (66,1)	25 (64,1)	57 (67,1)	0,747
Частота применения в динамике наблюдения, n (%)	48 (38,7)	13 (33,3)	35 (41,2)	0,405
p ₂	<0,001	0,002	<0,001	–
Применение в динамике наблюдения, n (%)				
«0-0»	38 (31,0)	13 (33,3)	25 (29,4)	0,873
«0-1»	4 (3,0)	1 (2,6)	3 (3,5)	
«1-1»	44 (35,0)	12 (30,8)	32 (37,7)	
«1-0»	38 (31,0)	13 (33,3)	25 (29,4)	

p₁ – значимость различия между группами с и без БНС, p₂ – значимость различия частоты применения группы лекарственных средств в динамике наблюдения
HF – heart failure, ACEI – angiotensin converting enzyme inhibitors, ARB – angiotensin-II receptors blockers, BB – beta-blockers, MRA – mineralocorticoid receptors antagonists
СН – сердечная недостаточность, ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина-II, ББ – бета-адреноблокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БНС – большие неблагоприятные события

особенности применения ББ не повлияли на долгосрочный прогноз. Однако следует учитывать, что исследуемая выборка включала пациентов как с хроническими, так и острыми формами ИБС, а частота пациентов с ФВ ЛЖ < 50% составляла всего 30,0%. Следует отметить, что в указанных исследованиях [4,10] не было доступных данных о применении АМКР.

Клинические характеристики нашей выборки пациентов в наибольшей степени напоминали таковые в исследовании STICH [29] с участием пациентов с ИБС, ФВ ЛЖ ≤ 35% и многосудистым поражением коронарного русла. Авторы продемонстрировали высокую частоту назначения блокаторов РАС (91%) и ББ (83%) после АКШ, удержание надлежащей приверженности к приему этих групп препаратов на этапе 5-летнего наблюдения (89% и 90%, соответственно), а также некоторое снижение частоты применения ИАПФ/БРА на этапе 10-летнего наблюдения (83%), в отличие от ББ (87%). Частота исходного назначения АМКР была существенно ниже (46%), однако возросла и равномерно удерживалась в течение всего периода наблюдения (54% при 5- и 10-летнем наблюдении). В то же время следует учитывать, что в исследование STICH не включали пациентов с исходной ФВ ЛЖ в диапазоне от 36% до 49%, что ограничивает возможность экстраполяции полученных результатов на весь спектр пациентов с ФВ ЛЖ < 50%, включая так называемую «серую» зону (40-49%). Кроме того, при изучении приверженности к базисной фармакотерапии у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ следует учитывать изменения в динамике ФВ ЛЖ после хирургической реваскуляризации миокарда.

Ограничения

Ограничениями клинической интерпретации полученных результатов являются неконтролируемый ди-

зайн исследования; необходимость проведения стандартизации по другим факторам, потенциально влияющим на риск возникновения БНС, в т.ч. в рамках анализа выживаемости; относительно низкий отклик через 3 года наблюдения; использование частоты применения препарата в динамике наблюдения как суррогатного показателя приверженности; отсутствие информации о возможных субъективных и объективных причинах прекращения приема определенных препаратов; потенциальное влияние улучшения или восстановления систолической функции ЛЖ у пациентов с исходной ФВ ЛЖ < 40% в динамике наблюдения после АКШ на целесообразность назначения определенных групп препаратов. Полученные в условиях реальной клинической практики результаты отражают проблему недостаточной приверженности к базисной фармакотерапии, которая может нивелировать благоприятный эффект АКШ на течение заболевания. При проведении длительного наблюдения за пациентами после АКШ следует принимать во внимание установленную ассоциативную связь возникновения неблагоприятных событий со снижением частоты применения блокаторов РАС.

Закключение

В течение трех лет после изолированного АКШ примерно треть пациентов со стабильной ИБС и ФВ ЛЖ < 50% прекратили назначенную ранее терапию комбинацией трех нейрогуморальных модуляторов (ИАПФ/БРА, ББ и АМКР) — главным образом, за счет снижения частоты применения блокаторов РАС и АМКР. Возникновение БНС в течение трех лет после изолированного АКШ у таких пациентов ассоциировалось с недостаточным использованием и более частым прекращением лечения блокаторами РАС (ИАПФ/БРА). Соблюдение существующих рекомендаций по базисной фармакотерапии пациентов со ста-

бильной ИБС и дисфункцией ЛЖ, а также обеспечение приверженности к назначенному лечению, являются важной предпосылкой снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в поздние сроки после хирургической реваскуляризации миокарда.

References / Литература

1. Yanagawa B., Lee J., Puskas J.D., Verma S. Revascularization in left ventricular dysfunction: an update. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34(5):536-42. DOI:10.1097/HCO.0000000000000662.
2. Kulik A., Ruel M., Jneid H., et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2015;131(10):927-64. DOI:10.1161/CIR.0000000000000182.
3. Sousa-Uva M., Head S., Milojevic M., et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;53(1):5-33. DOI:10.1093/ejcts/ezx314.
4. Pinho-Gomes A., Azevedo L., Ahn J., et al. Compliance with guideline-directed medical therapy in contemporary coronary revascularization trials. *JACC.* 2018;71(6):591-602. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.068.
5. Ponikowski P., Voors A., Anker S., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
6. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.019.
7. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation.* 2017;136:e137-61. DOI:10.1161/CIR.0000000000000509.
8. Ali M., Yasir J., Sherwani R., et al. Frequency and predictors of non-adherence to lifestyle modifications and medications after coronary artery bypass grafting: A cross-sectional study. *Indian Heart J.* 2017;69(4):469-73. DOI:10.1016/j.ihj.2017.05.017.
9. Sengstock D., Vaitkevicius P., Salama A., Mentzer R.M. Under-prescribing and non-adherence to medications after coronary bypass surgery in older adults. *Drugs & Aging.* 2012;29(2):93-103. DOI:10.2165/11598500-000000000-00000.
10. Björklund E., Nielsen S.J., Hansson E.C., et al. Secondary prevention medications after coronary artery bypass grafting and long-term survival: a population-based longitudinal study from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J.* 2019. pii: ehz714. DOI:10.1093/eurheartj/ehz714. [Epub ahead of print].
11. Drenger B., Fontes M., Miao Y., et al. Patterns of use of perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 2012;126(3):261-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059527.
12. Griffo R., Ambrosetti M., Tramarin R., et al. Effective secondary prevention through cardiac rehabilitation after coronary revascularization and predictors of poor adherence to lifestyle modification and medication. Results of the ICAROS Survey. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1390-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.04.069.
13. Szychta W., Majstrak F., Opolski G., Filipiak K.J. Trends in pharmacological therapy of patients referred for coronary artery bypass grafting between 2004 and 2008: a single-centre study. *Kardiologia Pol.* 2015;73(12):1317-26. DOI:10.5603/KP.a2015.0094.
14. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. DOI:10.1016/j.echo.2014.10.003.

About the Authors:

Olga A. Yepanchintseva – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Heart and Vascular Pathology Diagnostics, Heart Institute of Ministry of Healthcare of Ukraine; Associate Professor, Chair of Functional Diagnostics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Kirill A. Mikhaliev – MD, PhD, Senior Researcher, Research Department of Internal Medicine, Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine

Inga V. Shklianka – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Surgical and Minimally Invasive Treatment, Heart Institute of Ministry of Healthcare of Ukraine

Oleg J. Zharinov – MD, PhD, Professor, Head of Functional Diagnostics Chair, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Boris M. Todurov – MD, PhD, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, CEO, Heart Institute of Ministry of Healthcare of Ukraine

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.

15. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/ehz296.
16. Khandaria U., Townsend K., Erickson S., et al. Medication adherence following coronary artery bypass graft surgery: assessment of beliefs and attitudes. *Ann Pharmacother.* 2008;42(2):192-9. DOI:10.1345/aph.1K497.
17. Webb J., Draper J., Fovargue L., et al. Is heart failure with mid range ejection fraction (HfmrEF) a distinct clinical entity or an overlap group? *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2018;21:1-6. DOI:10.1016/j.ijcha.2018.06.001.
18. Koh A.S., Tay W.T., Teng T.H.K., et al. A comprehensive population based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1624-34. DOI:10.1002/ehf.945.
19. Ruel M., Kulik A. Suboptimal Medical Therapy After Coronary Revascularization: A Missed Opportunity. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(6):603-5. DOI:10.1016/j.jacc.2017.12.007.
20. Kalavrouzotis D., Buti K.J., Cox J.L., Baskett R.J. Should all patients be treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor after coronary artery bypass graft surgery? The impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins, and β -blockers after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J.* 2011;162(5):836-43. DOI:10.1016/j.ahj.2011.07.004.
21. Rouleau J.L., Warnica W.J., Baillot R., et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2008;117(1):24-31. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685073.
22. Drenger B., Fontes M.L., Miao Y., et al. Patterns of use of perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass: effects on in-hospital morbidity and mortality. *Circulation.* 2012;126(3):261-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059527.
23. Ngu J.M.C., Ruel M., Sun L.Y., et al. Left ventricular function recovery after revascularization: comparative effects of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting. *Curr Opin Cardiol.* 2018;33(6):633-7. DOI:10.1097/HCO.0000000000000566.
24. Unkovic P., Basuray A. Heart Failure with Recovered EF and Heart Failure with Mid-Range EF: Current Recommendations and Controversies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(4):35. DOI:10.1007/s11936-018-0628-9.
25. Tsuji K., Sakata Y., Nochioka K., et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017 Oct;19(10):1258-69. DOI:10.1002/ehf.807.
26. Lund L.H., Claggett B., Liu J., et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(8):1230-9. DOI:10.1002/ehf.1149.
27. Lupón J., Gavidia-Bovadilla G., Ferrer E., et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(6):591-601. DOI:10.1016/j.jacc.2018.05.042.
28. Halliday B.P., Wassall R., Lota A.S., et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10166):61-73. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32484-X.
29. Velazquez E.J., Lee K.L., Jones R.H., et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2016;374(16):1511-20. DOI:10.1016/j.jacc.2019.08.001.

Сведения об авторах:

Епанчинцева Ольга Анатольевна – д.м.н., доцент, зав. отделом диагностики патологии сердца и магистральных сосудов, Институт сердца Министерства здравоохранения Украины; доцент, кафедра функциональной диагностики, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Михалев Кирилл Алексеевич – к.м.н., с.н.с., научный отдел внутренней медицины, Научно-практический центр профилактической и клинической медицины

Шклианка Инга Владимировна – к.м.н., с.н.с., отдел хирургических и малоинвазивных методов лечения, Институт сердца Министерства здравоохранения Украины

Жаринов Олег Иосифович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой функциональной диагностики, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Тодуров Борис Михайлович – д.м.н., профессор, чл.-корр. Национальной академии медицинских наук Украины, Генеральный директор, Институт сердца Министерства здравоохранения Украины

Динамика антитромботической терапии фибрилляции предсердий в стационаре в 2011-2012 гг. и 2016-2017 гг. (фармакоэпидемиологический анализ)

Решетько Ольга Вилоровна¹, Соколов Алексей Владимирович^{1*},
Фурман Николай Викторович¹, Агапов Валерий Владимирович²

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

² Областной клинический кардиологический диспансер
Россия, 410039, Саратов, ул. Крымская, 15

Цель. Изучить изменения, произошедшие в фармакотерапии фибрилляции предсердий (ФП) в Саратовской области в течение 5 лет, путем анализа антитромботической терапии больных, находившихся на лечении в специализированном отделении одного из многопрофильных стационаров г. Саратова в 2011-2012 гг. и в 2016-2017 гг.

Материал и методы. Проведено фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование. Объект исследования: медицинские карты стационарных больных (форма 003/у) с диагнозом «Фибрилляция предсердий» (МКБ I48), последовательно поступивших в кардиологическое отделение одной из муниципальных больниц г. Саратова с 01.01.2011 г. по 31.12.2012 г. (n=211) и с 01.01.2016 по 31.12.2017 г. (n=227). Критерии включения в исследование: пациенты старше 18 лет, диагноз неклапанной ФП ишемического генеза. Критерии исключения из исследования: кардиомиопатии не ишемического генеза, тиреотоксикоз, врожденные пороки сердца, острый коронарный синдром, эндокардит, миокардит, перикардит, тромбоэмболия легочной артерии, наличие протеза сердечного клапана. Анализировалась антитромботическая терапия, назначенная пациентами при госпитализации и рекомендации, данные врачами при выписке пациентов из стационара. Риск развития инсульта оценивался по шкале CHA₂DS₂-VASc, кровотечений – по шкале HAS-BLED.

Результаты. У 100% больных в 2011-2012 гг. и 98,2% в 2016-2017 гг. имелись показания к назначению оральных антикоагулянтов (ОАК). В 2011-2012 гг. не было пациентов с низким риском развития инсульта (CHA₂DS₂-VASc=0). Высокий риск кровотечений (HAS-BLED≥3) отмечался у 4,7% пациентов в 2011-2012 гг. и 10,6% в 2016-2017 гг., однако из-за высокого риска развития инсульта отказ от назначения ОАК у данных пациентов, в соответствии с рекомендациями по лечению ФП, был нецелесообразен.

В группе пациентов с CHA₂DS₂-VASc=0 в 2016-2017 гг. у 100% на госпитальном этапе и при выписке назначались антиагреганты, что противоречит рекомендациям, согласно которым антитромботическая терапия при CHA₂DS₂-VASc=0 не рекомендуется.

У пациентов с CHA₂DS₂-VASc=1 отмечался низкий процент назначения ОАК. В 2016-2017 гг. ОАК назначались 12,5% пациентов на всех этапах наблюдения. В 2011-2012 гг. назначение ОАК изолированно имело место лишь у 1 человека (20%) на этапе госпитализации, что не соответствует рекомендациям.

В группе CHA₂DS₂-VASc≥2 ОАК были назначены 15% пациентов в 2011-2012 гг. и трети больных – в 2016-2017 гг. (p<0.05). Частота применения ОАК статистически значимо увеличилась в 2016-2017 гг. по сравнению с 2011-2012 гг. преимущественно за счет прямых ОАК (ПОАК). Частота применения антиагрегантной терапии в 2016-2017 гг. по сравнению с 2011-2012 гг. статистически значимо снизилась (p<0.05). Частота не назначения ОАК при высоком риске инсульта составила 85,5% в 2011-2012 гг. и 53% – в 2016-2017 гг. (p<0.05).

Заключение. За 5 лет в Саратовской области произошли существенные изменения в антитромботической терапии ФП. Увеличилась частота назначения ОАК по показаниям за счет внедрения в клиническую практику ПОАК, однако профилактика инсульта остается недостаточной.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия.

Для цитирования: Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В., Агапов В.В. Динамика антитромботической терапии фибрилляции предсердий в стационаре в 2011-2012 гг. и 2016-2017 гг. (фармакоэпидемиологический анализ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):686-692. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-10

Changes in Antithrombotic Therapy of Atrial Fibrillation in the Hospital in 2011-2012 and 2016-2017 (Pharmacoepidemiological Analysis)

Olga V. Reshetko¹, Alexey V. Sokolov^{1*}, Nikolay V. Furman¹, Valerii V. Agapov²

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

² Saratov State Clinical Cardiology Dispensary. Krymskaya ul. 15, Saratov, 410039 Russia

Aim. To study the changes that have occurred in the pharmacotherapy of atrial fibrillation (AF) in the Saratov Region for 5 years by analyzing the antithrombotic therapy of patients who were admitted in a specialized department of the multidisciplinary hospital in Saratov in 2011-2012 and in 2016-2017.

Material and methods. A pharmacoepidemiological retrospective study was conducted. The object of the study was the medical records of inpatients (Form 003/y) with the diagnosis "Atrial fibrillation" (ICD-X code I48), that consecutively admitted to the cardiology department of the multidisciplinary hospital in Saratov from January 1, 2011 to December, 31, 2012 (n=211) and from January 1, 2016 to December, 31, 2017 (n=227). Criteria for inclusion in the study: patients over 18 years of age, established diagnosis of non-valvular AF of ischemic genesis. Exclusion criteria from the study: non-ischemic cardiomyopathy, thyrotoxicosis, congenital heart defects, rheumatic heart damage, acute coronary syndrome, endocarditis, myocarditis, pericarditis, pulmonary thromboembolism, the presence of prosthetic heart valve. Pharmacoepidemiological analysis was carried out for the drugs prescribed during hospitalization and given by doctors at discharge of patients from the hospital. The risk of ischemic stroke was assessed using the CHA₂DS₂-VASc score, and the risk of bleeding – according to the HAS-BLED score.

Results. When analyzing the risk of ischemic stroke, it was found that 100% of patients in 2011-2012 years and 98.2% in 2016-2017 years had indications for the prescription of oral anticoagulants (OACs). In 2011-2012 there were no patients with a low risk of stroke (CHA₂DS₂-VASc=0). High risk of bleeding (HAS-BLED≥3) occurred in 4.7% of patients in 2011-2012 and in 10.6% in 2016-2017, however, due to the high risk of stroke, the refusal to prescribe OAC in these patients was inappropriate in accordance with the recommendations for the treatment of AF.

In the group of patients with CHA₂DS₂-VASc=0 in 2016-2017 antiplatelet therapy was prescribed in 100% at the hospital stage and at discharge, which contradicts the guidelines, according to which antithrombotic therapy is not recommended to patients with CHA₂DS₂-VASc=0.

In patients with $CHA_2DS_2-VASc=1$, a low percentage of anticoagulants prescription was noted. In 2016-2017 OACs were prescribed only in 12.5% of patients at all stages of observation. In 2011-2012 OAC alone was prescribed only to 1 person (20%) at the hospital stage, which does not comply with modern guidelines for the treatment of patients with AF, according to which patients with a risk score $CHA_2DS_2-VASc=1$ are recommended to receive OACs in the absence of contraindications.

OACs prescription in group $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ occurred only in 15% of patients in 2011-2012 and in a third of patients in 2016-2017 ($p < 0.05$). The frequency of isolated use of OACs significantly increased in 2016-2017 compared to 2011-2012 mainly due to the increase in the spectrum of direct OACs (DOACs) ($p < 0.05$). The frequency of antiplatelet therapy in 2016-2017 compared to 2011-2012 significantly decreased ($p < 0.05$).

Conclusion. For 5 years there have been significant changes in the antithrombotic therapy of AF in the Saratov Region. The frequency of prescribing OACs according to indications has increased mainly due to the introduction of the DOACs into clinical practice. However, prevention of stroke remains insufficient.

Keywords: pharmacoepidemiology, atrial fibrillation, antithrombotic therapy.

For citation: Reshetko O.V., Sokolov A.V., Furman N.V., Agapov V.V. Changes in Antithrombotic Therapy of Atrial Fibrillation in the Hospital in 2011-2012 and 2016-2017 (Pharmacoepidemiological Analysis). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):686-692. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-10

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

Received/Поступила: 05.12.2019

Accepted/Принята в печать: 11.02.2020

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений ритма сердца, которое диагностируется более чем у 3% взрослых людей старше 20 лет [1,2], и в ближайшие десятилетия в мире ожидается более чем двукратный рост распространенности ФП [3,4]. За последнее десятилетие произошли изменения в эпидемиологии ФП в Европе: пациенты с ФП стали старше, увеличилась коморбидность, частота госпитализаций по поводу инсультов снижалась, повысилось потребление оральных антикоагулянтов (ОАК), в том числе – прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) [5-7].

Самой значимой угрозой ФП являются тромбоэмболические осложнения (ТЭО). ФП увеличивает риск мозгового инсульта (МИ) в 5 раз и является причиной 15-20% случаев ишемического инсульта [8]. Более чем у 90% больных с ФП имеется, по крайней мере, одна сопутствующая кардиологическая патология. Артериальная гипертензия (АГ) встречается более чем у 60% больных ФП, клинически выраженная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-IV функционального класса по NYHA более чем у 30%. Ишемической болезнью сердца (ИБС) страдают около 20% больных ФП [9,10]. Смертность среди пациентов с ФП приблизительно в 2 раза выше, чем у больных с синусовым ритмом [11,12].

В последнее десятилетие произошли существенные изменения в подходах к лечению ФП, в частности, к профилактике ТЭО. В 2011 г. в России были приняты рекомендации ВНОК и ВНОА по диагностике и лечению ФП (2011 г.), в основу которых был положен текст Европейских рекомендаций по ведению больных с ФП 2010 г. [13]. В 2012 г. были опубликованы результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований по применению ПОАК ARISTOTLE и ROCKET-AF

[14,15]. В том же году было опубликовано дополнение к рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) [16]. В 2016 г. увидела свет новая версия рекомендаций ЕОК, в которых предусмотрено назначение ПОАК с целью профилактики ТЭО [17]. На современном этапе лечение ФП основывается на рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО), Всероссийского научного общества специалистов по аритмологии (ВНОА) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ) по диагностике и лечению ФП (2017) [18].

Эффективная профилактика ТЭО остается нерешенной проблемой у больных неклапанной ФП, с чем связан высокий риск развития мозгового инсульта (МИ) у данной категории пациентов. Это обусловлено как узким терапевтическим диапазоном и высоким риском межлекарственного взаимодействия при использовании антагонистов витамина К (АВК), так и индивидуальной вариабельностью гипокоагуляционного эффекта ПОАК в сочетании с низкой приверженностью к их применению в реальной клинической практике. В нашей стране ПОАК вошли в практику лечения ФП за последнее десятилетие, их внедрение в клиническую практику сопровождается изменением «ландшафта» профилактики МИ у больных ФП, повышением приверженности анти тромботической терапии, предлагаемой в современных клинических рекомендациях у больных с впервые выявленной ФП [19-21], хотя у значительной части больных ФП профилактика ТЭО остается неоптимальной.

Целью исследования было оценить динамику анти тромботической терапии больных ФП в Саратовской области в течение 5 лет (2011-2012 гг. и в 2016-2017 гг.) на примере специализированного отделения одного из многопрофильных стационаров г. Саратова.

Материал и методы

Проведено фармакоэпидемиологическое сплошное ретроспективное исследование, основанное на анализе медицинских карт стационарных больных (форма 003/у) с диагнозом «Фибрилляция предсердий» (МКБ – I48), последовательно поступивших в кардиологическое отделение одной из муниципальных больниц г. Саратова с 01.01.2011 г. по 31.12.2012 г. и с 01.01.2016 г. по 31.12.2017 г. На основании историй болезней была разработана индивидуальная регистрационная карта, в которой отмечались демографические (пол, возраст) характеристики пациентов, данные анамнеза, методы обследования (данные электрокардиограммы, эхокардиографии, рентгенография сердца, лабораторные методы обследования) и их результаты, основной диагноз и сопутствующая патология, проводившееся лечение, рекомендации при выписке.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет, установленный диагноз неклапанной ФП (код по МКБ-Х: I48.0, I48.1, I48.2) ишемического генеза. Критерии исключения: кардиомиопатии неишемического генеза (I42- I43 по МКБ-10), тиреотоксикоз (E05 по МКБ-10), врожденные пороки сердца (I34- I36 по МКБ-10), ревматические поражения сердца (I01, I05-I09 по МКБ-10), острый коронарный синдром (ОКС) (I20-I24 по МКБ-10), эндокардит (I33 по МКБ-10), миокардит (I40-I41 по МКБ-10), перикардит (I30-I32 по МКБ-10), тромбоэмболия легочной артерии (I26 по МКБ-10), выраженные структурные изменения клапанов сердца по данным ЭХОКГ, наличие протеза сердечного клапана (Z95.2-Z95.4 по МКБ-10).

Фармакоэпидемиологический анализ проводился для лекарственных препаратов, назначенных при госпитализации в стационар. Кроме этого, рассматривались рекомендации, данные врачами при выписке пациентов. Догоспитальный этап лечения, диагноз до госпитализации, а также анамнестические данные у пациентов относительно формы ФП не рассматривались ввиду отсутствия качественных данных в историях болезней. В работе использована общепринятая шкала оценки значимости рекомендаций, предусматривающая классы рекомендаций (I, IIA, IIB, III) и уровни доказательности положений (A, B, C). Диагнозы кодировались в соответствии с МКБ-10. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Для описания количественных признаков применялись методы описательной статистики. Вычислялись средняя арифметическая, стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего значения, ошибка репрезентативности. Для оценки статистической значимости различий использовали параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Пирсона) ме-

тоды статистического анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Всего в анализ были включены данные 438 больных ФП, удовлетворяющих критериям включения и исключения, госпитализированных в выбранное отделение в 2011-2012 гг. и в 2016-2017 гг. (табл. 1).

В 2016-2017 гг. по сравнению с 2011-2012 гг. статистически значимо увеличилась доля пациентов старше 75 лет, хотя средний возраст пациентов в обеих группах не различался ($p > 0,05$). В 2011-2012 гг.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with atrial fibrillation

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ФП

Параметр	2011-2012 гг. (n=211)	2016-2017 гг. (n=227)
Демографические данные пациентов		
Возраст, лет	63,6±0,63	65,5±0,63
Возраст ≥75 лет, %	12,3	19,4*
Возраст 65-74 года, %	28,9	37,9
Мужчины, %	60,2	44,9*
Женщины, %	39,8	55,1*
Течение ФП		
Бессимптомное, %	13,3	9,7
Симптомное, %	86,7	90,3
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе		
Ишемический инсульт, %	9	12,8*
ТИА, %	0,5	2,2
Системные тромбоэмболии, %	1,4	4,4
Кровотечения, %	0,5	5,7*
ИМ, %	27,5	22,9
Сопутствующие заболевания		
АГ, %	91	86,3
ИБС, %	100	100
ХСН, %	91,5	88,5
II ФК (NYHA), %	9,5	8,8
III ФК (NYHA), %	56,9	72,7*
IV ФК (NYHA), %	23,7	12,8*
СД 2 типа, %	11,4	19,4*
Ожирение, %	80,1	62,5*
Форма ФП		
Впервые выявленная, %	6,6	2,2*
Пароксизмальная, %	4,7	7,5
Персистирующая, %	42,3	36,1
Постоянная, %	46,4	54,2

* $p < 0,05$ по сравнению с 2011-2012 гг.

ФП – фибрилляция предсердий, ТИА – транзиторные ишемические атаки, ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, СД – сахарный диабет

среди пациентов было статистически значимо больше мужчин, в 2016-2017 гг. – женщин. Длительность «аритмического» анамнеза у больных ФП в 2011-2012 гг. составила $4,81 \pm 0,3$ лет, в 2016-2017 гг. – в среднем $7,56 \pm 0,51$ лет ($p < 0,05$). Транзиторные ишемические атаки и МИ в анамнезе чаще регистрировались в 2016-2017 гг. (табл. 1).

Частота и виды диагностических мероприятий, проводимых у больных ФП в стационаре, согласуются с минимальным планом обследования больных ФП, обозначенным в рекомендациях [18]. В 2011-2012 гг. статистически значимо чаще регистрировалась впервые возникшая ФП (табл. 1).

Стоит отметить высокий уровень кардиальной коморбидности у больных ФП – более 90% пациентов в 2011-2012 гг. и в 2016-2017 гг. страдали ИБС, АГ или ХСН, при этом частота встречаемости клинически выраженной ХСН III-IV ФК (NYHA) в 2016-2017 гг. была выше по сравнению с 2011-2012 гг. ($p < 0,05$). Клинически выраженная ХСН чаще ассоциировалась с постоянной, чем с пароксизмальной ФП в обеих группах ($p < 0,05$).

При анализе риска развития ТЭО по шкале CHA_2DS_2-VASc (табл. 2) было выявлено, что у 100% больных в 2011-2012 гг. и у 98,2% в 2016-2017 гг. имелись показания к назначению ОАК ($p \geq 0,05$).

В 2011-2012 гг. не было пациентов с низким риском развития МИ ($CHA_2DS_2-VASc = 0$). В 2016-2017 гг. было больше пациентов с высоким риском развития кровотечения по шкале HAS-BLED ($p < 0,05$). Согласно рекомендациям [18] назначение ОАК должно быть рассмотрено у всех мужчин с ФП и риском 1 балл по шкале CHA_2DS_2-VASc и женщин с ФП и 2 баллами по

шкале CHA_2DS_2-VASc (класс IIA уровень B). Терапия ОАК показана всем мужчинам с ФП и количеством баллов по шкале $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ и женщинам с ФП и $CHA_2DS_2-VASc \geq 3$ (класс I уровень A) [18]. В нашем исследовании в популяции пациентов не было женщин с количеством баллов по шкале $CHA_2DS_2-VASc < 3$, таким образом, они все относились к высокой группе риска развития МИ, и показания к назначению ОАК при анализе по новым рекомендациям не изменились.

На этапе госпитализации в стационар (табл. 3) всем пациентам с низким риском ТЭО ($CHA_2DS_2-VASc = 0$) в 2016-2017 гг. назначалась терапия антиагрегантами. Всем пациентам с 1 баллом по шкале CHA_2DS_2-VASc в 2011-2012 гг. и 2016-2017 гг. была назначена анти тромботическая терапия, при этом ОАК изолированно в соответствии с рекомендациями были назначены лишь 20% пациентов в 2011-2012 гг. и 12,5% – в 2016-2017 гг. ($p \geq 0,05$). У 20% пациентов в 2012-2012 гг. имело назначение комбинации АВК (варфарин) и антиагрегантного препарата, что значительно повышает риск развития кровотечения. Стоит отметить, что у пациентов, получавших при госпитализации в 2011-2012 гг. АВК (как изолированно, так и в сочетании с антиагрегантами), целевое МНО при выписке достигнуто не было. Назначение ОАК в группе высокого риска развития МИ ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$) имело место лишь у 15% пациентов в 2011-2012 гг. и у трети больных в 2016-2017 гг. ($p < 0,05$). Частота изолированного применения ОАК достоверно увеличилась в 2016-2017 гг. по сравнению с 2011-2012 гг. преимущественно за счет возрастания частоты применения ПОАК ($p < 0,05$). Частота применения антиагрегантной терапии в 2016-2017 гг. по сравнению с 2011-2012 гг. снизилась ($p < 0,05$). МНО в терапевтическом диапазоне находилось лишь у трети больных, получавших варфарин в 2016-2017 гг., в 2011-2012 гг. целевое МНО при выписке у пациентов, получавших АВК, достигнуто не было.

При выписке на амбулаторный этап (табл. 3) в 2011-2012 гг. и в 2016-2017 гг. сохранилась тенденция к назначению антиагрегантной терапии у больных с низким и умеренным риском развития инсульта. ОАК при высоком риске инсульта не были рекомендованы 85,5% в 2011-2012 гг. и 53% – в 2016-2017 гг. ($p < 0,05$).

Обсуждение

При анализе данных современных Российских регистров больных ФП было выявлено, что средний возраст пациентов, госпитализированных в 2011-2012 гг. и 2016-2017 гг. в выбранный стационар г. Саратова был ниже среднего возраста пациентов, включенных в Российские регистры [24-26]. Данные о большей частоте встречаемости ФП среди женщин

Table 2. Risk stratification in patients with atrial fibrillation according to the CHA_2DS_2-VASc and HAS-BLED scales

Таблица 2. Стратификация риска у больных ФП по шкалам CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED

Параметр	2011-2012 гг. (n=211)	2016-2017 гг. (n=227)
Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений CHA_2DS_2-VASc		
$CHA_2DS_2-VASc = 0$, %	0	1,8*
$CHA_2DS_2-VASc = 1$, %	2,4	3,5
$CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, %	97,6	94,7
CHA_2DS_2-VASc , баллы	$4,23 \pm 0,11$	$4,45 \pm 0,12$
Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED		
HAS-BLED < 3 , %	95,3	89,4*
HAS-BLED ≥ 3 , %	4,7	10,6*
HAS-BLED, баллы	$1,17 \pm 0,05$	$1,31 \pm 0,06$
* $p < 0,05$ по сравнению с 2011-2012 гг. ФП – фибрилляция предсердий		

Table 3. Antithrombotic therapy according to the risk on the CHA₂DS₂-VASc scale (% of the total number of patients)
Таблица 3. Проводимая анти тромботическая терапия в соответствии с риском по шкале CHA₂DS₂-VASc

	CHA ₂ DS ₂ -VASc=0 (n=4)		CHA ₂ DS ₂ -VASc=1 (n=13)		CHA ₂ DS ₂ -VASc≥2 (n=421)	
	2011-2012 (n=0)	2016-2017 (n=4)	2011-2012 (n=5)	2016-2017 (n=8)	2011-2012 (n=206)	2016-2017 (n=215)
Стационарный этап (% от общего количества больных)						
Любая анти тромботическая терапия	-	100	100	100	100	95,8*
Антиагреганты	-	100	60	87,5	84,5	56,7*
АСК	-	0	60	25	77,7	10,2*
Клопидогрел	-	0	0	0	0	0,9
АСК+клопидогрел	-	75	0	62,5*	6,8	43,7*
Тикагрелор	-	0	0	0	0	0,5
АСК+тикагрелор	-	25	0	0	0	1,4
ОАК	-	0	20	12,5	0,9	28,4*
АВК (варфарин)	-	0	20	0	0,9	6*
Прямой ингибитор тромбина (дабигатран)	-	0	0	12,5	0	19,1*
Пероральный ингибитор фактора X _a (ривароксабан)	-	0	0	0	0	3,2*
Антиагреганты+ОАК	-	0	20	0	14,6	10,7
Выписка на амбулаторный этап (% от общего количества больных)						
Любая анти тромботическая терапия	-	100	100	100	97,1	99,1
Антиагреганты	-	100	60	87,5	82,5	52,1*
АСК	-	25	60	25	78,6	9,8*
Клопидогрел	-	0	0	0	0	0,5
АСК+клопидогрел	-	50	0	62,5*	3,9	40,9*
АСК+тикагрелор	-	25	0	0	0	1,4
ОАК	-	0	0	12,5	1,9	37,7*
АВК (варфарин)	-	0	0	0	1,9	7*
Дабигатран	-	0	0	12,5	0	23,2*
Ривароксабан	-	0	0	0	0	7,4*
Антиагреганты+ОАК	-	0	40	0	12,6	9,3

*p<0,05 по сравнению с 2011-2012 гг.
АСК – ацетилсалициловая кислота, ОАК – оральные антикоагулянты, АВК – антагонист витамина К

в 2016-2017 гг. сопоставимы с данными Российских регистров о приблизительно равном распределении мужчин и женщин с превалированием в ряде регистров женщин, что может быть связано с недостаточной обращаемостью мужчин в России за медицинской помощью [24-26]. Увеличение длительности «аритмического анамнеза» у больных ФП в 2016-2017 гг. по сравнению с 2011-2012 гг. может быть объяснено увеличением частоты повторных госпитализаций в кардиологические стационары, а также увеличением продолжительности жизни больных ФП. Полученные нами данные о частоте ТЭО в анамнезе в целом соответствуют данным об ишемических событиях в анамнезе у больных ФП, включенных в Российские регистры [24-26]. Увеличение частоты регистрации МИ у больных ФП, госпитализированных в 2016-2017 гг., можно объяснить лучшей выживаемостью пациентов с перенесенными ТЭО за данный промежуток времени.

Высокий уровень коморбидности больных ФП в данном исследовании коррелирует с данными Российских регистров. Большим числом пациентов старше 75 лет, госпитализированных в 2016-2017 гг., и высоким уровнем кардиальной коморбидности у пациентов с постоянной формой ФП можно объяснить статистически значимо более высокую частоту регистрации клинически выраженной ХСН у данной группы пациентов.

Согласно современным руководствам по лечению больных ФП неотъемлемой частью терапии данного нарушения ритма сердца является профилактика ТЭО. Выбор тактики анти тромботической терапии основывается на оценке риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc и оценке риска кровотечений по шкале HAS-BLED [18]. Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc у больных ФП в нашем исследовании был сопоставим с данными крупных российских регистров [24,25]. Таким обра-

зом, практически у всех больных в обеих группах сравнения имелись показания к назначению ОАК, что сопоставимо с данными Российских регистров [22-26]. Согласно рекомендациям [18] анти тромботическая терапия у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП выбирается по тем же критериям, что и у больных с постоянной ФП (класс IIA уровень А) [18].

Анализ анти тромботической терапии в группах пациентов с различным риском развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc выявил существенные противоречия клиническим рекомендациям. Отсутствие применения ОАК пациентами с умеренным риском МИ в 2011-2012 гг. и низкий процент их применения в 2016-2017 гг. противоречит рекомендациям, согласно которым при отсутствии противопоказаний у пациентов с умеренным риском развития МИ по шкале CHA₂DS₂-VASc должно быть рассмотрено назначение ОАК [18]. Лишь 12,4% в 2011-2012 гг. и 24,2% в 2016-2017 гг. принимали ОАК в соответствии с рекомендациями (Класс I, уровень А) [18].

Согласно рекомендациям [18] комбинация ОАК и антиагрегантных препаратов повышает риск кровотечения, и ее необходимо избегать у пациентов с ФП в отсутствие других показаний для назначения анти тромботической терапии (Класс III, уровень В). В нашем исследовании подобная комбинация имела место у всех пациентов, получавших ОАК в 2011-2012 гг. Анализ госпитального этапа выявил противоречие рекомендациям по анти тромботической терапии пациентов с низким риском инсульта. В стационаре частота применения ОАК у больных с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc как в 2011-2012 гг., так и в 2016-2017 гг. оставалась на низком уровне, и не превышала 20%.

Частота назначения ОАК больным с высоким риском МИ на этапе госпитализации в обследованном

стационаре (табл. 3) была значительно ниже частоты назначения ОАК среди пациентов с CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 в Российских регистрах [24-26].

Полученные нами данные о структуре анти тромботической терапии ФП в сравнении с фармакоэпидемиологическим анализом лекарственных препаратов, используемых для лечения ФП в реальной клинической практике в кардиологических стационарах г. Саратова в 2000-2001 гг. и 2008-2009 г, опубликованным И.В. Грайфер [27], демонстрируют, что частота назначения ОАК по показаниям за 10 лет сохранилась примерно на том же уровне, и составляет менее 30%. Частота назначения АВК снизилась в среднем на 10%, и главным образом в реальной клинической практике применяются ПОАК. В целом за последние 10 лет в кардиологических стационарах Саратовской области сохраняется низкий уровень назначения ОАК при наличии показаний к их применению.

Заклучение

За 5 лет произошли существенные изменения в анти тромботической терапии ФП в обследованном стационаре. Увеличилась частота назначения ОАК больным ФП с высоким риском развития ТЭО преимущественно за счет внедрения в клиническую практику ПОАК, однако профилактика ТЭО в реальной клинической практике остается не полностью соответствующей существующим клиническим рекомендациям.

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. Björck S, Palaszewski B., Friberg L., Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44(11):3103-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.002329.
2. Haim M., Hoshen M., Reges O., et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001486. DOI:10.1161/JAHA.114.001486.
3. Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J., et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746-51. DOI:10.1093/eurheartj/ehz280.
4. Conen D. Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1323-4. DOI:10.1093/eurheartj/ehy171.
5. Gadsbøll K., Gadsbøll K., Staerk L., et al. Increased use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: temporal trends from 2005 to 2015 in Denmark. *Eur Heart J*. 2017;38(12):899-906. DOI:10.1093/eurheartj/ehw658.
6. Proietti M., Laroche C., Nieuwlaar R., et al. Increased burden of comorbidities and risk of cardiovascular death in atrial fibrillation patients in Europe over ten years: A comparison between EORP-AF pilot and EHS-AF registries. *Eur J Intern Med*. 2018;55:28-34. DOI:10.1016/j.ejim.2018.05.016.
7. Cowan J.C., Wu J., Hall M., et al. A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2018;39:2975-83. DOI:10.1093/eurheartj/ehy411.
8. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M., et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667.
9. Nieuwlaar R., Capucci A., Camm A.J., et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2422-34. DOI:10.1093/eurheartj/ehi505.
10. Nabauer M., Gerth A., Limbourg T., et al. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11(4):423-34. DOI:10.1093/europace/eun369.
11. Bokerija L.A., Revishvili A.Sh., Oganov R.G., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with atrial fibrillation. *Vestnik Aritmologii*. 2010;59:53-77 (In Russ.) [Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш., Оганов Р.Г., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Вестник Аритмологии. 2010;59:53-77].
12. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial. *Eur Heart J*. 2010;31:967-75. DOI:10.1093/eurheartj/ehn599.
13. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429. DOI:10.1093/eurheartj/ehq278.

14. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. For the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
15. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. For the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
16. Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R., et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-47. DOI:10.1093/eurheartj/ehs253.
17. 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.
18. Atrial fibrillation. Clinical guidelines [cited 12/01/2019]. Available at: <https://racvs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf> (In Russ.) [Фибрилляция предсердий. Клинические рекомендации [цитировано 01.12.2019]. Доступно на: <https://racvs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf>].
19. Camm A.J., Accetta G., Ambrosio G. for the GARFIELD-AF Investigators, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103:307-14. DOI:10.1136/heartjnl-2016-309832.
20. Huisman M.V., Rothman K.J., Paquette M. et al. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(7):777-85. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.061.
21. Apenteng P.N., Gao H., Hobbs F.D.R., et al. Temporal trends in antithrombotic treatment of real-world UK patients with newly diagnosed atrial fibrillation: findings from the GARFIELD AF registry. *BMJ Open.* 2018;8:e018905. DOI:10.1136/bmjopen-2017-018905.
22. Boytsov S.A., Luk'yanov M.M., Yakushin S.S., et al. Cardiovascular diseases registry (REKVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):44-50 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366-77]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
23. Stepina E.V., Lukyanov M.M., Bichurina M.A., et al. Prescription of medications influencing prognosis in atrial fibrillation with arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, by the registry REKVAZA-CLINIC. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(2):146-54 (In Russ.) [Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А., и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):146-54]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-2-33-38.
24. Yakusevich V.V., Pozdnyakova E.M., Yakusevich V., et al. An outpatient with atrial fibrillation: key features. The first data of REKVAZA FP - Yaroslavl register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015;11(2):149-52 (In Russ.) [Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Симонов В.А., и др. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП - Ярославль. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(2):149-52]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-2-149-152.
25. Martsevich S.Y., Navasardian A.R., Kutishenko N.P., et al. Studying atrial fibrillation on the basis of the "PROFILE" registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(2):35-9 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;2:35-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-2-35-39.
26. Korennova O.Y., Mal'cev S.N., Petrenko A.V., et al. Atrial fibrillation in real clinical practice: lessons from one regional registry. *Difficult Patient.* 2015;13(4):8-11 (In Russ.) [Кореннова О.Ю., Мальцев С.Н., Петренко А.В., Булахова Е.Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра. Трудный Пациент. 2015;13(4): 8-11].
27. Grajer I.V., Kuvshinova L.E., Dolotovskaya P.V., et al. Risk of thromboembolic complications and antithrombotic therapy in in-patients with permanent and recurrent atrial fibrillation in real clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2012;8(5):675-80 (In Russ.) [Грайфер И.В., Кувшинова Л.Е., Долотовская П.В., и др. Риск тромбозомболических осложнений и анти тромботическая терапия у госпитализированных больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(5):675-80]. DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-5-675-680.

About the Authors:

Olga V Reshetko – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Alexey V. Sokolov – Post-Graduate Student, Chair of Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Nikolay V. Furman – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Valerii V. Agapov – MD, PhD, Chief Physician, Saratov State Clinical Cardiology Dispensary

Сведения об авторах:

Решетько Ольга Вилоровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии, СГМУ им. В.И. Разумовского

Соколов Алексей Владимирович – аспирант, кафедра фармакологии, СГМУ им. В.И. Разумовского

Фурман Николай Викторович – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии, СГМУ им. В.И. Разумовского

Агапов Валерий Владимирович – д.м.н., главный врач, Областной клинический кардиологический диспансер

Фармакоэкономический анализ терапии воспроизведенными препаратами статинов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (по данным исследования ПРИОРИТЕТ)

Сергей Юрьевич Марцевич, Юлия Владимировна Лукина*,
Наталья Петровна Кутишенко

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр. 3

Цель. Выполнить на основании данных нерандомизированного неконтролируемого исследования ПРИОРИТЕТ фармакоэкономическую оценку применения воспроизведенных препаратов статинов у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В программу ПРИОРИТЕТ было включено 298 пациентов с высоким (29; 9,7%) и очень высоким (269, 90,3%) ССР. Всем пациентам был рекомендован прием воспроизведенных препаратов аторвастатина и розувастатина в индивидуально назначенной дозе. Через 1 мес (В1) при недостижении целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) была предусмотрена титрация дозы статина. Через 3 мес наблюдения (В3) оценивали эффект гиполипидемической терапии статинами. Завершили исследование 295 человек, результаты липидного профиля были предоставлены у 285 пациентов. Для выполнения фармакоэкономического анализа и оценки отношения «стоимость/эффективность» были использованы цены на препараты воспроизведенных статинов одной из интернет-аптек. Эффективность статинов определялась по доле снижения уровня ХС ЛПНП, а также по проценту достижения целевого уровня ХС ЛПНП.

Результаты. На первом этапе выполнения фармакоэкономического анализа критерием эффективности 3-месячной гиполипидемической терапии было снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л. Медиана и интерквартильный размах указанного показателя «стоимость/эффективность» для аторвастатина составили 658,2 (431,5; 1257,1) руб/ммоль/л, для розувастатина – 621,0 (390,7; 940,6) руб/ммоль/л ($p=0,45$). Результаты сравнительного анализа отношения «стоимость/эффективность» (при указанном показателе эффективности) в подгруппах больных высокого и очень высокого ССР, с достижением и недостижением целевого уровня ХС ЛПНП, приверженных и неприверженных к приему статинов выявили экономическое преимущество статинов в группах приверженных больных ($p=0,35$), пациентов высокого риска ($p<0,0001$) и лиц, достигших целевого уровня ХС ЛПНП ($p=0,002$) при сопоставлении с соответствующими группами сравнения. Несмотря на выявленную большую эффективность розувастатина в дозах 20 мг/сут и 40 мг/сут (расчет отношения «стоимость/эффективность» достижения целевых значений ХС ЛПНП [накопленный процент] для конкретных доз статинов), определение отношения «стоимость/эффективность» для каждого воспроизведенного статина в целом показало более высокую экономическую целесообразность применения аторвастатина.

Заключение. Фармакоэкономический анализ терапии воспроизведенными препаратами статинов, выполненный по данным нерандомизированного неконтролируемого исследования, позволяет обосновать экономическую целесообразность и преимущества применения данных препаратов в различных подгруппах пациентов, нуждающихся в таком лечении.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, отношение «стоимость/эффективность», аторвастатин, розувастатин, целевой уровень ХС ЛПНП, воспроизведенные лекарственные препараты.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. Фармакоэкономический анализ терапии воспроизведенными препаратами статинов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (по данным исследования ПРИОРИТЕТ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):693-698. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-16

Pharmacoeconomic Analysis of Therapy with Generic Statin Drugs in Patients with High and Very High Cardiovascular Risk (According to the Study PRIORITY)

Sergey Yu. Martsevich, Yulia V. Lukina*, Natalia P. Kutishenko

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To perform a pharmacoeconomic assessment of the use of generic statin drugs in patients with high and very high cardiovascular risk (CVR) in real clinical practice based on the data of the study PRIORITY.

Material and methods. The PRIORITY study included 298 patients with high (29; 9.7%) and very high (269, 90.3%) CVR. All patients were recommended to take the reproduced drugs of atorvastatin and rosuvastatin in an individually prescribed dose. After 1 month (B1), if the target level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was not reached, the statin dose was titrated. After 3 months of follow-up (B3), the hypolipidemic effect of statin therapy was evaluated. 295 people completed the study, 285 patients had the results of the lipid profile. To perform a pharmacoeconomic analysis and evaluate the "cost/effectiveness" ratio, we used the prices of generic statins in one of the online pharmacies. The effectiveness of statins was determined by the LDL-C reduction, as well as by the percentage of achieving the target LDL-C level.

Results. At the first stage of the pharmacoeconomic analysis, the criterion for the effectiveness of 3-month lipid-lowering therapy was a decrease in LDL-C level by 1 mmol/l. The median and interquartile range of the ratio "cost/effectiveness" indicator for atorvastatin was 658.2 (431.5; 1257.1) RUB/mmol/l, and for rosuvastatin – 621.0 (390.7; 940.6) RUB/mmol/l ($p=0.45$). The results of a comparative assessment of the "cost/effectiveness" ratio (with the abovementioned effectiveness indicator) in subgroups of patients with high and very high CVR, with the achievement and non-achievement of the target level of LDL-C, adherent and non-adherent to statins, revealed the economic advantage of statins in groups of adherent patients ($p=0.35$), high-risk patients ($p<0.0001$) and individuals who reached the target level of LDL-C ($p=0.002$) when compared with the corresponding comparison groups. Despite the revealed high effectiveness of rosuvastatin at doses of 20-40 mg/day (assessed by the cost/effectiveness

of achieving the target values of LDL-C for specific doses of statins), calculation of the "cost/effectiveness" ratio for each reproduced statin, in general, showed a higher economic effectiveness of atorvastatin.

Conclusion. Pharmacoeconomic analysis of therapy with generic statin drugs, performed according to the data of the non-randomized uncontrolled study, allows to justify the economic efficiency and advantages of these drugs in various subgroups of patients who need statin therapy.

Keywords: pharmacoeconomic analysis, cost/effectiveness ratio, atorvastatin, rosuvastatin, target level of LDL cholesterol, generic drugs.

For citation: Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P. Pharmacoeconomic Analysis of Therapy with Generic Statin Drugs in Patients with High and Very High Cardiovascular Risk (According to the Study PRIORITY). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):693-698. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-16

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

Received/Поступила: 11.10.2020

Accepted/Принята в печать: 17.10.2020

Согласно докладу Всемирной Организации Здравоохранения, посвященному проблеме рациональной фармакотерапии, неотъемлемой частью данного понятия является приемлемая как для конкретного пациента, так и для общества в целом стоимость лечения [1]. Изучение соотношения между параметрами качества терапии и ее стоимостью является предметом фармакоэкономики и фармакоэкономического анализа. Фармакоэкономическая оценка обуславливает и помогает в выборе того или иного метода лечения или лекарственного препарата (ЛП) для терапии конкретной категории пациентов с точки зрения как экономической целесообразности, так и приемлемой эффективности терапии.

Необходимость лечения статинами больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) подтверждена убедительными данными доказательной медицины, что находит отражение в современных клинических рекомендациях (КР) [2,3]. Несмотря на выявляемую многими исследователями положительную тенденцию в назначении этих препаратов [4-6], достижение целевых показателей эффективности гиплипидемической терапии остается по-прежнему неудовлетворительным [6,7].

Приверженность пациентов к назначенному лечению, безусловно, также играет немаловажную роль в достижении главной цели терапии статинами – улучшении прогноза заболевания и жизни пациента [8]. Фактор стоимости лечения нередко является одним из значимых барьеров приверженности [9]. Более низкая стоимость – одно из явных преимуществ воспроизведенных препаратов по сравнению с референтными лекарственными средствами. Тем не менее, целый ряд фармакоэкономических исследований не подтверждает этого преимущества в случаях, когда одновременно со стоимостью проводится оценка достигнутого эффекта от применения воспроизведенного ЛП [10,11]. Обычно в подобного рода анализах применяют результаты крупных рандомизированных иссле-

дований, обладающих высокой степенью доказательности, и в то же время имеющих целый ряд ограничений (строгий отбор пациентов согласно критериям включения/исключения, неохваченность наиболее уязвимых категорий больных (людей старческого возраста, детей, беременных, лиц с высокой коморбидностью/полиморбидностью и др.) и, в результате этого, не всегда способных достоверно отражать данные реальной клинической практики.

Поэтому целью данного исследования стала фармакоэкономическая оценка применения воспроизведенных препаратов статинов у больных высокого и очень высокого ССР в условиях реальной клинической практики на основании данных программы ПРИОРИТЕТ.

Материал и методы

В работе были использованы данные, полученные в нерандомизированном неконтролируемом исследовании ПРИОРИТЕТ, дизайн и результаты которого отражены в предыдущих публикациях [12,13].

Особенностями данной программы было распределение пациентов на 3 подгруппы на момент включения в исследование: 1) не принимающих статины; 2) лечащихся статинами неэффективно (т.е. целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности [ХС ЛПНП], согласно действующим на момент проведения программы клиническим рекомендациям [14], не достигнут); 3) пациенты, у которых целевой уровень ХС ЛПНП при лечении статинами к моменту включения в исследование был достигнут, но имелись другие показания для замены препарата.

Всем пациентам исследования был рекомендован прием atorvastatina (препарат «Новостат») или rosuvastatina («Ро-статин») производства ООО «ОЗОН» (Россия) в индивидуально назначенных лечащим врачом дозировках. Данные статины были выбраны, как препараты с доказанными эффективностью и безопасностью, а также доступной стоимостью.

Перед началом программы ПРИОРИТЕТ врачи прошли краткий обучающий курс по основным положениям актуальных на тот момент КР [14]. Кроме того, пациенты распределялись в 2 подгруппы, в зависимости от ССР: с высоким или очень высоким ССР.

Для каждого пациента было предусмотрено 3 визита в течение 3-х мес: визит включения (В0), 1 и 3 мес наблюдения (В1 и В3).

Для выполнения фармакоэкономического анализа и оценки отношения «стоимость/эффективность» были использованы цены на препараты воспроизведенных статинов одной из интернет-аптек на момент проведения исследования.

Эффективность статинов оценивалась по дельте снижения уровня ХС ЛПНП, а также по проценту достижения целевого уровня ХС ЛПНП ($<1,8$ ммоль/л для больных очень высокого ССР, и $<2,5$ ммоль/л – для пациентов высокого ССР) [14].

При выполнении фармакоэкономического анализа учитывалось не только назначение и титрация дозы статинов, но и приверженность пациентов к их приему. Приверженность определялась путем врачебного опроса и шкалы приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии [15] во время В1 и В3. По аналогичной причине из анализа эффективности по дельте ХС ЛПНП были исключены случаи с повышением к В3 исходного уровня данного показателя. Такие случаи были проанализированы по показателю достижения/недостижения целевого уровня ХС ЛПНП.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics v23.0. Описательная статистика: непрерывные количественные данные с нормальным распределением представлены в виде средних значений и среднеквадратичных отклонений, с распределением, отличным от нормального – в виде медианы и интерквартильного размаха (нормальность распределения оценивалась при помощи критерия Шапиро-Уилка). Качественные переменные описаны при помощи абсолютных значений и процентов. Для статистического анализа использованы непараметрические критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, критерий хи-квадрат, z-критерий для сравнения пропорций. Уровень статистической значимости был принят при $p < 0,05$.

Результаты

Общие характеристики пациентов (используемые при проведении фармакоэкономического анализа) представлены в табл. 1. Следует отметить, что из 298 больных исследование завершили 295 человек, однако эффективность гиполипидемической терапии во время В3 была определена только у 285 пациентов.

Table 1. General characteristics of patients

Таблица 1. Общие характеристики пациентов

Параметр	Значение
Возраст, лет	62,5±9,2
Сердечно-сосудистый риск (n=298)	
Высокий, n (%)	29 (9,7)
Очень высокий, n (%)	269 (90,3)
Подгруппа исследования (n=298)	
1 подгруппа, n (%)	112 (37,6)
2 подгруппа, n (%)	170 (57,0)
3 подгруппа, n (%)	16 (5,4)
Достижение целевого уровня ХС ЛПНП (В3 – 3 мес наблюдения; n=285)	
Достигнут при высоком ССР, n (% в группе высокого ССР)	20 (71,4)
Не достигнут при высоком ССР, n (% в группе высокого ССР)	8 (28,6)
Достигнут при очень высоком ССР, n (% в группе очень высокого ССР)	101 (39,3)
Не достигнут при очень высоком ССР, n (% в группе очень высокого ССР)	156 (60,7)
Рекомендованный статин (В0)	
Аторвастатин, n (%)	145 (48,7)
Розувастатин, n (%)	153 (51,3)
Данные представлены в виде М±σ, если не указано иное ССР – сердечно-сосудистый риск, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности	

Стоимость применяемых к В3 доз рекомендованных статинов (по сведениям одной из интернет-аптек на год проведения исследования ПРИОРИТЕТ [2017 г.]) отображена в табл. 2. Обращает на себя внимание, что стоимость применяемых, но отсутствующих в линейке производителя доз (для аторвастатина – 30, 60 и 80 мг, для розувастатина – 30 мг) оказалась дороже цены более высоких, фиксированных дозировок, так как складывалась из стоимости двух таблеток. Тем не менее, назначение таких доз было редким и, вероятно, значимо не отразилось на полученных результатах фармакоэкономического анализа.

На первом этапе выполнения фармакоэкономического анализа критерием эффективности 3-х месячной гиполипидемической терапии было снижение уровня ХС ЛПНП на единицу измерения – 1 ммоль/л.

Медиана и интерквартильный размах указанного показателя «стоимость/эффективность» для аторвастатина составили 658,2 (431,5; 1257,1) руб./ммоль/л, для розувастатина – 621,0 (390,7; 940,6) руб./ммоль/л ($p=0,45$, согласно ранговому критерию Манна-Уитни).

Результаты сравнительного анализа «стоимость-эффективность» подгрупп исследования продемонстри-

Table 2. Cost of one day of pharmacotherapy depending on the statin and its recommended dose (data from one of the online pharmacies at the time of the PRIORITY program)

Таблица 2. Стоимость одного дня лечения в зависимости от статина и его рекомендованной дозы (данные одной из интернет-аптек на момент проведения программы ПРИОРИТЕТ)

Аторвастатин		Розувастатин	
Доза препарата (мг)	Стоимость суточной дозы (руб)	Доза препарата (мг)	Стоимость суточной дозы (руб)
10	4,8	10	7,0
20	7,0	20	9,2
30	11,8	30	16,2
40	8,8	40	11,8
60	15,8		
80	17,6		

рован на рис. 1. Наименьшая величина отношения «стоимость/эффективность» зарегистрирована в подгруппе 1, включавшей «наивных» пациентов, не принимавших статины на момент включения в исследование, а наибольшая – в подгруппе 3 (в которую входили пациенты, эффективно лечившиеся к В0). Различия между подгруппой 1 и каждой из двух других подгрупп были статистически значимыми (рис. 1).

В табл. 3 приведены результаты сравнительного анализа показателя «отношение стоимость/эффективность» (при критерии эффективности – снижении уровня ХС ЛПНП на единицу измерения) в подгруппах больных высокого и очень высокого ССР, с достижением и недостижением целевого уровня ХС ЛПНП, приверженных и неприверженных к приему статинов.

На втором этапе фармакоэкономического анализа за критерий эффективности 3-х месячной терапии статинами было принято достижение целевого уровня ХС ЛПНП (% случаев).

Table 3. Comparison of the “cost/effectiveness” ratio in patient subgroups

Таблица 3. Сравнительный анализ отношения «стоимость/эффективность» в различных подгруппах пациентов

Группирующая переменная	Подгруппы	Отношение «стоимость/эффективность», Me (25%;75%), руб/ммоль/л	p*
Приверженность	Приверженные	627,0 (401,1; 1050,0)	0,35
	Неприверженные	871,6 (366,4; 1494,3)	
Достижение целевого уровня ХС ЛПНП	Достигнут	519,7 (360,0; 818,2)	<0,0001
	Не достигнут	776,5 (533,9; 1494,3)	
ССР	Высокий	454,8 (331,6; 656,3)	0,002
	Очень высокий	661,2 (420,0; 1217,7)	

* уровень статистической значимости различий при использовании критерия Манна-Уитни
ССР – сердечно-сосудистый риск, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

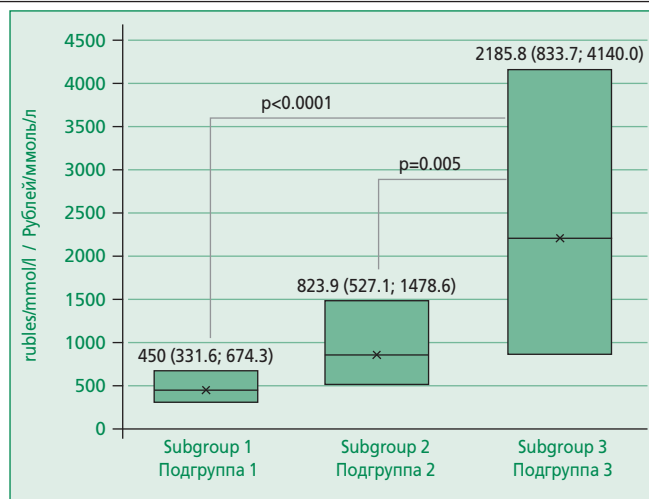


Figure 1. Comparison of the “cost-effectiveness” ratio in the subgroups of the study, Me (25%; 75%)

Рисунок 1. Сравнительный анализ отношения «стоимость-эффективность» в подгруппах исследования, Me (25%;75%)

Результаты оценки отношения «стоимость/эффективность» по достижению целевых значений ХС ЛПНП при приеме аторвастатина или розувастатина в рекомендованных дозах (с учетом титрации дозы, предусмотренной во время В1) представлены на рис. 2, где по оси абсцисс отражен накопленный процент достижения целевого уровня ХС ЛПНП при приеме воспроизведенных статинов в разных дозах, а по оси ординат – стоимость терапии этими препаратами в течение 3 мес.

Несмотря на показанную на рис. 2 большую эффективность розувастатина в дозах 20 мг/сут и 40 мг/сут, расчет отношения «стоимость/эффективность» для каждого воспроизведенного статина в целом показал более высокую экономическую целесообразность применения аторвастатина у пациентов исследования: 44558 руб/% против 52478 руб/%. Учитывая практически идентичную эффективность исследуемых воспроизведенных статинов (через 3 мес

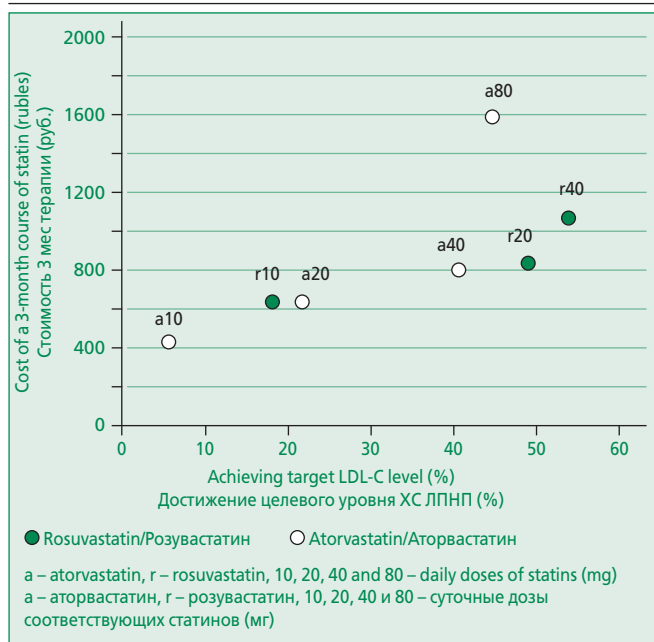


Figure 2. Cost of a 3-month course of statins in different doses and the frequency of achieving the target level of LDL cholesterol (%)

Рисунок 2. Стоимость 3-месячного приема статинов в разных дозах и достижения целевого уровня ХС ЛПНП при этом лечении (%)

терапии 46,2% больных, принимавших аторвастатин, и 49,6% пациентов, получавших розувастатин, достигли целевого уровня ХС ЛПНП), был выполнен анализ минимизации затрат. По результатам данного анализа применение аторвастатина у больных высокого и очень высокого риска позволяет сэкономить 2329 руб за 3 мес лечения (с поправкой на разницу в 3,4% в достижении целевого уровня ХС ЛПНП на аторвастатине и розувастатине).

Обсуждение

Препараты статинов в настоящее время входят в группу так называемых «жизнесохраняющих» лекарственных средств (life-saving drugs). Доказанная целесообразность применения статинов обусловлена, прежде всего, их способностью предупреждать развитие неблагоприятных событий при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе, снижать сердечно-сосудистую и общую смертность у больных высокого и очень высокого ССР.

Авторы исследований по фармакоэкономическому анализу применения статинов отмечают, что существует два пути улучшения показателя «отношение стоимость/эффективность» – это либо уменьшение стоимости применяемого статина, либо повышение его эффективности. В отношении пациентов низкого и среднего ССР более выгодным признано использование более дешевых препаратов, для больных высокого и очень высокого ССР – применение, возможно,

более дорогих, но максимально эффективных ЛП [16, 17]. Поэтому использование розувастатина, обладающего наибольшим холестеринснижающим эффектом, считается методом выбора у пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [18]. Анализ применения отдельных доз произведенных аторвастатина и розувастатина в нашем исследовании также продемонстрировал большую как экономическую, так и клиническую эффективность розувастатина в дозах 20 мг/сут и 40 мг/сут. Тем не менее, при обобщенном анализе применения указанных препаратов (а не для конкретных суточных доз) была показана, хотя и незначительная, экономическая целесообразность использования аторвастатина у пациентов высокого и очень высокого ССР для достижения целевых показателей ХС ЛПНП.

Следует подчеркнуть, что особенностью и, очевидно, преимуществом данной работы является включение в анализ показателя приверженности к приему назначенных препаратов, которым в большинстве фармакоэкономических исследований пренебрегают [16, 19]. Все расчеты с определением отношения «стоимость/эффективность» проводились у больных, которые (по данным врачебного опроса и шкалы приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии [15]) принимали рекомендованные препараты.

С другой стороны, выполненному исследованию присущи все ограничения, характерные для неконтролируемых исследований, в которых даже большой объем данных и применяемые сложные методы статистического анализа не могут компенсировать невозможность получения полных и точных сведений, избежать искажений и смещения результатов (bias), диктуют необходимость использования симуляционных методов псевдо-рандомизации и других способов искусственного уменьшения перечисленных недостатков [20].

Заключение

Фармакоэкономический анализ терапии воспроизведенными препаратами статинов, выполненный по данным нерандомизированного неконтролируемого исследования, позволяет обосновать экономическую целесообразность и преимущества применения данных препаратов в различных подгруппах пациентов, нуждающихся в этом лечении.

Ограничения исследования

Выполнение фармакоэкономического анализа с использованием данных неконтролируемого исследования не позволяет достоверно оценить эффективность альтернативного лечения (по сравнению с анализом результатов рандомизированных контроли-

руемых исследований) и ограничивает представление данных преимущественно методами описательной статистики.

Конфликт интересов: Программа ПРИОРИТЕТ выполнена при содействии ООО «ОЗОН», что никоим

образом не повлияло на мнение авторов, на результаты и выводы данной работы.

Disclosures: The PRIORITY program was carried out with the assistance of OZON LLC, which did not affect the opinion of the authors, the results, and conclusions of this study.

References / Литература

1. World Health Organization. The Rational Use of Drugs: Report of the Conference of Experts Nairobi, 1985. World Health Organization; 1985 [cited by Sep 01, 2020]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37174>.
2. Mach F, Baigent C, Catapano A.L., et al. ESC Scientific Document Group. 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.
3. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 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). Atherosclerosis. 2016;252:207-74. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
4. Ginzburg M.L., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. The capabilities of a register as a quality control of the pharmacotherapy in outpatients at high risk of cardiovascular complications (the "LIS-1" register). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(3):288-92 (In Russ.) [Гинзбург М.Л., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Возможности регистра как инструмента контроля качества фармакотерапии на амбулаторном этапе у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (регистр «ЛИС-1»). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(3):288-92]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-3-288-292.
5. Martsevich S.Yu., 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 register). 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):133-7. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-2-133-137.
6. 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.
7. Reiner Z., De Backer G., Fras Z., et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – Findings from the EUROASPIRE IV survey. Atherosclerosis. 2016;246:243-50. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.
8. Gomez Sandoval Y.H., Braganza M.V., Daskalopoulou S.S. Statin discontinuation in high-risk patients: a systematic review of the evidence. J Clin Lipidol. 2016;10(4):987-95. DOI:10.1016/j.jacl.2016.04.010.
9. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. Treatment adherence: modern view on a well-known issue. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):91-5 (In Russ.) [Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2017;16(1):91-5]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-1-91-95.
10. Kutishenko N.P., Martsevich S.Y., Tolpygina S.N., Lukina J.V. Economic reasons for generic choice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2008;4(4):36-9 (In Russ.) [Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Лукина Ю.В. Выбор дженерика с точки зрения экономической целесообразности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2008;4(4):36-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2008-4-4-36-39
11. Kesselheim A.S., Avorn J., Sarpatwari A. The High Cost of Prescription Drugs in the United States: Origins and Prospects for Reform. JAMA. 2016;316(8):858-71. DOI:10.1001/jama.2016.11237.
12. Martsevich S.Yu., Lukina Yu.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 "PRIORITY" 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 сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики (по данным наблюдательного исследования "ПРИОРИТЕТ"). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(6):52-61]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-52-61.
13. Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., et al. 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. исоавт. 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.
14. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V revision (2012) [cited by Sep 01, 2020]. Available from: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр (2012) [цитировано 01.09.2020]. Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf].
15. Martsevich S.Yu., Lukina Yu.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.
16. Morrison A., Glassberg H. Determinants of the cost-effectiveness of statins. J Manag Care Pharm. 2003;9(6):544-51. DOI:10.18553/jmcp.2003.9.6.544.
17. Kazi D.S., Virani S.S. Implications of cost-effectiveness analyses of lipid-lowering therapies: From the policy-maker's desk to the patient's bedside. Prog Cardiovasc Dis. 2019;62(5):406-13. DOI:10.1016/j.pcad.2019.10.006.
18. Hirsch M., O'donnell J., Olsson A. Rosuvastatin is cost-effective compared with atorvastatin in reaching cholesterol goals. Int J Cardiol. 2005;104(3):251-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2004.09.015.
19. Grabner M., Winegar D.A., Puneekar R.S., et al. Cost Effectiveness of Achieving Targets of Low-Density Lipoprotein Particle Number Versus Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level. Am J Cardiol. 2017 Feb 1;119(3):404-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.10.028.
20. Shulman K.A., Glick H.A., Polsky D. Pharmacoeconomics: Economic evaluation of Pharmaceuticals. Chapter 22. In: Strom BL, Kimmel SE, eds. Textbook of Pharmacoeconomics. Philadelphia, USA: Wiley; 2008. P. 678-708.

About the Authors:

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Yulia V. Lukina – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko – MD, PhD, Head of Laboratory of Pharmacoepidemiological Studies, 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, НИИЦ ТПМ

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., в.н.с., лаборатория фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НИИЦ ТПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НИИЦ ТПМ

Влияние носительства минорной аллели *rs2244613* гена *CES1* на профиль безопасности дабигатрана этексилата: мета-анализ

Шерзод Пардабоевич Абдуллаев^{1*}, Карин Бадавинович Мирзаев¹,
Павел Олегович Бочков¹, Игорь Николаевич Сычев², Дмитрий Алексеевич Сычев¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1

² Российский университет дружбы народов. Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8

Цель. Провести мета-анализ исследований о влиянии носительства аллели *C* полиморфизма *c.1168-33A>C (rs2244613)* гена *CES1* на равновесную концентрацию дабигатрана и риск развития геморрагических событий на фоне его приема.

Материал и методы. Поиск литературы был произведен в базах данных РИНЦ, Google Академии, Medline PubMed, Embase. В мета-анализ были включены исследования, в которых пациентам по показаниям (фибрилляция предсердий, инсульт, после операций по эндопротезированию суставов и др.) назначали дабигатран в различных дозировках и проводили генотипирование по носительству *rs2244613*. Ассоциация выявлялась у носителей (генотипы *AC* и *CC*) и неносителей (генотип *AA*) аллели *C rs2244613*. Количественный синтез проводили с использованием программного обеспечения OpenMetaAnalyst. Статистический анализ был проведен с помощью модели фиксированных эффектов для оценки влияния носительства аллели *C* на частоту развития любых кровотечений и модели случайных эффектов для оценки влияния на уровень равновесной плазменной концентрации дабигатрана. Однородность анализируемых исследований была проверена с помощью Q-теста Кокрана.

Результаты. В результате поиска было отобрано 5 работ, удовлетворяющих всем критериям включения/исключения мета-анализа. Отобранные работы насчитывали в общей сложности 2030 пациентов. По результатам анализа выявлено, что носительство аллели *C rs2246613* статистически значимо ассоциировано со снижением риска развития любых кровотечений на фоне приема дабигатрана (отношение рисков 0,732, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,629-0,851; $p < 0,001$). Тест на гетерогенность не выявил достоверных различий между результатами исследований ($Q=2,183$; $p=0,535$). Уровень равновесной остаточной концентрации дабигатрана был статистически незначимо ниже у носителей аллели *C rs2244613* (разность средних [mean difference] -69,324, 95% ДИ -236,687-98,039; $p=0,417$). Это может быть связано с малым размером выборки и числом исследований, включенных в мета-анализ. Проверка на гетерогенность не выявила статистически значимых различий между исследованиями ($Q=0,388$; $I^2=0\%$, $p=0,534$).

Заключение. Наличие аллели *C rs2244613* гена *CES1* статистически значимо снижает риск развития любых кровотечений на фоне приема дабигатрана, однако статистически значимой ассоциации со снижением плазменной концентрации дабигатрана не обнаружено.

Ключевые слова: *rs2244613*, дабигатран, концентрация дабигатрана, риск кровотечений, мета-анализ.

Для цитирования: Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Бочков П.О., Сычев И.Н., Сычев Д.А. Влияние носительства минорной аллели *rs2244613* гена *CES1* на профиль безопасности дабигатрана этексилата: мета-анализ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020;16(5):699-705. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-09

The *CES1* Gene *rs2244613* Minor Allele Impact on the Safety Profile of Dabigatran Etexilate: Meta-Analysis

Sherzod P. Abdullaev^{1*}, Karin B. Mirzaev¹, Pavel O. Bochkov¹, Igor N. Sychev², Dmitry A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1-1, Moscow, 123995 Russia

² Peoples Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Aim. A meta-analysis of studies on the *CES1* gene *c.1168-33A>C* polymorphism (*rs2244613*) carriage influence on the equilibrium concentration and the risk of bleeding during dabigatran taking.

Material and methods. The search was carried out in the Russian Science Citation Index, Google Academy, Medline PubMed, Embase databases. The meta-analysis included patients who according to the indications (atrial fibrillation, stroke, joint orthopedic surgery) were prescribed dabigatran in various doses. The association was identified in *rs2244613* allele *C* carriers (genotypes *AC* and *CC*) and non-carriers (genotype *AA*). Quantitative synthesis was performed using OpenMetaAnalyst software. In statistical analysis the fixed effects model was used to estimate the influence of the allele *C* carriage on the any bleeding frequency and the random effects model was used to estimate the influence on the equilibrium plasma concentration level of dabigatran. The homogeneity of the analyzed studies was verified by Cochrane Q-test.

Results. The analysis resulted in selection of 5 works matching all meta-analysis inclusion/exclusion criteria. All selected works included 2030 patients in total. The carriage of the *rs2246613* allele *C* was associated with reduction of risk of any bleeding during dabigatran taking (risk ratio [RR] 0.732, 95% confidence interval [CI] 0.629-0.851; $p < 0.001$). The heterogeneity test did not reveal any reliable differences between the study results ($Q=2.183$; $p=0.535$). The level of equilibrium residual concentration of dabigatran was not statistically significant lower for the carriers of *C* allele of the *rs2244613* (mean difference -69.324, 95%CI -236.687-98.039; $p=0.417$). This might be related to the small sample size and the number of studies included in the meta-analysis. The heterogeneity test did not reveal statistically significant differences between studies ($Q=0.388$; $I^2=0\%$, $p=0.534$).

Conclusion. The carriage of minor *C* allelic variant of *rs2244613* reduces the risk of any bleeding during dabigatran taking, however, no significant association with decrease in dabigatran concentration was found.

Keywords: *rs2244613*, dabigatran, dabigatran concentration, bleeding risk, meta-analysis.

For citation: Abdullaev S.P., Mirzaev K.B., Bochkov P.O., Sychev I.N., Sychev D.A. The *CES1* Gene *rs2244613* Minor Allele Impact on the Safety Profile of Dabigatran Etexilate: Meta-Analysis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):699-705. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-09

Received/Поступила: 04.02.2020

Accepted/Принята в печать: 08.06.2020

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
sherzodx5@gmail.com

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из наиболее распространенных форм сердечной аритмии, которая ассоциируется с развитием и прогрессированием сердечной недостаточности, ухудшением качества жизни, увеличением частоты госпитализаций. Антикоагулянтная терапия является установленным стандартом предупреждения инсульта и других тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [1]. В настоящее время более широкое распространение приобретают прямые оральные антикоагулянты (ПОАК): апиксабан, ривароксабан, дабигатран. Преимуществами ПОАК в сравнении с традиционной терапией варфарином являются: отсутствие необходимости жесткого контроля лабораторных показателей международного нормализованного отношения (МНО) и соблюдения диеты, меньшее число межлекарственных взаимодействий, быстрое наступление эффекта, меньший период полувыведения и возможность использования препаратов в фиксированных дозах [2].

Дабигатран является прямым ингибитором тромбина и, как все ПОАК, обладает сопоставимой, а в некоторых случаях, большей эффективностью и безопасностью по сравнению с варфарином [3]. Молекула дабигатрана обладает низкой биодоступностью, поэтому при пероральном приеме препарат используют в виде пролекарства дабигатрана этексилата (ДЭ) [4]. Последний превращается в активную молекулу дабигатрана в печени под действием карбоксилэстераз 1 и 2 (*CES1*, *CES2*). Ранее J. Shi и соавт. было показано, что метаболизм ДЭ в значительно большей степени зависит от активности *CES1*, чем от активности *CES2*, что позволяет рассматривать *CES1* в качестве главного звена в биотрансформации ДЭ [5].

Благодаря предсказуемому профилю фармакокинетики плазменные уровни дабигатрана остаются достаточными стабильными в течение долгого времени. В то же время исследования сообщают о возможной значительной вариации плазменных уровней дабигатрана между пациентами [6,7]. Подобная вариативность концентраций может сопровождаться недостаточным уровнем коагуляции или повышенным риском кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии. В научном обществе растет понимание, что подбор оптимального режима дозирования, а, следовательно, профиля концентрации антикоагулянтов, может являться критическим у некоторых групп пациентов, например, с высоким риском кровотечений или свертывания крови [8,9].

Выявление потенциальных факторов риска геморрагических осложнений позволяет индивидуализировать подход к назначению антикоагулянтов, что становится более актуальным и реальным в свете развития и внедрения принципов фармакогеномики в совре-

менную медицину. Дабигатран остается единственным представителем ПОАК, в отношении которого проведен полногеномный анализ и выявлены генетические детерминанты безопасности. В 2013 г. в рамках субисследования RE-LY обнаружено, что носительство минорной аллели *C* полиморфизма *c.1168-33A>C* (*rs2244613*) гена *CES1* статистически значимо коррелирует со снижением остаточной равновесной концентрации дабигатрана на 15% и снижением относительного риска развития кровотечений на 27% [10].

В последующем изучение данного полиморфизма было продолжено, однако результаты исследований не в полной мере соответствовали выводам субисследования RE-LY, в связи с чем нами видится необходимость проведения мета-анализа на тему влияния носительства аллели *C rs2244613* на плазменную концентрацию дабигатрана и связанный с этим риск развития геморрагических осложнений.

Целью проведения мета-анализа была оценка влияния носительства аллели *C rs2244613* гена *CES1* на равновесную концентрацию и риск развития геморрагических событий на фоне приема дабигатрана этексилата.

Материал и методы

Источники данных: поиск литературы был произведен в январе 2020 г. в базах данных РИНЦ (<https://www.elibrary.ru>) и Google Академии (<https://www.scholar.google.ru>) по ключевым словам: «*rs2244613*», «*CES1*», «дабигатран», «дабигатрана этексилат», «концентрация дабигатрана», «фибрилляция предсердий», «инсульт», «тромбоэмболия», «кровотечения»; в базах данных Medline PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Embase (<https://www.elsevier.com>) по ключевым словам: «*rs2244613*», «*CES1*», «dabigatran», «dabigatran etexilate», «dabigatran concentration», «atrial fibrillation», «stroke», «thromboembolic event», «bleeding».

Критериями включения исследования в мета-анализ были: оригинальное исследование, наличие генотипирования по *rs2244613* гена *CES1*, регистрация частоты кровотечений в группах различных по носительству различных аллелей *rs2244613*, наличие результатов по определению концентрации препарата в плазме крови, указание дозировки дабигатрана этексилата.

Критериями исключения были: обзорные статьи, дублирующие публикации, представление результатов в относительных величинах (процентах).

В исследованиях, содержание результатов которых недостаточно полно удовлетворяло критериям включения, первичные данные запрашивались у авторов.

Ограничений по включению исследований на основе характеристик пациента, формата публикации

(статья, реферат, тезис конференции), даты или языка не существовало.

Статистический анализ. Для проведения мета-анализа использовалось программное обеспечение Open-MetaAnalyst (Brown University, Providence, RI, USA). Для оценки размера эффекта относительно частоты развития любых кровотечений была принята модель фиксированных эффектов с использованием метода Мантеля-Хензеля с 95% доверительным интервалом (ДИ). По второму оцениваемому исходу относительно уровня равновесной плазменной концентрации дабигатрана, учитывая вариативность истинного размера эффекта данного параметра в популяции, для анализа была применена модель случайных эффектов с использованием метода Дер Симониана-Лэрда с 95% ДИ.

Основными критериями различия эффектов между опытной и контрольной группами по исходу относительно частоты развития любых кровотечений являлось RR (risk ratio; отношение рисков), по исходу относительно уровня равновесной концентрации дабигатрана – MD (mean difference; разница средних).

Однородность анализируемых исследований была проверена с помощью Q-теста Кохрана и расчета изменений в разных исследованиях, обусловленных неоднородностью данных.

Результаты и обсуждение

Был произведен поиск по ключевым словам. Была найдена 31 работа по изучению *rs2244613* гена *CES1*. После прочтения названия и резюме было удалено 5 работ, посвященных влиянию *rs2244613* на метаболизм других классов препаратов, оставшиеся 26 работ были подвергнуты тщательному анализу. После удаления обзоров и дублирующих публикаций осталось 7 работ, в которых как минимум одной из задач исследования было выявление роли носительства различных аллельных вариантов *rs2244613* в плазменной концентрации препарата и/или клинических исходах терапии дабигатраном (рис. 1).

В исследовании С. Dimatteo и соавт. [11] данные по изменению уровня равновесных концентраций были представлены в относительных цифрах (%) без

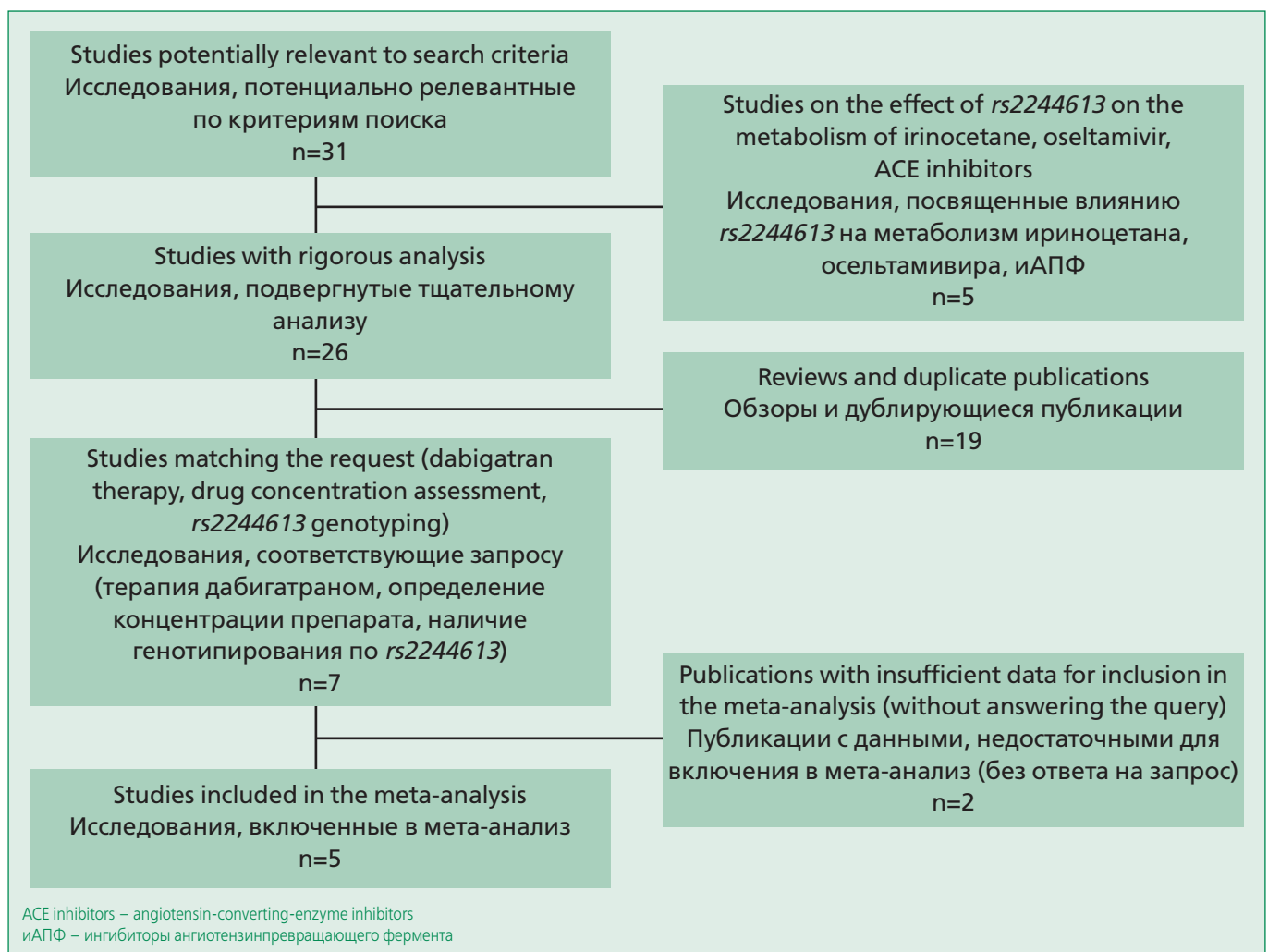


Figure 1. Search scheme for the meta-analysis

Рисунок 1. Схема результатов поиска для данного мета-анализа

разделения, на запрос первичных данных ответ получен не был. В работе Р.К. Chin и соавт. [12] значения уровней равновесных концентраций дабигатрана не были соотнесены с группами носительства определенного генотипа по *rs2244613*, на запрос ответ получен не был. По этим причинам данные исследования не были включены в мета-анализ.

Пять исследований полностью удовлетворяли условиям поиска. Отобранные работы насчитывали в общей сложности 2030 пациентов. Из них три работы представлено российскими исследованиями [13–15], одно исследование из Чехии [16], и одно представляет собой субисследование международного рандомизированного клинического исследования (РКИ) RE-LY [10]. Во всех исследованиях, кроме работы Ю.В. Мещерякова и соавт. [13], помимо генотипирования по *rs2244613* и регистрации возможных геморрагических осложнений, определялась равновесная концентрация дабигатрана.

G. Pare и соавт. [10] провели GWAS-анализ популяции, участвовавшей в RE-LY, и обнаружили достоверную ассоциацию носительства различных аллелей *rs2244613* с изменением равновесных концентраций дабигатрана этексилата и безопасностью приема препарата в сравнении со стандартной терапией варфарином у пациентов с неклапанной ФП. Длительность наблюдения составляла до 36 мес, возраст пациентов 71,7±7,5 лет (110 мг) и 71,9±7,6 лет (150 мг). В качестве конечных точек безопасности использовались частоты больших и малых кровотечений. Большими кровотечениями считались случаи, когда отмечалось снижение уровня гемоглобина ниже 20 г/л, требовалось переливание 2 единиц донорской крови или кровотечение возникало в критических областях или органах организма. Все остальные случаи кровотечений считались малыми. Стоит отметить, что данные о частоте малых или больших кровотечений в работе сгруппированы относительно дозировки препарата (110 мг или 150 мг). Относительно генотипов (AA, AC или CC) частоты кровотечений сгруппированы без разделения на типы геморрагий. Результаты определения равновесных концентраций представлены в виде средних значений ($\text{mean} \pm \text{SD}$) с разделением относительно дозировки препарата (110 или 150 мг), но без разделения относительно генотипов. Изменения равновесных концентраций в зависимости от генотипа указаны в относительных числах (в %). При запросе интересующих нас первичных данных (сгруппированных отдельно по генотипам, видам кровотечений и дозировкам) авторы отказались представить результаты в запрашиваемом формате, сославшись, во-первых, что в опубликованной работе представлены исчерпывающие данные, во-вторых, число гомозиготных носителей минорного аллельного варианта *rs2244613*

было крайне небольшим (генотип CC у 3,4%, 58 из 1694 пациентов), поэтому данные по частоте кровотечений рекомендуется интерпретировать относительно носительства и неносительства минорной аллели *C rs2244613*, без учета конкретной дозировки дабигатрана и типа геморрагий. Результаты по определению равновесной концентрации дабигатрана в данном исследовании в мета-анализе не включались.

В исследовании Ю.В. Мещерякова и соавт. [13] 72 пациента с диагнозом «неклапанная ФП» принимали дабигатран 150 мг 2 р/сут, средний возраст пациентов составлял 64,9±12,5 года, длительность наблюдения – от 1 мес. За период наблюдения возникло 5 случаев гематурии и 14 случаев тромботических осложнений. Данное исследование было использовано в мета-анализе только по конечной точке безопасности.

В исследовании А. Tomek и соавт. [16] было включено 110 пациентов после эмболического инсульта, которые получали дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут, средняя длительность наблюдения составляла 19,9 месяцев, возраст пациентов 70,2±12,7 лет. Авторы оценивали ассоциацию носительства аллели *C rs2244613* с риском развития больших кровотечений у пациентов, перенесших инсульт. Кровотечения характеризовались как большие по критериям Международного общества по проблемам тромбоза и гемостаза (ISTH). Также в работе были приведены результаты определения остаточной равновесной концентрации дабигатрана, которые были сгруппированы в зависимости от генотипа (отдельно – AA, AC или CC) и представлены в виде средних ($\text{mean} \pm \text{SD}$). У авторов запрашивались первичные данные по равновесной концентрации дабигатрана, но ответ получен не был. Данное исследование было включено только по конечной точке безопасности.

В фармакокинетическое исследование D.A. Sychev и соавт. [14] было включено 60 пациентов, которым после операции по протезированию коленного сустава назначали прием дабигатрана в дозировке 220 мг 1 р/д, возраст пациентов составил от 31 до 81 года. Клинически значимых нежелательных лекарственных реакций (в т. ч. геморрагий) обнаружено не было, носительство аллели *C rs2244613* статистически значимо не ассоциировалось с повышением значений равновесной остаточной концентрации дабигатрана. По нашей просьбе авторы предоставили первичные данные результатов определения концентрации дабигатрана в соответствии с генотипами пациентов, которые были включены в мета-анализ.

В другом проспективном исследовании D. Sychev и соавт. [15], где принимало участие 96 пациентов с ФП и хронической болезнью почек, одной из задач авторов была оценка генетических факторов (носительство минорных аллелей *rs2244613* гена *CES1*,

Table 1. Information on studies included in the meta-analysis: *rs2244613* and the risk of any bleeding

Таблица 1. Информация о включенных в мета-анализ исследованиях: *rs2244613* и риск развития любых кровотечений

Исследование	Страна	Диагноз	Длительность наблюдения	Дозировка	Количество пациентов	Возраст	Генотип	
							Количество лиц с кровотечениями всего	
							AA	AC+CC
G. Pare и соавт., 2013 г. [10]	Международное РКИ	ФП	36 мес	110 или 150 мг 2 р/сут	1692	71,8±7,6	432/1139	154/553
Ю.В. Мещеряков и др., 2017 г. [13]	Россия (Якутия)	ФП	от 1 мес	150 мг 2 р/сут	72	64,9±12,2	2/33	3/39
A. Tomek и соавт., 2018 г. [16]	Чехия	КИ	в среднем 19,9 мес	150 мг 2 р/сут	110	70,2±12,7	6/68	0/42
D.A. Sychev и соавт., 2020 г. [14]	Россия (Москва)	ФП+ХБП	в среднем 9,5 мес	110 или 150 мг 2 р/сут	96	73,4±8,1	9/35	5/61

РКИ – рандомизированное клиническое исследование, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, КИ – кардиоэмболический инсульт

Table 2. Information on studies included in the meta-analysis: *rs2244613* and Css_{min} level

Таблица 2. Информация о включенных в мета-анализ исследованиях: *rs2244613* и уровень Css_{min}

Исследование	Страна	Диагноз	Режим дозировки	Количество пациентов	Генотип	
					Css_{min} , нг/мл*	
					AA	AC+CC
D.A. Sychev и соавт., 2018 г. [14]	Россия (Саратов)	Эндопротезирование коленного сустава	220 мг 1 р/сут	60	657,9±814,1	500,3±444,2
D.A. Sychev и соавт., 2020 г. [15]	Россия (Москва)	ФП+ХБП	110 или 150 мг 2 р/сут	96	503,7±419,3	466,4±496,9

*скорректирована относительно суточной дозы препарата

ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек

rs1045642 и *rs4148738* гена *ABCB1*), обуславливающих вариабельность концентрации дабигатрана и развитие геморрагических осложнений (большие, клинически значимые небольшие и малые кровотечения). Дозировки дабигатрана этексилата составляли 110 мг (n=44) или 150 мг (n=54) 2 р/сут. Средняя длительность наблюдения составляла 9,5 мес, возраст пациентов – 73,4±8,1 лет. Оценка типов кровотечений проводилась по критериям ISTH. За период наблюдения в выборке было зафиксировано 14 геморрагических осложнений у 14 пациентов. Результаты определения остаточной равновесной концентрации дабигатрана были скорректированы относительной суточной дозы лекарственного средства (mean±SD). По нашей просьбе авторы предоставили первичные данные по частоте геморрагий и результатам определения равновесной концентрации дабигатрана в соответствии с генотипами пациентов, что было использовано в мета-анализе.

В связи с некоторыми ограничениями при сборе данных для мета-анализа и малым количеством исследований было решено, во-первых, в качестве конечной точки безопасности использовать частоту развития любых кровотечений, во-вторых, в качестве

групп сравнения взять носителей (опытная группа) и неносителей (контрольная группа) аллели *C rs2244613* (генотипы AC+CC и генотип AA, соответственно).

Для выявления ассоциации носительства аллели *C rs2244613* гена *CES1* и риска развития любых кровотечений в мета-анализ были включены работы, перечисленные в табл. 1.

По результатам четырех исследований [10, 13, 14, 16], включавших 1970 пациентов, носительство аллели *C rs2244613* статистически значимо ассоциировано со снижением риска развития любых кровотечений на фоне приема дабигатрана (ОР 0,732, 95%ДИ 0,629-0,851; p<0,001). Тест на гетерогенность не выявил статистически значимых различий между результатами исследований (Q=2,183; p=0,535) (рис. 2).

В мета-анализ по выявлению ассоциации между носительством аллели *C rs2244613* и уровнем Css_{min} дабигатрана были включены работы две работы D.A. Sychev и соавт. [14, 15], включающих 156 пациентов. Ввиду того, что дозировки препарата в обеих работах использовались разные, значения Css_{min} были нормализованы относительно дозы. Ассоциация вы-

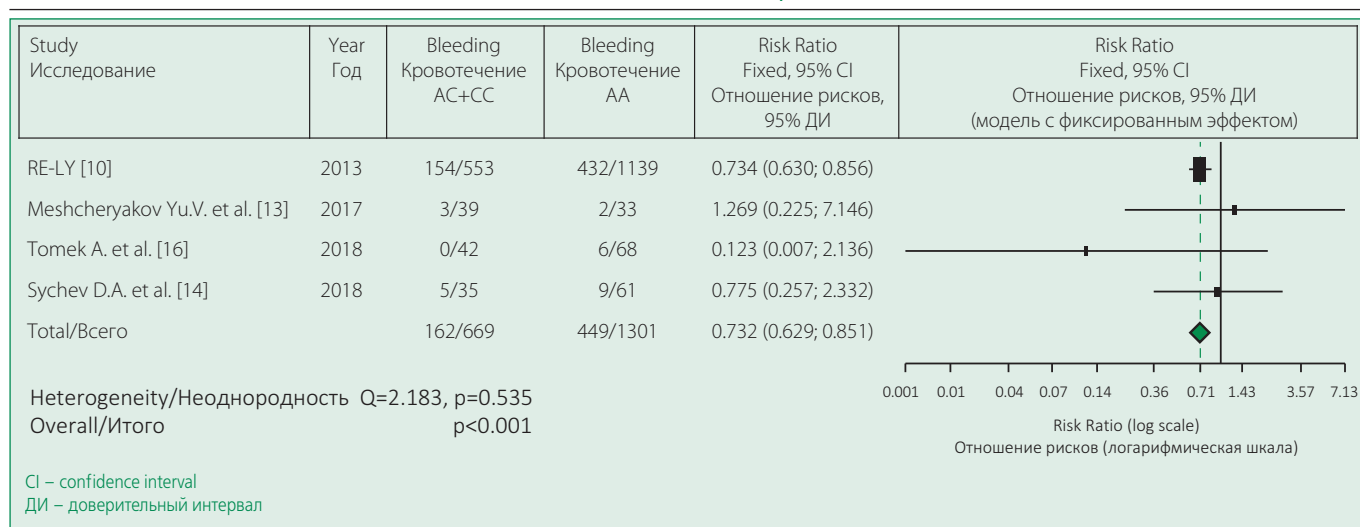


Figure 2. Forest plot comparing the risk of developing any bleeding between carriers and non-carriers of the C allele *rs2244613* of the *CES1* gene

Рисунок 2. Форест-график сравнения риска развития любых кровотечений между носителями и неносителями аллели C *rs2244613* гена *CES1*

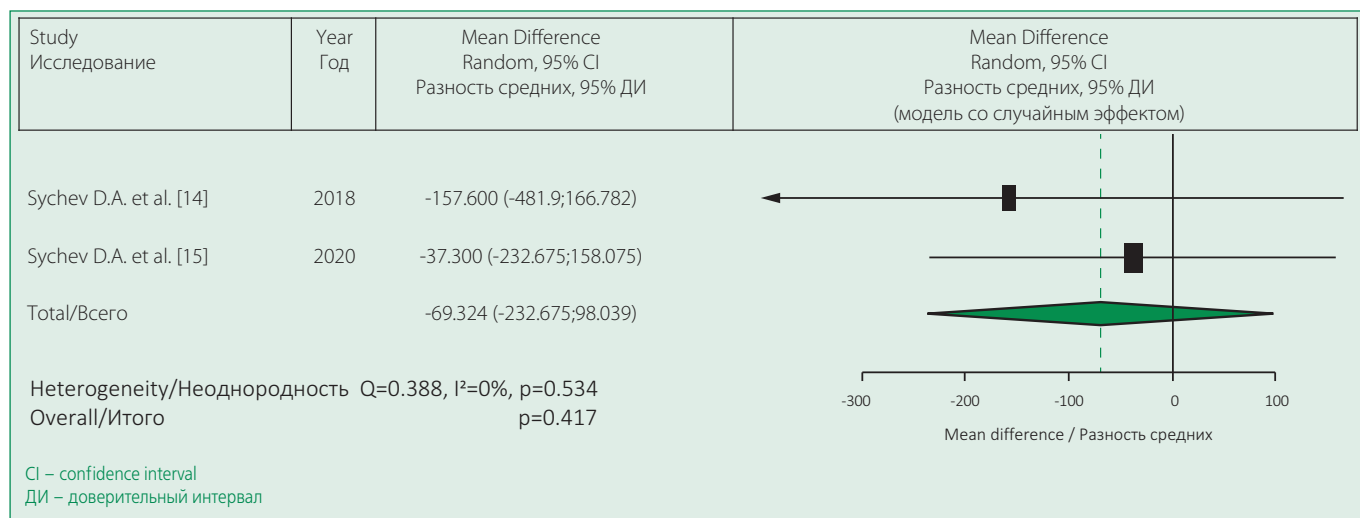


Figure 3. Forest plot comparing the levels of residual equilibrium concentration between carriers and non-carriers of the C allele *rs2244613* of the *CES1* gene

Рисунок 3. Форест-график сравнения уровней остаточных равновесных концентраций между носителями и неносителями аллели C *rs2244613* гена *CES1*

являлась у носителей (генотипы AC и CC) и неносителей (генотип AA) аллели C *rs2244613*. Описание исследований представлены в табл. 2.

При сравнении уровней Css_{min} между пациентами, носителями и неносителями аллели C *rs2244613* гена *CES1*, отобранные работы включали 156 пациента. Проверка на гетерогенность не выявила статистически значимых различий между исследованиями ($Q=0,388$; $I^2=0\%$, $p=0,534$). Мета-анализ показал, что уровень Css_{min} статистически незначимо ниже у носителей аллели C *rs2244613* (MD -69,324, 95% ДИ -236,687-98,039; $p=0,417$; рис. 3). Это может быть связано с малым размером выборки и числом самих

исследований, включенных в мета-анализ. Скорее всего, для достижения достаточного уровня статистической значимости требуется увеличение выборки.

Закключение

По результатам мета-анализа по изучению влияния полиморфизма гена *CES1* на клинические исходы терапии дабигатраном было выявлено, что носители аллели C *rs2244613* имеют статистически значимо меньший риск развития кровотечений по сравнению с неносителями, однако статистически значимой ассоциации со снижением плазменной концентрации дабигатрана не обнаружено.

Эти результаты могут свидетельствовать о перспективе использования данного полиморфизма в качестве генетической детерминанты безопасности дабигатрана, например, при коррекции дозы препарата у пациентов с повышенным риском геморрагических осложнений.

Вместе с тем очевидно, что по сравнению с другими работами, включенными в мета-анализ, наибольший вес имело субисследование RE-LY [10]. Этот факт подчеркивает необходимость проведения дополнительных фармакогенетических исследований по дабигатрану с увеличением размера выборки и повышением их качества.

References / Литература

1. Filatov A.G., Tarashvili E.G. Atrial fibrillation epidemiology and social significance. *Annals of Arrhythmology*. 2012;9(2):5-13 (In Russ.) [Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы Аритмологии*. 2012;9(2):5-13].
2. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15(5):625-51. DOI:10.1093/europace/eut083.
3. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
4. Stangier J., Eriksson B.I., Dahl O.E., et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(5):555-63. DOI: 10.1177/0091270005274550.
5. Shi J., Wang X., Nguyen J.H., et al. Dabigatran etexilate activation is affected by the *CES1* genetic polymorphism *G143E* (*rs71647871*) and gender. *Biochem Pharmacol*. 2016;119:76-84. DOI:10.1016/j.bcp.2016.09.003.
6. Reilly P.A., Lehr T., Haertler S., et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):321-8. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.104.
7. Van Ryn J., Stangier J., Haertler S., et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103(6):116-27. DOI:10.1160/TH09-11-0758.
8. Duffull S.B., Wright D.F., Al-Sallami H.S., et al. Dabigatran: rational dose individualisation and monitoring guidance is needed. *N Z Med J*. 2012;125(1357):148-54.
9. Ten Cate H. Monitoring new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both? *Thromb Haemost*. 2012;107(5):803-5. DOI:10.1160/TH12-03-0130.

About the Authors:

Sherzod P. Abdullaev – Junior Researcher, Department of Molecular Medicine, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Karin B. Mirzaev – MD, PhD, Senior Researcher, Head of Department of Personalized Medicine, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Pavel O. Bochkov – PhD (Biology), Senior Researcher, Department of Personalized Medicine, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Igor N. Sychev – MD, PhD, Assistant, Chair of General and Clinical Pharmacology, RUDN University

Dmitriy A. Sychev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант №16-15-00227).

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.

10. Pare G., Eriksson N., Lehr T., et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013;127(13):1404-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233.
11. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res*. 2016;144:1-5. DOI:10.1016/j.thromres.2016.05.025.
12. Chin P.K., Wright D.F., Zhang M., et al. Correlation between trough plasma dabigatran concentrations and estimates of glomerular filtration rate based on creatinine and cystatin C. *Drugs R D*. 2014;14(2):113-23. DOI:10.1007/s40268-014-0045-9.
13. Meshcheryakov Yu.V., Chertovskikh Y.V., Sychev D.A. The pharmacogenetics of the new oral anticoagulant dabigatran - the role of *rs2244613 CES1* polymorphism in the adverse reactions development. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2017;2:18-9 (In Russ.) [Мещеряков Ю.В., Чертовских Я.В., Сычев Д.А. Фармакогенетика нового орального антикоагулянта дабигатрана - роль полиморфизма *rs2244613 CES1* в развитии нежелательных побочных реакций. *Фармакогенетика и Фармакогеномика*. 2017;2:18-9].
14. Sychev D.A., Levanov A.N., Shelekhova T.V., et al. The impact of *ABCB1* (*rs1045642* and *rs4148738*) and *CES1* (*rs2244613*) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2018;11:127-37. DOI:10.2147/PGPM.S169277.
15. Sychev D., Skripka A., Ryzhikova K., et al. Effect of *CES1* and *ABCB1* genotypes on trough concentration of dabigatran etexilate and bleeding complications in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Drug Metab Pers Ther*. 2020;35(1):j/dmpt.2020.35.issue-1/dmpt-2019-0029/dmpt-2019-0029.xml. DOI:10.1515/dmpt-2019-0029.
16. Tomek A., Jansky P., Olserova A., et al. The correlation of trough plasma concentration of dabigatran and *CES1* genotype with major bleeding in stroke patients. *Stroke*. 2018;49:ATMP110.

Сведения об авторах:

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич – м.н.с., отдел молекулярной медицины, НИИ молекулярной и персонализированной медицины, РМАНПО

Мирзаев Карин Бадавинович – к.м.н., с.н.с., зав. отделом персонализированной медицины, НИИ молекулярной и персонализированной медицины, РМАНПО

Бочков Павел Олегович – к.б.н., с.н.с., отдел персонализированной медицины, НИИ молекулярной и персонализированной медицины, РМАНПО

Сычев Игорь Николаевич – к.м.н., ассистент, кафедра общей и клинической фармакологии, Российский университет дружбы народов

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор, РМАНПО

Приверженность врачей рекомендациям по применению пероральных антикоагулянтов

Никита Борисович Перепеч, Ирина Евгеньевна Михайлова,
Алексей Викторович Трегубов*

Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

Цель. Изучить знание врачами базовых положений клинических рекомендаций по применению пероральных антикоагулянтов и выявить причины их невыполнения.

Материал и методы. Представлены результаты анализа анкет, заполненных 218 врачами, проходившими обучение в 2018/2019 учебном году. Анкета включала 12 вопросов, касающихся основных аспектов применения пероральных антикоагулянтов. 71,6% респондентов были кардиологами, 18,8% – терапевтами (включая врачей общей практики) и 9,6% – представителями других специальностей.

Результаты. Полученные данные показывают, что терапевты хуже, чем кардиологи, осведомлены о показаниях к назначению пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий, и не всегда верно оценивают степень риска тромбоэмболий. Только 24,4% терапевтов считают возможным назначить ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут пациенту, переносившему инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме. Треть терапевтов либо не знают, либо не поддерживают положения действующих рекомендаций, касающихся показаний к применению пероральных антикоагулянтов при пароксизмальной фибрилляции предсердий. Большинство кардиологов (65,3%) склонны начинать антикоагулянтную терапию у пациентов высокого риска тромбоэмболий, тогда как наибольшая доля терапевтов (36,6%) считает возможным начать такое лечение уже при среднем риске. Ответы респондентов на вопросы анкеты демонстрируют их большую настороженность в отношении возможных геморрагических осложнений. Переоценка риска кровотечений чаще отмечена среди терапевтов, чем среди кардиологов (44,9% и 17,1%, соответственно). Более трети терапевтов (36,6%) готовы рекомендовать пациентам редуцированную дозу перорального антикоагулянта без достаточных для этого оснований. Опасение кровотечений оказывает более сильное влияние на решение назначить антикоагулянт и выбор схемы терапии при фибрилляции предсердий, чем стремление эффективно предотвратить развитие тромбоэмболий.

Заключение. Результаты проведенного исследования показывают, что приверженность врачей основным положениям клинических рекомендаций по применению пероральных антикоагулянтов среди кардиологов выше, чем у терапевтов, но даже у кардиологов ее нельзя считать достаточной. Выявлена недостаточная информированность врачей о выявлении, оценке и модификации факторов риска кровотечений.

Ключевые слова: пероральные антикоагулянты, клинические рекомендации, знания врачей.

Для цитирования: Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е., Трегубов А.В. Приверженность врачей рекомендациям по применению пероральных антикоагулянтов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):706-712. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-15

Doctors' Adherence to the Guidelines on the Oral Anticoagulants Usage

Nikita B. Perepech, Irina E. Mikhailova, Aleksey V. Tregubov*

Saint-Petersburg State University

Universitetskaya nab. 7-9, St. Petersburg, 199034 Russia

Aim. To study doctors' knowledge of the clinical guidelines on the use of oral anticoagulants and identify the reasons for poor adherence.

Material and methods. The results of the 218 questionnaires completed by the doctors trained in the 2018-2019 were analyzed. The questionnaire included 12 items regarding the main aspects of oral anticoagulants use. 71.6% of respondents were cardiologists, 18.8% were therapists (including general practitioners) and 9.6% were representatives of other specialties.

Results. The obtained data show that therapists are worse than cardiologists aware of indications for oral anticoagulants in atrial fibrillation, and do not always correctly assess the risk of thromboembolism. Only 24.4% of therapists consider prescribing rivaroxaban in a dose of 2.5 mg 2 times a day to a patient suffering from myocardial infarction with an ST segment elevation on the electrocardiogram. One third of therapists either do not know or do not support current recommendations regarding oral anticoagulants use in paroxysmal atrial fibrillation. 65.3% cardiologists are inclined to start anticoagulant therapy only in patients at high risk for thromboembolism, while 36.6% therapists are ready to start such treatment even at moderate risk. Respondents' answers to the questionnaire demonstrate their great alertness regarding possible bleeding. Overestimation of the bleeding risk is more often among therapists than cardiologists (44.9% and 17.1%, respectively). More than one third of therapists (36.6%) are ready to recommend a reduced dose of oral anticoagulant to patients without clear reasons. Fear of bleeding has a greater influence on the decision to prescribe an anticoagulant and the choice of treatment regimen for atrial fibrillation than the desire to effectively prevent thromboembolism.

Conclusion. The results of the survey show that the doctors' adherence to the clinical guidelines' basic principles of the use of oral anticoagulants among cardiologists is higher than that of therapists. Wherein, even among cardiologists it cannot be considered sufficient. The lack of doctors' awareness about the identification, assessment, and modification of risk factors for bleeding was revealed.

Keywords: oral anticoagulants, clinical guidelines, doctors' knowledge.

For citation: Perepech N.B., Mikhailova I.E., Tregubov A.V. Doctors' Adherence to the Guidelines on the Oral Anticoagulants Usage. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):706-712. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-15

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

Received/Поступила: 01.11.2019

Accepted/Принята в печать: 04.06.2020

Заболевания, в основе которых лежит тромботическая окклюзия артериальных и венозных сосудов, играют ведущую роль в формировании структуры смертности и инвалидизации населения промышленных стран. Для лечения и вторичной профилактики этих заболеваний все более широко применяются пероральные антикоагулянты (ОАК), наиболее часто препараты этой группы назначаются пациентам с высоким риском тромбоэмболий (ТЭ) – при фибрилляции предсердий (ФП) и тромбозе глубоких вен нижних конечностей. Кроме того, ОАК являются обязательным компонентом лечения и вторичной профилактики ТЭ легочной артерии, а в последние годы все чаще применяются в лечении больных с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца. Правила применения ОАК изложены в ряде соответствующих клинических рекомендаций [1-5].

Насколько точно следуют врачи этим правилам в повседневной практике? Данные регистров GLORIA-AF, GARFIELD-AF, ORBIT-AF, EORP-AF и PREFER in AF свидетельствуют, с одной стороны, о недостаточном использовании ОАК у пациентов с ФП и высоким риском развития ТЭ, а с другой – о безосновательно частом применении препаратов этой группы при лечении больных ФП с низким риском развития ТЭ. «Новые» ОАК назначаются преимущественно молодым пациентам с относительно невысоким риском развития ТЭ и меньшим количеством сопутствующих заболеваний, в то время как больные с ТЭ в анамнезе, диабетом и хронической сердечной недостаточностью чаще получают антагонисты витамина К [6]. В клинической практике и проводившихся ранее исследованиях нередко выявляются и дефекты дозирования ОАК [7,8]. Среди факторов, ассоциированных с назначением неверных доз, выделяют возраст и клиренс креатинина [9]. Эти данные позволяют предполагать наличие системных ошибок в усвоении и интерпретации врачами положений клинических рекомендаций, касающихся практического применения ОАК.

Цель работы: изучить знание базовых положений клинических рекомендаций по применению ОАК и выявить причины невыполнения врачами положений действующих рекомендаций.

Материал и методы

Респондентами анонимного анкетирования стали слушатели циклов повышения квалификации врачей, проходивших на базе Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» в 2018/2019 учебном году. Все они подписывали согласие на обработку персональных данных. Заполнение анкеты проводилось до начала обучения.

Вводная часть анкеты включала вопросы, позволяющие выяснить специальность, стаж работы, пол, и

возраст респондента. В основную часть анкеты вошли 12 вопросов, касающихся основных аспектов применения ОАК. Вопросы, относящиеся к разным разделам анкеты, были перемешаны для того, чтобы получить максимально правдивые ответы. Вопросы анкеты представлены в табл. 1.

В опросе приняли участие 243 врача – представители терапевтических специальностей: кардиологи, терапевты, врачи общей практики и др. В 25 анкетах были выявлены некорректные ответы или пропуски ответов. Они не были включены в статистический анализ. Всего были проанализированы 218 анкет. Средний возраст опрошенных составил $44,1 \pm 9,0$ лет, стаж работы по специальности – $15,9 \pm 7,9$ лет. Кардиологами были заполнены 156 анкет (71,6%), терапевтами (включая врачей общей практики) – 41 (18,8%), и 21 (9,6%) – представителями других специальностей (врачи функциональной диагностики, неврологи, эндокринологи).

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ MS Excel 2010 (Microsoft Inc., США). Для определения соотношения правильных и неправильных ответов в группе использовался частотный анализ. Для оценки статистической значимости различий между ответами, данными респондентами исследуемых групп, использовались χ^2 -критерий и точный критерий Фишера. Различия рассматривались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Количественная характеристика ответов врачей на вопросы основной части анкеты представлена в табл. 2.

В вопросе 1 респондентам было предложено выбрать показание для проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с постоянной ФП. Верный ответ «б», предполагающий назначение ОАК при наличии 2 и более баллов по шкале CHA2DS2-VASc, выбрали лишь 51,4% опрошенных. Среди кардиологов доля правильных ответов составила 58,3%. Лишь 29,3% терапевтов верно ответили на этот вопрос, а наиболее популярным ответом был вариант «е», подразумевающий проведение терапии ОАК всем больным с постоянной формой ФП. Различия между ответами кардиологов и терапевтов статистически значимо ($p < 0,001$).

Вопрос 2 предлагал выбрать показание для проведения антикоагулянтной терапии при пароксизмальной ФП. Верный ответ «б» выбрали 64,7% респондентов. Кардиологи отвечали правильно чаще терапевтов (71,1% и 51,2%, соответственно, $p < 0,05$). Следует отметить, что 19,5% терапевтов предпочли ответ «е», предполагающий проведение антикоагулянтной терапии в зависимости от успешности поддержания синусового ритма.

Table 1. Questions for trainees of advanced training cycles for doctors

Таблица 1. Вопросы анкеты для слушателей циклов повышения квалификации врачей

№ Содержание вопроса	№ Содержание вопроса
<p>1 В каком случае Вы считаете необходимым назначить ОАК для профилактики инсульта/ВТЭО пациенту с постоянной ФП?</p> <p>a. 1 балл и более по шкале CHA₂DS₂-VASc b. 2 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VASc c. 3 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VASc d. всем старше 60 лет e. всем с постоянной формой ФП</p>	<p>8 Катетерная абляция ФП может быть выполнена на фоне:</p> <p>a. только парентерального введения нефракционированного или низкомолекулярного гепарина b. только перорального приема АСК c. только перорального приема варфарина d. только перорального приема варфарина или дабигатрана этексилата e. приема любого из ОАК</p>
<p>2 В каком случае Вы считаете необходимым назначить ОАК для профилактики инсульта/ВТЭО пациенту с пароксизмальной ФП?</p> <p>a. 1 балл и более по шкале CHA₂DS₂-VASc b. 2 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VASc c. 3 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VASc d. зависит от тяжести пароксизмов ФП, оцененной по шкале EHRA e. зависит от успешности поддержания синусового ритма f. не применяю ОАК для профилактики инсульта/ВТЭО при пароксизмальной ФП</p>	<p>9 Как долго Вы рекомендуете продолжать тройную антитромботическую терапию после развития инфаркта миокарда в сочетании с ФП при высоком риске кровотечения:</p> <p>a. 1 месяц b. 3 месяца c. 6 месяцев d. 12 месяцев</p>
<p>3 При какой частоте пароксизмов ФП Вы считаете целесообразным назначить ОАК для профилактики инсульта/ВТЭО у пациента с пароксизмальной ФП?</p> <p>a. не реже 1 раза в 6 месяцев b. не реже 1 раза в 3 месяца c. не реже 1 раза в месяц d. решение не зависит от частоты пароксизмов ФП</p>	<p>10 Какой из препаратов Вы рекомендуете отменить больным, перенесшим инфаркт миокарда, в сочетании с ФП при завершении тройной антитромботической терапии?</p> <p>a. АСК b. ингибитор P2Y₁₂ c. антикоагулянт</p>
<p>4 При каких обстоятельствах Вы не назначите ОАК для профилактики инсульта/ВТЭО пациенту с ФП?</p> <p>a. риск кровотечений более 3 баллов по шкале HAS-BLEED b. риск кровотечений более 5 баллов по шкале HAS-BLEED c. риск кровотечений более 7 баллов по шкале HAS-BLEED d. при наличии тяжелого кровотечения в анамнезе e. количество тромбоцитов менее 50×10⁹/л f. не назначаю во всех перечисленных случаях</p>	<p>11 В каком случае Вы сочтете необходимым применять ОАК для профилактики инсульта/ВТЭО если пароксизмальная ФП разовьется у Вас или Вашего близкого родственника?</p> <p>a. 1 балл и более по шкале CHA₂DS₂-VASc b. 2 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VASc c. 3 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VASc d. если пароксизмы ФП будут происходить не реже 1 раза в 3 месяца e. если пароксизмы ФП будут происходить не реже 1 раза в месяц f. ни при каких обстоятельствах</p>
<p>5 После перенесенного первого тяжелого кровотечения вне ЦНС у пациента с ФП и высоким риском инсульта/ВТЭО Вы:</p> <p>a. не возобновите никакую антитромботическую терапию b. назначите АСК c. назначите АСК и клопидогрел d. если причина кровотечения найдена и устранена, продолжите лечение ОАК в полной дозе e. назначите ОАК в редуцированной дозе</p>	<p>12 В какой ситуации Вы сочтете необходимым воздержаться от применения ОАК для профилактики инсульта/ВТЭО у себя при пароксизмальной ФП и наличии показаний к данному виду лечения?</p> <p>a. 1 балл и более по шкале CHA₂DS₂-VASc b. 2 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VASc c. 3 балла и более по шкале HAS-BLEED d. если пароксизмы ФП будут происходить реже 1 раза в год e. если пароксизмы ФП будут бессимптомными f. в любой из перечисленных ситуаций буду продолжать терапию ОАК</p>
<p>6 При количестве баллов по шкале HAS-BLEED равном 3:</p> <p>a. риск кровотечений низкий, коррекции терапии не требуется b. риск кровотечений умеренный, требуется уменьшение суточной дозы ОАК c. риск кровотечений высокий, следует проявить осторожность при проведении терапии ОАК d. риск кровотечений высокий, следует избегать применения ОАК</p>	<p>Правильные ответы выделены жирным шрифтом ОАК – пероральные антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий, ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения, ЦНС – центральная нервная система, АСК – ацетилсалициловая кислота</p>
<p>7 В какой ситуации Вы назначите ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут пациенту, переносившему острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ и высоким риском ишемических событий?</p> <p>a. в дополнение к АСК и тикагрелору при высоком риске развития кровотечений b. в дополнение к АСК и тикагрелору при низком риске развития кровотечений c. в дополнение к АСК и клопидогрелу при высоком риске развития кровотечений d. в дополнение к АСК и клопидогрелу при низком риске развития кровотечений e. в любом из перечисленных случаев f. ни в одном из перечисленных случаев</p>	

При ответе на вопрос 3, 94,5% респондентов (95,5% кардиологов и 90,2% терапевтов, $p > 0,05$) верно отметили, что решение о необходимости проведения антитромботической терапии не зависит от частоты развития у пациента пароксизмов ФП.

В вопросе 4 предлагалось определить обстоятельства, при которых проведение антикоагулянтной терапии считается нецелесообразным. На этот вопрос правильный ответ «е» (количество тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$) выбрали лишь 39% респондентов. Среди кардиологов доля правильных ответов составляла 44,9%, в то время как среди терапевтов она достигла

Table 2. Respondents answers to the of questionnaire's main part questions

Таблица 2. Ответы, данные респондентами на вопросы основной части анкеты

Вопрос	Группа	Ответы, n (%)					
		a	b	c	d	e	f
1	Все	30 (13,8)	112 (51,4)	11 (5,0)	1 (0,5)	64 (29,3)	-
	Кардиологи***	26 (16,7)	91 (58,3)	6 (3,8)	0 (0)	33 (21,2)	-
	Терапевты	3 (7,3)	12 (29,3)	2 (4,9)	1 (2,4)	23 (56,1)	-
2	Все	38 (17,4)	141 (64,7)	8 (3,7)	14 (6,4)	17 (7,8)	0 (0)
	Кардиологи*	24 (15,4)	111 (71,1)	6 (3,9)	9 (5,7)	6 (3,9)	0 (0)
	Терапевты	7 (17,1)	21 (51,2)	2 (4,9)	3 (7,3)	8 (19,5)	0 (0)
3	Все	2 (0,9)	1 (0,5)	9 (4,1)	206 (94,5)		
	Кардиологи	2 (1,3)	0 (0)	5 (3,2)	149 (95,5)		
	Терапевты	0 (0)	0 (0)	4 (9,8)	37 (90,2)		
4	Все	7 (3,2)	4 (1,8)	18 (8,3)	20 (9,2)	85 (39,0)	84 (38,5)
	Кардиологи*	4 (2,6)	2 (1,3)	17 (10,9)	18 (11,5)	70 (44,9)	45 (28,8)
	Терапевты	3 (7,3)	2 (4,9)	0 (0)	2 (4,9)	7 (17,1)	27 (65,8)
5	Все	0 (0)	5 (2,3)	5 (2,3)	164 (75,2)	44 (20,2)	
	Кардиологи*	0 (0)	2 (1,3)	4 (2,5)	124 (79,5)	26 (16,7)	
	Терапевты	0 (0)	3 (7,3)	1 (2,4)	22 (53,7)	15 (36,6)	
6	Все	24 (11,0)	33 (15,1)	149 (68,4)	12 (5,5)		
	Кардиологи*	18 (11,5)	25 (16,0)	106 (68,0)	7 (4,5)		
	Терапевты	1 (2,4)	6 (14,7)	31 (75,6)	3 (7,3)		
7	Все	6 (2,7)	13 (6)	23 (10,6)	112 (51,4)	14 (6,4)	50 (22,9)
	Кардиологи*	6 (3,9)	6 (3,9)	15 (9,6)	95 (60,9)	9 (5,7)	25 (16,0)
	Терапевты	0 (0)	5 (12,2)	5 (12,2)	10 (24,4)	1 (2,4)	20 (48,8)
8	Все	42 (19,3)	6 (2,7)	7 (3,2)	18 (8,3)	145 (66,5)	
	Кардиологи*	23 (14,7)	2 (1,3)	5 (3,2)	17 (10,9)	109 (69,9)	
	Терапевты	14 (34,2)	2 (4,9)	0 (0)	1 (2,4)	24 (58,5)	
9	Все	152 (69,7)	29 (13,3)	17 (7,8)	20 (9,2)		
	Кардиологи*	120 (76,9)	19 (12,2)	12 (7,7)	5 (3,2)		
	Терапевты	15 (36,6)	8 (19,5)	3 (7,3)	15 (36,6)		
10	Все	118 (54,1)	83 (38,1)	17 (7,8)			
	Кардиологи***	85 (54,5)	64 (41)	7 (4,5)			
	Терапевты	19 (46,3)	12 (29,3)	10 (24,4)			
11	Все	49 (22,5)	124 (56,9)	27 (12,4)	4 (1,8)	14 (6,4)	0 (0)
	Кардиологи***	28 (18)	102 (65,3)	14 (9,0)	2 (1,3)	10 (6,4)	0 (0)
	Терапевты	15 (36,6)	12 (29,3)	8 (19,5)	2 (4,9)	4 (9,7)	0 (0)
12	Все	15 (6,9)	7 (3,2)	45 (20,6)	12 (5,5)	0 (0)	139 (63,8)
	Кардиологи	12 (7,7)	4 (2,6)	34 (21,8)	5 (3,2)	0 (0)	101 (64,7)
	Терапевты	1 (2,4)	2 (4,9)	8 (19,5)	5 (12,2)	0 (0)	25 (61,0)

*p<0,05, ***p<0,01 по сравнению с терапевтами
 Правильные ответы выделены жирным шрифтом

только 17,1 % (p<0,05). Наиболее популярным среди терапевтов был ответ «f», предлагавший отказаться от антикоагулянтной терапии во всех перечисленных случаях.

При ответе на вопрос 5 значительная часть респондентов – 75,2% (79,5% кардиологов и 53,7% терапевтов; p<0,05) верно определили режим антикоагулянтной терапии после первого тяжелого кровотечения вне центральной нервной системы у пациента

с ФП и высоким риском ТЭ. Следует отметить значительную долю терапевтов (36,6%), которые предпочли применить в этой ситуации редуцированную дозу ОАК.

Вопрос 6 касался оценки риска кровотечений и возможности применения ОАК при количестве баллов по шкале HAS-BLEED равном 3. Верный ответ «с» (следует проявить осторожность при проведении терапии ОАК) выбрали 68,4% респондентов, причем, кардиологи

реже, чем терапевты (68,0% и 75,6%, соответственно, $p < 0,05$). Ответ «b», содержащий неверную оценку риска кровотечений и ошибочное решение об уменьшении суточной дозы ОАК, выбрали 15,1% врачей.

Вопрос 7 был посвящен применению ривароксана у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST на ЭКГ и высоким риском ишемических событий. Верный ответ «d», предполагающий возможность проведения такой терапии только в комбинации с аспиринотерапией и клопидогрелом при низком риске развития кровотечений, выбрали лишь 51,4% опрошенных. Кардиологи чаще ($p < 0,05$), чем терапевты, выбирали правильный ответ – 60,9% и 24,4%, соответственно. Наиболее популярным ответом среди терапевтов был вариант «f» (ни в одном из перечисленных случаев), который предпочли 48,8% респондентов этой специальности.

Вопрос 8 предлагал выбрать режим антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, подвергающихся катетерной абляции. 66,5% респондентов выбрали правильный ответ «e» (прием любого ОАК). Верный вариант кардиологи выбирали чаще, чем терапевты (69,9% и 58,5% соответственно, $p < 0,05$). 34,2% терапевтов полагают, что это вмешательство следует проводить только на фоне введения нефракционированного или низкомолекулярного гепарина.

Вопрос 9 касался длительности проведения тройной антитромботической терапии после развития ИМ в сочетании с ФП при высоком риске кровотечения. Действующие рекомендации [2,3] не ограничивают жестко длительность такого варианта лечения и оставляют свободу выбора для лечащего врача с учетом ряда возможных обстоятельств. Из предложенных вариантов ответа на этот вопрос большинство врачей (69,7%) предпочли ответ «a» (1 мес). Среди кардиологов доля врачей, выбравших этот ответ, составила 76,9%, а среди терапевтов – 36,6% ($p < 0,05$), но с такой же частотой терапевты выбирали и ответ «d» (12 мес).

Вопрос 10 предлагал респондентам выбрать, какой из препаратов следует отменить больным, перенесшим ИМ в сочетании с ФП, после завершения тройной антитромботической терапии. Согласно действующим рекомендациям, пациентам с ФП, перенесшим ИМ, по завершении тройной антитромботической терапии следует отменить прием одного из двух антиагрегантов и продолжить прием ОАК. Ошибочный вариант ответа «c» (антикоагулянт) выбрали лишь 7,8% респондентов. Кардиологи выбирали неверный ответ значительно реже терапевтов (4,5% и 24,4%, соответственно, $p < 0,001$).

В вопросе 11 предлагалось выбрать условие применения антикоагулянтной терапии у самого респондента или его ближайшего родственника. 56,9%

участников опроса выбрали ответ «b» (2 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VASc), соответствующий первому классу показаний. 22,5% врачей выбрали ответ «a», т.е. проявили готовность начать антикоагулянтную терапию при наличии 1 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VASc. Неправильные ответы «c», «d», «e» выбрали 16,7% кардиологов и 34,1% терапевтов. При этом большинство кардиологов (65,3%) предпочли ответ «b», в то время как наиболее популярным ответом у терапевтов (36,6%) был ответ «a» (1 балл и более по шкале CHA₂DS₂-VASc). Среди терапевтов разброс мнений по этому вопросу был выражен сильнее, чем среди кардиологов. Ответы кардиологов и терапевтов статистически значимо различались.

Вопрос 12 предлагал врачам выбрать ситуацию, в которой они не будут сами принимать ОАК в случае возникновения пароксизмальной ФП при наличии показаний к данному виду лечения. Все предложенные варианты ответов не являются противопоказаниями к антикоагулянтной терапии. Более 63,8% респондентов (64,7% кардиологов и 61% терапевтов) не сочли предложенные ситуации основанием для отказа от терапии ОАК. В то же время 21,8% кардиологов и 19,5% терапевтов считают возможным отказаться от антикоагулянтной терапии при наличии 3 баллов и более по шкале HAS-BLEED (ответ «c»), а 12,2% терапевтов не намерены проводить терапию с использованием ОАК в случае, если пароксизмы ФП будут происходить реже 1 раза в год (ответ «d»).

Обсуждение

Ответы респондентов на вопросы анкеты целесообразно обсуждать, сгруппировав их по тематическим разделам.

Первый раздел анкеты включал вопросы, посвященные оценке показаний к терапии антикоагулянтами. Ответы кардиологов на вопросы 1 и 2 были верными статистически значимо чаще, чем ответы терапевтов. Только вопрос 3, на который верно ответили 90,2% терапевтов, не вызвал значимых разногласий между врачами сравниваемых групп. Этих данные дают основание полагать, что терапевты в целом хуже, чем кардиологи, осведомлены о показаниях к терапии ОАК при ФП и не всегда верно оценивают степень риска ТЭ.

Ответы респондентов на вопрос 7 показали, что лишь четверть (24,4%) терапевтов считают возможным назначить ривароксбан в дозе 2,5 мг 2 раза больному ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ, при высоком риске ишемических событий и низком риске развития кровотечений, в то время как такую терапию готовы применить 60,9% кардиологов. Выявленное расхождение, по-видимому, обусловлено тем, что терапевты уступают кардиологам в знании современных реко-

мендаций по ведению больных ИМ и, возможно, отсутствием у терапевтов опыта применения предложенного варианта антикоагулянтной терапии. Еще одним вопросом, касающимся «непрофильных» для терапевта проблем, был вопрос 8, касающийся антикоагулянтной терапии, на фоне которой допускается проведение катетерной аблации с целью предотвращения пароксизмов ФП. Хотя различие ответов терапевтов и кардиологов на этот вопрос было достоверным, следует отметить, что больше половины опрошенных терапевтов (58,5%) выбрали правильный вариант ответа.

Важным для выяснения истинного отношения врачей к антикоагулянтной терапии является анализ ответов на вопросы, касающиеся применения ОАК самими респондентами. 56,9% врачей, участвовавших в опросе, дали полностью соответствующий рекомендациям ответ на вопрос 11. Неправильные ответы «с», «d», «е» в сумме выбрали 16,7% кардиологов и 34,1% терапевтов. Исходя из этих результатов, следует полагать, что треть терапевтов либо не знают, либо не поддерживают положения действующих рекомендаций, в которых конкретизированы показания к применению ОАК при пароксизмальной ФП. Вероятно, именно этим объясняется недостаточное использование антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, выявленное в регистрах [2]. В то же время распределение ответов показало, что кардиологи в большинстве своем склонны назначать антикоагулянтную терапию пациентам высокого риска ТЭ, тогда как среди терапевтов отмечается выраженный разброс мнений по этому вопросу, и максимальная доля опрошенных готова начать такое лечение уже при среднем риске. Эти данные также согласуются с выявленным при анализе регистров частым применением ОАК у молодых пациентов с более низким риском развития ТЭ и меньшим количеством сопутствующих заболеваний по сравнению с пациентами старших возрастных групп [6]. Представленные результаты показывают, что у терапевтов имеет место больший, чем у кардиологов, разброс мнений о показаниях к применению ОАК. Основными причинами этой неоднородности, по-видимому, являются недостаток знаний и опыта в области антикоагулянтной терапии.

Второй раздел анкеты включал вопросы, посвященные интерпретации врачами критериев высокого риска кровотечений. Ответы респондентов демонстрируют их большую настороженность в отношении возможных кровотечений. Так, на основании анализа ответов на вопрос 4, можно предположить, что более 70% терапевтов не будут рекомендовать антикоагулянтную терапию пациентам с ФП, имеющим даже один балл по шкале HAS-BLEED. Переоценка риска

кровотечения сильнее выражена у терапевтов, чем у кардиологов (соответственно, 17,1% и 44,9% правильных ответов). Ответы респондентов на вопрос 5 показывают, что более трети терапевтов (36,6%) готовы после однократного тяжелого кровотечения рекомендовать пациентам редуцированную дозу ОАК. Этот результат анкетирования согласуется с данными регистров о значительной частоте неверного выбора режима дозирования ОАК [7]. Несколько неожиданным является распределение ответов на вопрос 6. Терапевты чаще кардиологов остановили свой выбор на варианте ответа, соответствующем рекомендациям (75,6% и 68,0%, соответственно). Однако в сопоставлении с ответами на предыдущий вопрос, следует полагать, что примерно треть терапевтов под термином «проявлять осторожность» понимают не более тщательный контроль риска кровотечений, а применение редуцированных доз ОАК.

При анализе ответов на вопросы 9 и 10 складывается впечатление, что терапевты готовы более длительно проводить тройную антитромботическую терапию после развития ИМ в сочетании с ФП, чем кардиологи. Но при этом почти четверть терапевтов (24,4%), завершая период тройной антитромботической терапии, намерены отменить прием ОАК, а не одного из антиагрегантов. Ответы респондентов на вопрос 12 показывают, что почти пятая часть врачей (21,8% кардиологов и 19,5% терапевтов) склонны сами не принимать ОАК при наличии показаний к этому виду лечения и высоком риске кровотечений (по HAS-BLEED – 3 балла и более). Таким образом, опасение кровотечений оказывает более сильное влияние на решение назначить ОАК и выбор схемы антитромботической терапии при ФП, чем стремление эффективно предотвратить ТЭ. Очевидно, именно по этой причине значительное количество пациентов, имеющих показания к применению ОАК, либо вовсе не получают эти препараты, либо принимают их в необоснованно низких дозах.

Данные, полученные в результате анкетирования, свидетельствуют о необходимости повышения квалификации врачей по вопросам проведения антикоагулянтной терапии. Наиболее активным должно быть обучение терапевтов и врачей общей практики, так как именно на их долю приходится ведение значительной доли пациентов, нуждающихся в терапии ОАК. При проведении обучения особое внимание следует уделить выявлению, оценке и модификации факторов риска кровотечений.

Ограничения исследования

Правдивость ответов на вопросы анкеты обеспечивалась только анонимностью респондентов, что накладывает ограничение на трактовку полученных результатов.

Заключение

Терапевты, принимавшие участие в анкетировании, в меньшей степени, чем кардиологи, были осведомлены о положениях клинических рекомендаций, регламентирующих применение ОАК. Терапевты в большей степени, чем кардиологи, были склонны избегать применения ОАК при наличии показаний к антикоагулянтной терапии или применять необоснованно редуцированные дозы препаратов этого класса. Принимая решение о применении ОАК, и терапевты, и кардиологи были склонны преувеличивать значимость признаков высокого риска кровотечений.

Результаты проведенного исследования показывают, что приверженность врачей основным положениям

клинических рекомендаций по применению пероральных антикоагулянтов среди кардиологов выше, чем у терапевтов. Однако даже у кардиологов ее нельзя считать достаточной. Повышенная настороженность врачей в отношении побочных эффектов антикоагулянтной терапии сочетается с недостаточной информированностью о выявлении, оценке и модификации факторов риска кровотечений.

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. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2017;00:1-66. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2017;00:1-48. DOI:10.1093/eurheartj/ehx419.
3. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39(16):1330-93. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136.
4. 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. 2019;00:1-71. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
5. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019;00:1-61. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.
6. Reshetko O.V., Sokolov A.V., Furman N.V. Analysis of antithrombotic therapy of atrial fibrillation in international and Russian registries. Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice. 2019;(1):83-96 (In Russ.) [Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В. Анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах. Качественная Клиническая Практика. 2019;(1):83-96]. DOI:10.24411/2588-0519-2018-10066.
7. Ruiz Ortiz M., Muñoz J., Raña Míguez P., et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. Europace. 2018;20(10):1577-83. DOI:10.1093/europace/eux316.
8. Chernov A.A., Kleymenova E.V., Sychev D.A., et al. Physician's Adherence to Clinical Guidelines for in-Hospital Anticoagulant Prescribing. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(4):501-8 (In Russ.) [Чернов А.А., Клейменова Е.В., Сычев Д.А., и др. Анализ соблюдения клинических рекомендаций по антикоагулянтной терапии у пациентов стационара. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(4):501-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-4-501-508.
9. Sato T., Aizawa Y., Fuse K., et al. The Comparison of Inappropriate-Low-Doses Use among 4 Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: From the Database of a Single-Center Registry. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(11):3280-8. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.028.

About the Authors:

Nikita B. Perepech – MD, PhD, Professor, Head of Clinical, Research and Education Center "Cardiology", Saint-Petersburg State University
Irina E. Mikhailova – MD, PhD, Senior Researcher, Clinical, Research and Education Center "Cardiology", Saint-Petersburg State University
Aleksey V. Tregubov – MD, Researcher, Clinical, Research and Education Center "Cardiology", Saint-Petersburg State University

Сведения об авторах:

Никита Борисович Перепеч – д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра «Кардиология», СПбГУ
Ирина Евгеньевна Михайлова – к.м.н., с.н.с., научно-клинический и образовательный центр «Кардиология», СПбГУ
Алексей Викторович Трегубов – н.с., научно-клинический и образовательный центр «Кардиология», СПбГУ

Сравнительная характеристика больных с перенесенными мозговым инсультом и инфарктом миокарда в поликлинической практике: сочетанные заболевания, факторы риска, медикаментозное лечение и исходы

Александр Николаевич Воробьев^{1*}, Кристина Геннадьевна Переверзева¹,
Михаил Михайлович Лукьянов², Сергей Степанович Якушин¹,
Сергей Юрьевич Марцевич², Елена Юрьевна Окшина², Оксана Михайловна Драпкина²

¹ Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
Россия, 390026, Рязань, Высоковольная ул., 9

² Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Провести сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик, факторов риска, фармакотерапии и исходов у больных с перенесенными острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и инфарктом миокарда (ИМ) в поликлинической практике на основании данных проспективных амбулаторно-поликлинических регистров.

Материал и методы. На базе трех поликлиник г. Рязани по результатам обращения в 2012-2013 гг. созданы амбулаторный регистр больных, перенесших ОНМК любого срока давности (РЕГИОН-ЛД) и амбулаторный регистр пациентов, перенесших ранее ИМ (РЕГАТА), в которые были включены, соответственно, 511 пациентов (212 мужчин, 41,5%) и 481 пациент (247 мужчин, 51,4%). Оценены клинико-анамнестические характеристики, факторы риска, назначенная фармакотерапия и ее соответствие клиническим рекомендациям.

Результаты. У большинства пациентов в регистрах РЕГИОН-ЛД и РЕГАТА диагностировались артериальная гипертензия (АГ; 97,1% и 98,5%), ишемическая болезнь сердца (ИБС; 75,1% и 100%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН; 74,0% и 94,8%), а доля случаев фибрилляции предсердий (ФП) составила 20,9% и 23,3%, соответственно. В регистре РЕГАТА была значимо выше доля курящих (23,4% против 8,9%; $p < 0,0001$), а в регистре РЕГИОН-ЛД – доля лиц с повышенным уровнем артериального давления на визите включения (82,6% против 67,6%; $p < 0,0001$) и гиперхолестеринемией (63,8% против 45,8%; $p < 0,0001$). В обоих регистрах отмечена недостаточная частота осуществления должных медикаментозных назначений, при этом пациенты регистра РЕГИОН статистически значимо реже получали обязательные назначения в целом (44,4% против 58,2%; $p < 0,0001$), включая меньшую частоту назначения антигипертензивной терапии при АГ, а также ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) при ХСН, бета-адреноблокаторов при ХСН и постинфарктном кардиосклерозе, статинов при ИБС, антиагрегантов при ИБС без ФП. За 3 года наблюдения степень соответствия медикаментозных назначений клиническим рекомендациям возросла как в регистре РЕГИОН-ЛД (с 44,4% до 58,2%), так и в регистре РЕГАТА (с 58,2% до 62,9%). За 36 мес проспективного наблюдения в регистре РЕГИОН-ЛД по сравнению с регистром РЕГАТА отмечена более высокая смертность (22,1% против 17,0%; $p = 0,04$), причем, смертность среди мужчин была выше (22,2% против 14,2%; $p = 0,03$), а среди женщин – значимо не различалась (22,1% и 20,0%; $p = 0,56$).

Заключение. Амбулаторно-поликлинические регистры больных, перенесших ОНМК и ИМ, были сопоставимы по среднему возрасту пациентов, однако в исследовании РЕГИОН-ЛД преобладали женщины, а в регистре РЕГАТА – мужчины. В регистре больных, перенесших ИМ, чаще диагностировались ИБС, ХСН, болезни органов дыхания и системы пищеварения, хронические болезни почек, ожирение, реже имели место пороки сердца и анамнез онкозаболеваний, чаще назначались ингибиторы АПФ/БРА, бета-адреноблокаторы, статины, антиагреганты. Доля соответствия назначений клиническим рекомендациям как на этапе включения, так и при последующем проспективном наблюдении была выше в регистре больных, перенесших ИМ. В обоих регистрах отмечено повышение данного показателя через 3 года наблюдения. Смертность от всех причин за 3 года наблюдения была значимо выше в регистре постинсультных пациентов по сравнению с регистром перенесших ИМ, причем, за счет более высокой смертности мужчин (в 1,6 раза), а среди женщин частота летальных исходов в сравниваемых исследованиях значимо не различалась.

Ключевые слова: амбулаторно-поликлинический регистр, РЕГИОН, РЕГАТА, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, коморбидность, лекарственная терапия, проспективное наблюдение, исходы.

Для цитирования: Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Окшина Е.Ю., Драпкина О.М. Сравнительная характеристика больных с перенесенными мозговым инсультом и инфарктом миокарда в поликлинической практике: сочетанные заболевания, факторы риска, медикаментозное лечение и исходы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):713-720. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-19

Comparative Characteristics of Patients with Cerebral Stroke and Myocardial Infarction in Outpatient Practice: Structure of Comorbidity, Risk Factors, Drug Treatment and Outcomes

Alexander N. Vorobyev^{1*}, Kristina G. Pereverzeva¹, Mikhail M. Loukianov², Sergey S. Yakushin¹, Sergey Yu. Martsevich¹,
Elena Yu. Okshina², Oxana M. Drapkina²

¹ Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. Vysokovolnaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To conduct a comparative analysis of clinical and anamnestic characteristics, risk factors, pharmacotherapy and outcomes in patients with previous stroke and myocardial infarction (MI) in outpatient practice based on data from prospective outpatient registries.

Material and methods. On the basis of three outpatient clinics in Ryazan, based on the results of treatment in 2012-2013, an outpatient registry of patients who had stroke of any remoteness (REGION-AR) and an outpatient registry of patients who had previous myocardial infarction (REGATA)

were created, which included, respectively, 511 patients (212 men, 41.5%) and 481 patients (247 men, 51.4%). Clinical and anamnestic characteristics, risk factors, prescribed pharmacotherapy, and its compliance with clinical guidelines were evaluated.

Results. Most of the patients in the REGION-AR and REGATA registries were diagnosed with arterial hypertension (AH; 97.1% and 98.5%), coronary heart disease (CHD; 75.1% and 100%), chronic heart failure (CHF; 74.0% and 94.8%), and the proportion of atrial fibrillation (AF) cases were 20.9% and 23.3%, respectively. The share of smokers was significantly higher (23.4% vs 8.9%; $p < 0.0001$) in the REGATA registry, and the share of people with high blood pressure at the inclusion visit (82.6% vs 67.6%; $p < 0.0001$) and hypercholesterolemia (63.8% vs 45.8%; $p < 0.0001$) was higher in the REGION-AR registry. In both registries, there was a generally insufficient frequency of proper medication prescriptions, while patients in the REGION registry were statistically significantly less likely to receive mandatory prescriptions in general (44.4% vs 58.2%, $p < 0.0001$), including antihypertensive therapy for hypertension, as well as angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors/angiotensin receptor blockers (ARBs) in CHF, beta-blockers in CHF and MI history, statins in CHD, antiplatelet agents in CHD without AF. Over 3 years of follow-up, the degree of compliance of drug prescriptions with clinical recommendations increased both in the REGION-AR registry (from 44.4% to 58.2%) and in the REGATA registry (from 58.2% to 62.9%). For 36 months of prospective observation in the REGION-AR registry, as compared to the REGATA registry, there was a higher mortality rate (22.1% vs 17.0%; $p = 0.04$), moreover the mortality rate among men was higher (22.2% vs 14.2%; $p = 0.03$), and among women it did not differ significantly (22.1% and 20.0%; $p = 0.56$).

Conclusion. Outpatient registries of patients who survived after acute cerebrovascular accident and myocardial infarction were comparable in terms of the average age of patients, however, women prevailed in the REGION-AR study, and men - in the REGATA registry. In the registry of patients who had myocardial infarction, CHD, CHF, respiratory and digestive system diseases, chronic kidney disease, obesity were more often diagnosed, less often – heart defects and oncological diseases. This category of patients was more often prescribed ACE inhibitors/ARBs, beta-blockers, statins, antiplatelet agents. The proportion of compliance of prescriptions with clinical guidelines was higher in the registry of patients who underwent MI both at the stage of inclusion and during subsequent prospective observation. In both registries, an improvement in the quality of drug therapy was noted after 3 years of follow-up. Mortality from all causes over 3 years of follow-up was significantly higher in the registry of post-stroke patients compared to the registry of those with MI, and this was due to the higher mortality in men (1.6 times), but among women in the compared studies the death rate did not differ significantly.

Keywords: outpatient registry, REGION, REGATA, acute cerebrovascular accident, myocardial infarction, comorbidity, drug therapy, prospective observation, outcomes.

For citation: Vorobyev A.N., Pereverzeva K.G., Loukianov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Y., Okshina E.Y., Drapkina O.M. Comparative Characteristics of Patients with Cerebral Stroke and Myocardial Infarction in Outpatient Practice: Structure of Comorbidity, Risk Factors, Drug Treatment and Outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):713-720. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-19

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): vorobyev.an@gmail.com

Received/Поступила: 22.09.2020

Accepted/Принята в печать: 09.10.2020

Мозговой инсульт (МИ) и инфаркт миокарда (ИМ) входят в число доминирующих причин общей смертности населения. За последние годы были достигнуты определенные успехи в повышении качества оказания медицинской помощи и снижении смертности больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Однако заболеваемость и смертность от ИМ и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в Российской Федерации и, в частности, в Рязанской области, остаются высокими по сравнению со многими другими странами и регионами [1, 2].

Основополагающие принципы, стратегия первичной и вторичной профилактики МИ и ИМ описаны в ряде клинических рекомендаций [3-7]. Эффективность мероприятий, направленных на профилактику ИМ и ОНМК у больных ССЗ, в значительной степени зависит от надлежащего контроля наиболее распространенных и прогностически значимых из них: артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий (ФП) [5-7].

В реальной клинической практике качество лечебно-диагностической помощи больным ССЗ, ее соответствие клиническим рекомендациям являются недостаточными. Метод создания медицинских регистров позволяет дать объективную оценку качества лечения,

в частности – больных ССЗ, динамики данного показателя и отдаленных исходов при проспективном наблюдении [8].

Однако в настоящее время доступные сведения из отдельных регистров больных, перенесших МИ и ИМ, недостаточны, особенно, в части проведения отдаленного наблюдения данных категорий больных и оценки его результатов. С учетом вышеизложенного целью исследования явилось проведение сравнительного анализа клинико-анамнестических характеристик, факторов риска, фармакотерапии и исходов у больных с перенесенными ОНМК и ИМ в поликлинической практике на основании данных проспективных регистров.

Материал и методы

На базе трех поликлиник г. Рязани по результатам обращения в 2012-2013 гг. созданы амбулаторный регистр больных, перенесших ОНМК любого срока давности (РЕГИОН-ЛД) и амбулаторный регистр пациентов, перенесших ранее ИМ (РЕГАТА), в которые были включены, соответственно, 511 пациентов (212 мужчин, 41,5%) и 481 пациент (247 мужчин, 51,4%). Проведена оценка клинико-анамнестических характеристик, нозологической структуры, факторов риска, фармакотерапии, в т.ч. соответствия медикаментозных назначений клиническим рекомендациям.

Более подробное описание дизайна, протоколов исследований РЕГИОН и РЕГАТА, формирования электронной базы данных, а также анализ коморбидности и тактики ведения пациентов в каждом из этих регистров по отдельности было опубликовано нами ранее [9-13]. При сопоставлении в обоих регистрах данных о динамике частоты медикаментозных назначений анализируемый период наблюдения был ограничен тремя годами после включения, т.к. результаты за 6 лет наблюдения были получены только для регистра РЕГАТА.

Для статистической обработки данных применялся статистический пакет SPSS Statistics 20.0 (IBM®). При анализе результатов использовались методы описательной статистики (вычисление средних и стандартных отклонений для количественных переменных с нормальным распределением, медианы, а также 25% и 75% квартилей для количественных данных с распределением, отличным от нормального). Значимость различий частоты наличия признака между группами сравнения определялась непараметрическим методом с использованием критерия хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты

В регистр РЕГИОН-ЛД было включено 511 пациентов в возрасте $70,4 \pm 10,6$ лет, из них 212 (41,5%) мужчин (возраст $67,0 \pm 10,5$ лет) и 299 (58,5%) женщин (возраст $72,8 \pm 9,9$ лет). В регистр РЕГАТА был включен 481 пациент (возраст $69,6 \pm 11,1$ лет), из них 247 (51,4%) мужчин (возраст $65,4 \pm 11,4$ лет) и 234 (48,6%) женщины (возраст $74,0 \pm 8,8$ лет).

Перенесли повторное ОНМК – 85 (16,6%) пациентов, включенных в регистр РЕГИОН-ЛД (возраст $72,4 \pm 10,2$ лет), из них 35 (41,2%) мужчин. Перенесли повторный ИМ – 105 (21,8%) пациентов, включенных в регистр РЕГАТА (возраст $70,0 \pm 11,0$ лет), из них 60 (57,1%) мужчин. Средняя давность перенесенного первичного ИМ составила в регистре РЕГАТА $8,6 \pm 7,5$ лет, медиана 6,8 (3,0;12,1) лет, а перенесенного первичного ОНМК в регистре РЕГИОН-ЛД – $5,1 \pm 5,5$ лет, медиана 3,3 (1,3;7,6) лет.

Таким образом, средний возраст больных, включенных в регистры РЕГИОН-ЛД ($70,4 \pm 10,6$ лет) и РЕГАТА ($69,6 \pm 11,1$ лет), значительно не различался ($p > 0,05$), в регистре постинсультных больных преобладали женщины, а в регистре постинфарктных пациентов – мужчины. Также из сопоставления данных регистров следует, что давность перенесенного первичного ИМ была в среднем на 3,5 года больше давности перенесенного первичного ОНМК.

Сочетание перенесенных в анамнезе ИМ и ОНМК было выявлено у 89 (17,4%) пациентов в регистре РЕГИОН-ЛД (возраст $70,7 \pm 10,5$ лет), из них 56

(62,9%) мужчин, а также у 77 (16,0%) пациентов в регистре РЕГАТА (возраст $72,6 \pm 9,8$ лет), из них 32 (41,6%) мужчин.

У большинства пациентов в анализируемых регистрах были диагностированы АГ, ИБС и ХСН. В регистре РЕГАТА статистически значимо чаще имели место ИБС (что обусловлено дизайном исследования) и «коморбидная» ХСН, а в регистре РЕГИОН значимо выше была доля пациентов с пороком сердца (табл. 1).

Также у пациентов регистра РЕГАТА значимо чаще диагностировались болезни органов дыхания и системы органов пищеварения, хронические заболевания почек, и ожирение, а в регистре РЕГИОН была выше доля лиц с анамнезом онкологических заболеваний. Значимых различий в частоте наличия сахарного диабета и анемии между регистрами не выявлено.

В регистре РЕГАТА была значимо выше доля курящих (23,4% против 8,9%, $p < 0,0001$). В регистре РЕГИОН-ЛД была больше доля лиц с повышенным уровнем артериального давления, т.е. $\geq 140/90$ мм рт.ст. на референсном визите (82,6% против 67,6%, $p < 0,0001$), а также с уровнем общего холестерина в крови выше 5 ммоль/л по данным наблюдения в поликлинике до включения в исследование (63,8% против 45,8%, $p < 0,0001$).

Table 1. The incidence of cardiovascular diseases and comorbidities in patients included in the registries

Таблица 1. Частота наличия ССЗ и сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в регистры

Диагноз	Регистр РЕГИОН-ЛД (n=511)	Регистр РЕГАТА (n=481)	p
Артериальная гипертензия, % (n)	496 (97,1)	474 (98,5)	0,11
Ишемическая болезнь сердца, % (n)	384 (75,1)	481 (100,0)	<0,0001
ХСН, % (n)	378 (74,0)	456 (94,8)	<0,0001
Фибрилляция предсердий, % (n)	107 (20,9)	112 (23,3)	0,37
Пороки сердца, % (n)	9 (1,8)	1 (0,2)	0,01
Сахарный диабет, % (n)	105 (20,5)	120 (24,9)	0,09
Болезни органов дыхания, % (n)	85 (16,6)	143 (29,7)	<0,0001
в т.ч. ХОБЛ	39 (7,6)	55 (11,4)	0,04
Хронические болезни почек, % (n)	140 (27,4)	206 (42,8)	<0,0001
Анемия, % (n)	29 (5,7)	31 (6,4)	0,61
Болезни органов пищеварения, % (n)	190 (37,2)	278 (57,8)	<0,0001
Ожирение, % (n)	27 (5,3)	57 (11,9)	0,0002
Онкозаболевания, % (n)	39 (7,6)	11 (2,3)	0,0001
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких			

Table 2. Frequency of prescribing main groups of drugs at enrolled in the registry

Таблица 2. Частота назначения основных групп лекарственных препаратов при включении в регистр

Группа лекарственных препаратов	Регистр РЕГИОН-ЛД (n = 511)	Регистр РЕГАТА (n = 481)	p
ИАПФ / БРА, n (%)	311 (60,9)	334 (69,4)	0,005
Бета-адреноблокаторы, n (%)	162 (31,7)	270 (56,1)	<0,0001
Антагонисты кальция, n (%)	117 (22,9)	95 (19,8)	0,23
Диуретики, n (%)	178 (34,8)	167 (34,7)	0,97
Статины, n (%)	129 (25,2)	211 (43,9)	<0,0001
Оральные антикоагулянты, n (%)	10 (2,0)	3 (0,6)	0,06
Антиагреганты, n (%)	255 (49,9)	332 (69,0)	<0,0001

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

В табл. 2 представлена частота назначения основных групп лекарственных препаратов на этапе включения больных в регистры. В данный период пациентам наиболее часто назначались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), либо блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), а также антиагреганты, бета-адреноблокаторы (БАБ), диуретики и статины, наиболее редко – оральные антикоагулянты (ОАК). При этом пациентам регистра РЕГАТА значимо чаще назначали ИАПФ/БРА, БАБ, статины и антиагреганты. Тенденция к более частому назначению ОАК отмечена у пациентов регистра РЕГИОН-ЛД.

Однако частота соблюдения должных медикаментозных назначений на данном этапе была совершенно недостаточной (табл. 3). Кроме того, пациенты регистра РЕГИОН-ЛД значимо реже получали обязательные назначения в целом, в частности, антигипертензивную терапию при АГ, а также ИАПФ/БРА, БАБ при ХСН и БАБ при постинфарктном кардиосклерозе (ПИКС), статины при ИБС, антиагреганты при ИБС без ФП.

При анализе анти тромботической терапии (АТТ) у пациентов с ФП (рис. 1 и 2) отмечено, что в обоих регистрах частота назначения и ее соответствие клиническим рекомендациям были недостаточны. Примерно этом в регистре РЕГИОН-ЛД по сравнению с регистром РЕГАТА значимо чаще назначались ОАК (в 9,3% и 2,7% случаев; $p=0,037$), причем, в регистре пациентов с анамнезом ОНМК комбинация антикоагулянтов с ацетилсалициловой кислотой была необоснованно назначена в 2,4% случаев. Большинству пациентов с ФП в обоих регистрах необоснованно назначались антиагреганты вместо антикоагулянтов, причем, в регистре РЕГАТА значимо чаще, чем в регистре РЕГИОН как на этапе включения (67,0% и 50,5%;

Table 3. Frequency of prescribing prognostically significant pharmacotherapy for cardiovascular diseases in patients at enroll step in the REGION-LD and REGATA registries

Таблица 3. Частота назначения прогностически значимой фармакотерапии по поводу ССЗ на этапе включения больных в регистры РЕГИОН-ЛД и РЕГАТА

Группа ЛП и показания к их назначению	РЕГИОН-ЛД (n=511)	РЕГАТА (n=481)	p
Антигипертензивная терапия при АГ	72,0% (357 из 496)	86,9% (412 из 474)	<0,0001
ИАПФ/БРА при ХСН	61,4% (232 из 378)	70,2% (320 из 456)	0,007
ИАПФ при ПИКС	40,4% (36 из 89)	47,4% (228 из 481)	0,23
БАБ при ХСН	33,1% (125 из 378)	56,4% (257 из 456)	<0,0001
БАБ при ПИКС	38,2% (34 из 89)	56,1% (270 из 481)	0,002
Статины при ИБС	27,9% (107 из 384)	43,9% (211 из 481)	<0,0001
Статины при ОНМК	25,2% (129 из 511)	31,2% (24 из 77)	0,27
Антикоагулянты при ФП	9,3% (10 из 107)	2,7% (3 из 112)	0,037
Антиагреганты при ИБС без ФП	54,3% (153 из 282)	69,6% (257 из 369)	0,0001
ИАПФ при ОНМК	48,7% (249 из 511)	45,5% (35 из 77)	0,59
Средняя частота соблюдения обязательных показаний (%)	44,4%* (1432 из 3225)	58,2%* (2017 из 3464)	<0,0001

*доля суммарного числа должных назначений от общего числа обязательных показаний к их осуществлению

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЛП – лекарственный препарат, АГ – артериальная гипертензия, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

$p<0,0001$), так и через 3 года наблюдения (68,8% и 54,7%; $p=0,0003$).

Важно подчеркнуть, что назначение какой-либо АТТ отсутствовало у пациентов с ФП, перенесших ранее ОНМК либо ИМ: в 40,2% и 30,3% случаев на этапе включения в регистры; в 33,3% и 24,7% случаев – через 3 года наблюдения.

За 3 года наблюдения частота должных медикаментозных назначений, т.е. степень их соответствия клиническим рекомендациям, возросла (табл. 4) как в регистре РЕГИОН-ЛД (с 44,4% до 51,5%; $p<0,0001$), так и в регистре РЕГАТА (с 58,2% до 62,9%; $p<0,0001$). В частности, в регистре РЕГИОН-ЛД

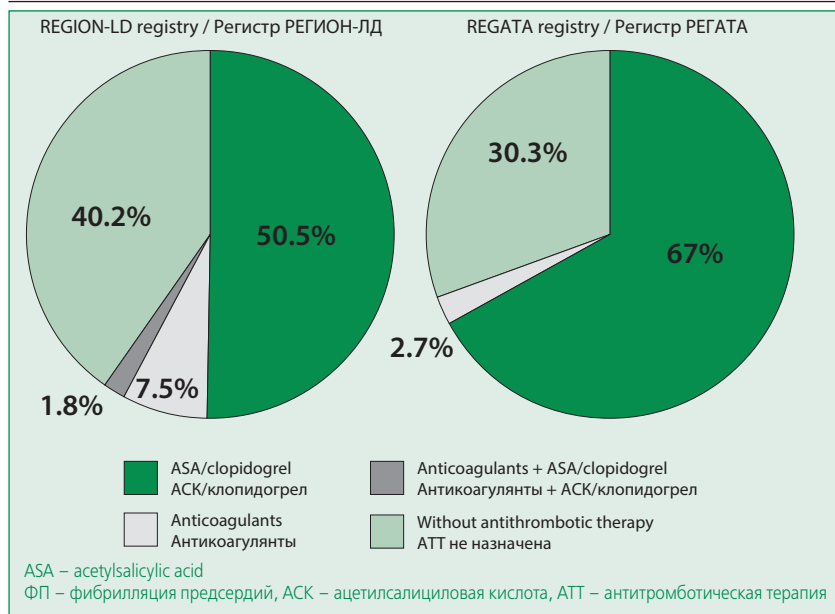


Figure 1. Frequency of prescribing antithrombotic therapy to patients with atrial fibrillation included in the REGION-LD and REGATA registries (at enrolled in the registry)

Рисунок 1. Частота назначения анти тромботической терапии больным с ФП, включенным в регистры РЕГИОН-ЛД и РЕГАТА (при включении в регистр)

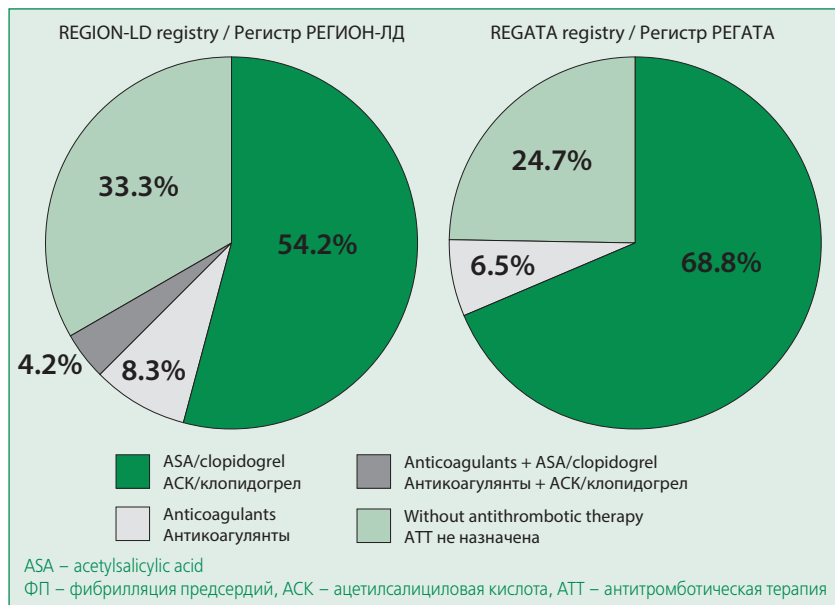


Figure 2. Frequency of prescribing antithrombotic therapy to patients with atrial fibrillation included in the REGION-LD and REGATA registries (after 3 years of follow-up)

Рисунок 2. Частота назначения АТТ больным с ФП, включенным в регистры РЕГИОН-ЛД и РЕГАТА (через 3 года наблюдения)

значимо увеличилась частота назначения антигипертензивной терапии при АГ (с 72,0% до 93,4%; $p < 0,0001$), ИАПФ/БРА при ХСН (с 61,4% до 69,4%; $p = 0,02$), а также ИАПФ пациентам, перенесшим ОНМК (с 48,7% до 63,9%; $p < 0,0001$). В регистре больных, перенесших ИМ, следует отметить значимое

увеличение за 3 года частоты назначения антиагрегантов пациентам без ФП (с 69,6% до 80,1%; $p = 0,003$). Несколько выше, но статистически незначимо, стала и частота назначения ОАК при ФП в обоих регистрах (увеличилась с 9,3% до 12,5%, $p = 0,55$ и с 2,7% до 6,5%, $p = 0,24$), по-прежнему оставаясь совершенно недостаточной.

Смертность в регистре РЕГИОН-ЛД составила 22,1% (113 из 511 пациентов), что было выше, чем в регистре РЕГАТА (17,0%; 82 из 481 пациентов), $p = 0,04$. При этом в регистре РЕГИОН-ЛД по сравнению с регистром РЕГАТА смертность среди мужчин была выше (22,2% против 14,2%; $p = 0,03$), а среди женщин – значимо не различалась (22,1% и 20,0%; $p = 0,56$).

За трехлетний период в регистре РЕГИОН-ЛД доля лиц с повторным ОНМК (6,9%; 35 из 511) была выше, чем доля повторных ИМ в регистре постинфарктных пациентов (5,0%; 24 из 481). Следует отметить, что за время наблюдения у 15 (3,0%) постинсультных больных регистра ОНМК-ЛД развился ИМ, а у 35 (4,2%) постинфарктных пациентов регистра РЕГАТА развилось ОНМК.

Обсуждение

На основании данных регистров РЕГИОН-ЛД и РЕГАТА выявлено, что в регистре постинсультных больных преобладали женщины (58,5%), а среди лиц, перенесших ранее ИМ – мужчины (51,4%), при этом давность перенесенного первичного ИМ была на 3,5 года больше, чем давность первичного ОНМК. Следует отметить, что возрастные и гендерные особенности постинсультных пациентов в регистре РЕГИОН-ЛД близки к таковым в недавно проведенном регистре инсульта в Швеции [14]. В то же время только у 6,9% пациентов вышеупомянутого регистра референсное ОНМК было повторным, тогда как в РЕГИОНЕ-ЛД таковых было 16,6%, что сопоставимо с

данными исследования, проведенного в Японии (14,7%) [15], и несколько меньше, чем в других отечественных и зарубежных регистрах инсульта (22–25%) [16–19]. Доля пациентов мужского пола в регистре РЕГАТА (51,4%) была сопоставима с данным регистров ЛИС-1 (54,5%) и ЛИС-3 (55,4%) [20] и не-

Table 4. Frequency of prescribing influencing prognosis drugs for cardiovascular diseases in patients of the REGION-LD and REGATA registries 36 months after inclusion in the study

Таблица 4. Частота назначения по поводу ССЗ лекарственных препаратов, влияющих на прогноз, больным регистрами РЕГИОН-ЛД и РЕГАТА через 36 месяцев после включения в исследование

Группа ЛП и показания к их назначению	РЕГИОН-ЛД (n=263)	РЕГАТА (n=333)	p
Антигипертензивная терапия при АГ	93,4% (240 из 257)	90,0% (297 из 330)	0,15
ИАПФ/БРА при ХСН	69,4% (134 из 193)	74,7% (242 из 324)	0,20
ИАПФ при ПИКС	57,6% (19 из 33)	51,4% (171 из 333)	0,50
БАБ при ХСН	33,2% (64 из 193)	59,6% (193 из 324)	<0,0001
БАБ при ПИКС	39,4% (13 из 33)	59,8% (199 из 333)	0,02
Статины при ИБС	24,9% (49 из 197)	48,3% (161 из 333)	<0,0001
Статины при ОНМК	21,3% (56 из 263)	37,5% (18 из 48)	0,02
Антикоагулянты при ФП	12,5% (6 из 48)	6,5% (5 из 77)	0,25
Антиагреганты при ИБС без ФП	61,4% (94 из 153)	80,1% (205 из 256)	<0,0001
ИАПФ при ОНМК	63,9% (168 из 263)	47,9% (23 из 48)	0,037
Средняя частота соблюдения обязательных показаний (%)	51,5% * (875 из 1699)	62,9% * (1880 из 2995)	<0,0001

*доля суммарного числа должных назначений от общего числа обязательных показаний к их осуществлению

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЛП – лекарственный препарат, АГ – артериальная гипертензия, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

сколько меньше, чем в регистре пациентов после ОКС CRUSADE (62,5%) [21]. У 21,8% пациентов регистра ИМ был повторным, что почти совпадает с данными регистра ЛИС-1 (21,2%) и европейского регистра EHS-ACS (21,3%), но существенно меньше, чем в регистре, проведенном в Хабаровске (31,5%), ACS Snapshot Rus (32%), в регистрах РЕКОРД-1, -2 и -3 (33-34,4%) и в Московском регистре (44,2%) [22].

На основании анализа данных регистров РЕГИОН-ЛД и РЕГАТА нами показано, что у большинства пациентов, перенесших ранее как ОНМК, так и ИМ, были диагностированы АГ, ИБС и ХСН. Доля лиц с ФП существенно не различалась, и составила 20,9% и 23,3%, соответственно, что сравнимо с данными американ-

ского регистра инсульта Get With The Guidelines (19,7%) [23], и несколько ниже, чем в регистре ЛИС-2 [16] и исследовании, проведенном в Греции [24]. В то же время в регистре больных ИМ (ЛИС-1) случаи ФП составили лишь 7,8%, что существенно меньше, чем в регистрах больных с ОНМК. Эта закономерность подтверждается данными и других регистров больных, перенесших ИМ [17,20,22,25]. Исчезновение значимых различий доли лиц с ФП среди постинсультных и постинфарктных пациентов в отдаленном периоде наблюдения больных, возможно, обусловлено тем, что ФП при наличии ОНМК в большей степени ассоциировано с повышением риска смерти на госпитальном этапе и в первые годы постгоспитального периода, чем наличие ФП у больных в те же сроки после развития острого ИМ.

Важно отметить, что сочетание перенесенных ОНМК и ИМ в регистрах РЕГИОН-ЛД и РЕГАТА имело место примерно у каждого шестого пациента (в 17,4% и 16,0% случаев, соответственно), что меньше, чем в регистре РЕГИОН-Москва (19,9%), но существенно выше, чем в исследованиях, организованных в других регионах РФ (12,8%-15%) и зарубежных регистрах [13,25]. Детального сравнительного анализа данной группы пациентов в регистрах мозгового инсульта и ИМ до настоящего времени не проводилось, и это является предметом дальнейших исследований.

По данным регистров РЕГИОН и РЕГАТА частота назначения должной фармакотерапии в реальной амбулаторно-поликлинической практике больным, перенесшим ОНМК и ИМ, была недостаточной, хотя и возросла за трехлетний период наблюдения. При сопоставлении данных двух регистров нами обнаружено, что на этапе включения в исследование соответствие медикаментозного лечения клиническим рекомендациям у постинсультных больных регистра РЕГИОН-ЛД было ниже, чем у постинфарктных больных регистра РЕГАТА (в частности, меньше была частота назначения антигипертензивной терапии при АГ, а также ИАПФ/БРА и БАБ при ХСН и ПИКС, антикоагулянтов при ФП, частота применения статинов при ИБС, антиагрегантов при ИБС без ФП). Через 3 года наблюдения эти различия между регистрами сохранялись для частоты назначения БАБ при ХСН и ПИКС, статинов при ИБС, антиагрегантов при ИБС без ФП.

Значительно лучше ситуация с лечением таких пациентов складывалась в регистре CRUSADE [21], где после выписки из стационара аспирин получали 95%, бета-адреноблокаторы – 91%, ИАПФ/БРА – 65%, а статины назначались в 80% случаев. Сходные результаты получены и в регистре РЕКОРД-3 [26], где на постгоспитальном этапе аспирин принимали 87% пациентов, бета-адреноблокаторы – 84%, а статины –

86%. По данным другого европейского регистра APTOR [27] через год после перенесенного инсульта частота приема статинов составила 87%, а БАБ – 81%, что выше, чем в регистрах РЕГИОН и РЕГАТА. Более позитивная картина с назначением прогноз-модифицирующей терапии наблюдалась и в Хабаровске [22], где даже через 2,5 года наблюдения аспирин продолжали принимать 88%, бета-адреноблокаторы – 74%, ИАПФ/БРА – 76%, статины – 65% пациентов регистра, в том числе, в 24% случаев – высокими дозами данных липидснижающих препаратов.

Важно отметить, что нами было проведено сравнение групп пациентов, перенесших ОНМК и ИМ, включенных в регистры одних и тех же поликлиник за один и тот же период времени (что делает эти группы больных более сопоставимыми). Данных других подобных исследований нами в доступной медицинской литературе не найдено.

Смертность от всех причин за 3 года наблюдения была значимо выше в регистре постинсультных пациентов РЕГИОН-ЛД по сравнению с регистром перенесших ИМ РЕГАТА, что совпадает с данными регистра ЛИС-2, где за аналогичный период времени скончались 31,5% с перенесенным МИ и регистра ЛИС-1, где смертность составила 19,9% от общего числа пациентов с ИМ, выписанных из стационара [16,20]. Причем, в полученных нами данных, прежде всего, обращает на себя внимание более высокая смертность среди мужчин, в то время как у женщин в сравниваемых исследованиях частота летальных исходов значимо не различалась. Подобные данные о меньшей частоте выживаемости после перенесенного инсульта среди мужчин были получены в Литве [28].

Результаты сравнительного анализа ассоциации риска развития фатальных, нефатальных событий и основных факторов, его определяющих (в т.ч. демографических и клиничко-анамнестических характеристик, назначенной фармакотерапии) у пациентов ре-

гистров РЕГИОН и РЕГАТА будут представлены нами в последующей публикации.

Закключение

По результатам сравнения амбулаторных регистров больных, перенесших ранее ОНМК и ИМ, не выявлено значимого различия среднего возраста пациентов, при этом в регистре постинсультных больных преобладали женщины (58,5%), а среди лиц, перенесших ранее ИМ, преобладали мужчины (51,4%), давность перенесенного первичного ИМ была на 3,5 года больше, чем давность первичного ОНМК. В регистре больных, перенесших ИМ, значимо чаще диагностировались ИБС, ХСН, болезни органов дыхания, хронические болезни почек, а также болезни органов пищеварения и ожирение, была больше доля курящих. Напротив, в регистре постинсультных больных была больше доля лиц с пороками сердца и анамнезом онкозаболеваний. В амбулаторных условиях больным, перенесшим ИМ, по сравнению с пациентами после ОНМК, чаще назначались ИАПФ/БРА, БАБ, статины, антиагреганты. Доля соответствия назначений клиническим рекомендациям была выше в регистре больных, перенесших ИМ как на этапе включения, так и при последующем проспективном наблюдении. В обоих регистрах отмечено повышение данного показателя через 3 года наблюдения. Смертность от всех причин за 3 года наблюдения была значимо выше в регистре постинсультных пациентов по сравнению с регистром перенесших ИМ, причем, за счет более высокой смертности мужчин, а среди женщин в сравниваемых исследованиях частота летальных исходов значимо не различалась.

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

- Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;3;141(9):e139-e596. DOI:10.1161/CIR.0000000000000757.
- Danilov A.V., Kobzar I.I., Nagibin O.A., et al. Morbidity and mortality from cardiovascular diseases in Ryazan district: 2014-2018 Science of the young (Eruditio Juvenium). 2019;7(3):439-49 (In Russ.) [Данилов А.В., Кобзарь И.И., Нагибин О.А., и др. Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в рязанской области: 2014-2018 гг. Наука Молодых (Eruditio Juvenium). 2019;7(3):439-49]. DOI:10.23888/HMJ201973439-449.
- Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B., et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832.
- Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236. DOI:10.1161/STR.0000000000000024.
- 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104-32. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
- 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.
- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russ J Cardiol*. 2018;23(6):7-122 (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский Кардиологический Журнал. 2018;23(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. et al. Registers in cardiology. Basic rules and real opportunities. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):4-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и соавт. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2013;12(1):4-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.
- Loukianov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Y., et al. Cardiovascular Diseases and Drug Treatment in Patients with the History of Cerebral Stroke: Data of the Outpatient Registry REGION. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2018;14(6):879-86 (In Russ.) [Лукианов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., и др. Сердечно-сосудистые заболевания и их медикаментозное лечение у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные амбулаторного регистра РЕГИОН. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):879-86]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-879-886.

10. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Lukyanov M.M., et al. The study Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):32-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Лукьянов М.М., и др. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2018;17(6):32-8]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
11. Pereverzeva K.G., Yakushin S.S., Gracheva A.I., et al. Post-myocardial infarction patients: a comparison of management by a physician and a cardiologist according to the REGATA register. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2525 (In Russ.) [Переверзева К.Г., Якушин С.С., Грачева А.И. и др. Пациент с инфарктом миокарда в анамнезе: сравнение тактики ведения терапевтом и кардиологом по данным регистра РЕГАТА (Регистр пациентов, перенесших инфаркт миокарда). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2020;19(3):2525]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2525.
12. Pereverzeva K.G., Vorobyev A.N., Nikulina N.N., et al. Features of examination of patients with coronary heart disease in outpatient practice according to observation in a registry study. *Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2014;22(1):90-6 (In Russ.) [Переверзева К.Г., Воробьев А.Н., Никулина Н.Н. и соавт. Особенности обследования пациентов с ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике по данным регистрового наблюдения Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014;22(1):90-6]. DOI:10.17816/PAVLOVJ221.
13. Okshina E.Y., Loukianov M.M., Martsevich S.Y., et al. Patients with History of Myocardial Infarction and Acute Cerebrovascular Accident in Clinical Practice: Demographic, Clinical Characteristics, Drug Treatment and Outcomes (Data of Outpatient and Hospital Registry REGION). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(5):656-62 (In Russ.) [Окшина Е.Ю., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., и др. Больные с сочетанием перенесенных инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения в клинической практике: демографические и клинико-анамнестические характеристики, медикаментозное лечение и исходы (данные амбулаторных и госпитального регистров РЕГИОН). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(5):656-62]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-656-662.
14. Lekander I., Willers C., Ekstrand E., et al. Hospital comparison of stroke care in Sweden: a register-based study. *BMJ Open*. 2017;7:e015244. DOI:10.1136/bmjopen-2016-015244.
15. Takashima N., Arima H., Kita Y. Two-Year Survival After First-Ever Stroke in a General Population of 1.4 Million Japanese - Shiga Stroke Registry. *Circ J*. 2018;82(10):2549-56. DOI:10.1253/circj.CJ-18-0346.
16. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Suvorov A.Y., et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included in the register of LIS-2 (Lyubertsy study mortality in patients after stroke). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):18-24 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Суворов А.Ю., и др., от имени рабочей группы исследования «ЛИС-2». Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(1):18-24]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-1-18-24.
17. Kotova E.Y., Mashin V.V. Epidemiology and major risk factors for the development of stroke in Ulyanovsk (according to the register of stroke). *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2011;2:100-7 (In Russ.) [Котова Е.Ю., Машин В.В. Эпидемиология и основные факторы риска развития инсульта в г. Ульяновске (по данным регистра инсульта). *Ульяновский Медико-биологический Журнал*. 2011;2:100-7].
18. Venkatasubramanian N., Yoon B.W., Pandianet J., et al. Stroke in South, East, and South-East Asia: Review. *Journal of Stroke*. 2017;19(3):286-94. DOI:10.5853/jos.2017.00234.
19. Jang M.U., Kang J., Kim B.J., et al. In-Hospital and Post-Discharge Recovery after Acute Ischemic Stroke: a Nationwide Multicenter Stroke Registry-base Study. *J Korean Med Sci*. 2019;34(36):e240. DOI:10.3346/jkms.2019.34.e240.
20. Martsevich S.Y., Semenova Y.V., Kutishenko N.P., et al. LIS-3 Register of the Acute Coronary Syndrome: what has Changed in a "Portrait" of a Patient and Short-Term Outcomes of the Disease Compared to LIS-1. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(1):63-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутищенко Н.П., и др. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в «портрете» больного и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС-1. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(1):63-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-1-63-68.
21. Mehta R.H., Chen A.Y., Alexander K.P., et al. Doing the right things and doing them the right way: association between hospital guideline adherence, dosing safety, and outcomes among patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2015;131(11):980-987. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013451.
22. Malay L.N., Solokhina L.V., Bukhonkina Y.M., et al. Characteristic features, treatment and hospital outcomes in patients with acute myocardial infarction: Khabarovsk Register data. Part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):56-62. (In Russ.) [Малай Л.Н., Солохина Л.В., Бухонкина Ю.М., и др. Характеристика больных и госпитальные исходы у пациентов с острым инфарктом миокарда: Данные регистра (г. Хабаровск). Часть 1. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(1):56-62]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-1-56-62.
23. Echouffo-Tcheugui J.B., Xu H., Matsouaka R.A., et al. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Eur Heart J*. 2018;0:1-11. DOI:10.1093/eurheartj/ehy036.
24. Ntaios G., Georgiopoulos G., Koroboki E., et al. Validation of the PREMISE score in the Athens Stroke Registry. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(7):1806-9. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.023.
25. Chugunova S.A., Nikolaeva T.Y., Kuzmina Z.M., et al. Stroke epidemiology in Yakutsk based on the population-based register in 2015. *Far East Medical Journal*. 2017;3:80-5 (In Russ.) [Чугунова С.А., Николаева Т.Я., Кузьмина З.М. и др. Эпидемиология инсульта в Якутске по данным территориально-популяционного регистра за 2015 год. *Дальневосточный Медицинский Журнал*. 2017;3:80-5].
26. Vasileva L.V., Shevchenko I.I., Erlih A.D., et al. The Dynamics of Treatment and Hospitalization Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome in «Non-Invasive» Hospitals («RECORD» Series of Registers Data). *Difficult Patient*. 2016;1(14):5-10 (In Russ.) [Васильева Л.В., Шевченко И.И., Эрлих А.Д. и др. Динамика лечения и госпитальных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом в «неинвазивных» стационарах (данные регистров серии «РЕКОРД»). *Трудный Пациент*. 2016;1(14):5-10].
27. Zeymer U., James S., Berkenboom G., et al. Differences in the use of guideline-recommended therapies among 14 European countries in patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(2):218-28. DOI:10.1177/2047487312437060.
28. Radisauskas R., Tamosiunas A., Kranciukaite-Butytkiene D., et al. Longterm survival after stroke in Lithuania: Data from Kaunas population-based stroke registry. *PLoS ONE*. 2019;14(7):e0219392. DOI:10.1371/journal.pone.0219392.

About the Authors:

Alexander N. Vorobyev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Outpatient Therapy and Preventive Medicine, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

Kristina G. Pereverzeva – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

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

Sergey S. Yakushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Elena Yu. Okshina – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Сведения об Авторах:

Воробьев Александр Николаевич – к.м.н., доцент, кафедра поликлинической терапии и профилактической медицины, РязГМУ им. академика И.П. Павлова

Переверзева Кристина Геннадьевна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, РязГМУ им. академика И.П. Павлова

Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, НИИЦ ТПМ

Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, РязГМУ им. академика И.П. Павлова

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

Окшина Елена Юрьевна – к.м.н., с.н.с, отдел клинической кардиологии, НИИЦ ТПМ

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор, НИИЦ ТПМ

Влияние амиодарона, соталола и бисопролола на вариабельность сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий

Екатерина Петровна Попова^{1*}, Сергей Сергеевич Пузин¹,
Ольга Таймуразовна Богова², Сергей Никифорович Пузин^{1,2,3},
Дмитрий Алексеевич Сычев², Владимир Петрович Фисенко¹

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

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

³ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии Россия, 141534, Московская область, д. Лыткино, 777

Цель. Изучить влияние антиаритмических препаратов III класса (амиодарон, соталол), а также бета-адреноблокатора бисопролола на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с разными формами фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. Использован спектральный анализ вариабельности сердечного ритма 5-минутных интервалов электрокардиографии. В исследование включены пациенты с впервые выявленной и длительно персистирующей ФП. В качестве сопутствующих заболеваний были диагностированы артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда (в анамнезе), нарушения проведения и сахарный диабет 2 типа. Рассчитывали общую мощность спектра (TP), мощность колебаний в области очень низких частот (VLF), низких частот (LF) и высоких частот (HF).

Результаты. У пациентов с впервые выявленной ФП без сопутствующих заболеваний после введения амиодарона в структуре спектра преобладает VLF, что свидетельствует о значительной роли гуморальных факторов в регуляции частоты сердечных сокращений. На фоне амиодарона мощность LF, отражающая активность симпатической нервной системы, преобладает над мощностью HF. У пациентов с впервые выявленной ФП на фоне ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа, перенесших инфаркт миокарда и одновременно имеющих нарушения проведения, на фоне амиодарона симпатические влияния преобладают над парасимпатическими в 3,6 раза. У пациентов, у которых снижается количество сопутствующих заболеваний, коэффициент LF/HF уменьшился до 1,66. Снижение количества негативных факторов сопровождается возрастанием влияния блуждающего нерва на деятельность сердца. При исследовании эффектов соталола коэффициент LF/HF был в два раза ниже в группе пациентов с длительно персистирующей ФП. У пациентов, получавших в качестве антиаритмической терапии бисопролол, доля LF в группе пациентов с впервые выявленной ФП в 2 раза ниже, а доля HF в два раза выше, чем в группе пациентов с длительно анамнезом ФП.

Заключение. Влияние антиаритмических препаратов на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма зависит от длительности ФП. Наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы может значительно изменять влияние антиаритмических препаратов на спектральные параметры вариабельности сердечного ритма и сопровождается повышением симпатической активности. У пациентов с впервые выявленной ФП амиодарон и соталол вызывают сходное действие: на их фоне преобладают симпатические влияния; на фоне бисопролола преимущественное влияние принадлежит блуждающему нерву. У пациентов с длительно персистирующей ФП наблюдается противоположное действие препаратов: на фоне амиодарона более выражено влияние блуждающего нерва, а на фоне бисопролола преобладают симпатические влияния. На фоне соталола также преобладают симпатические влияния, более выраженные у пациентов с впервые выявленной ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты, вегетативная нервная система, вариабельность сердечного ритма.

Для цитирования: Попова Е.П., Пузин С.С., Богова О.Т., Пузин С.Н., Сычев Д.А., Фисенко В.П. Влияние амиодарона, соталола и бисопролола на вариабельность сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):721-729. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-07

Effect of Amiodarone, Sotalol and Bisoprolol on Heart Rate Variability in Patients with Atrial Fibrillation

Ekaterina P. Popova^{1*}, Sergey S. Puzin¹, Olga T. Bogova², Sergey N. Puzin^{1,2,3}, Dmitry A. Sychev², Vladimir P. Fisenko¹

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

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

³ Federal Research Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation. Lytkino der. 777, Moscow Region, 141534 Russia

Aim. To study the effect of class III antiarrhythmic drugs (amiodarone and sotalol), and the β -blocker bisoprolol on the spectral parameters of heart rate variability in patients with different forms of atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Spectral analysis of heart rate variability of 5-minute electrocardiography intervals was used. The study included patients with newly diagnosed AF and having a duration of the disease from 6 months to 8 years. Arterial hypertension, coronary artery disease, myocardial infarction (in history), conduction disorders and type 2 diabetes mellitus were diagnosed as comorbidities. The following parameters were calculated: the total power (TP) of the spectrum, the power of very low frequencies (VLF), low frequencies (LF) and high frequencies (HF).

Results. In the group of patients with newly diagnosed AF without concomitant diseases after administration of amiodarone, VLF prevails in the spectrum structure, which indicates a significant role of humoral factors in the regulation of heart rate. The power of LF, reflecting the activity of the sympathetic nervous system, prevails over HF power after administration of amiodarone. In patients with newly diagnosed AF, having concomitant diseases, sympathetic influences prevail over parasympathetic ones by 3.6 times after administration of amiodarone. In the group of patients who have reduced the number of comorbidities, the LF/HF decreases and is only 1.66 after administration of amiodarone. The decrease in the number of negative factors is also accompanied by an increase in the influence of the vagus nerve on the activity of the heart. In the study of the effects of sotalol,

the LF/HF in this group was twice lower in the group of patients with long-term AF. In patients receiving bisoprolol as antiarrhythmic therapy, the proportion of LF in the group of patients with newly diagnosed AF is 2 times lower, and the proportion of HF is twice higher than in the group of patients with long-term AF.

Conclusion. The effect of antiarrhythmic drugs on the spectral parameters of heart rate variability depends on the duration AF. The presence of concomitant diseases of the cardiovascular system can significantly change the effect of antiarrhythmic drugs on the spectral parameters of heart rate variability and is accompanied by an increase in sympathetic activity. In patients with newly diagnosed AF, amiodarone and sotalol cause a similar effect – the predominance of sympathetic influence; when using bisoprolol, the predominant influence belongs to the vagus nerve. In patients with long-term AF, the opposite effect of drugs is observed: the use of amiodarone is accompanied by a more pronounced influence of the vagus nerve, and bisoprolol – the predominance of sympathetic influence. When using sotalol, sympathetic influences also prevail, more pronounced in patients with newly diagnosed AF.

Keywords: atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs, autonomic nervous system, heart rate variability.

For citation: Popova E.P., Puzin S.S., Bogova O.T., Puzin S.N., Sychev D.A., Fisenko V.P. Effect of Amiodarone, Sotalol and Bisoprolol on Heart Rate Variability in Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):721-729. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-07

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kispo-pharm@mail.ru

Received/Поступила: 15.10.2019

Accepted/Принята в печать: 29.11.2019

Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) как способ выбора лекарственного препарата при терапии аритмии и артериальной гипертензии (АГ) получает все большее распространение в клинической практике [1]. Благодаря проводимому математическому анализу временных и частотных характеристик изменчивости сердечного ритма, данный метод позволяет получать представление о медленных колебательных процессах [2]. Они относятся к естественным, постоянно существующим в организме человека процессам, имеют свойства автоволн и могут быть описаны с помощью математических законов. Метод спектрального анализа позволяет получить представление о регулирующей роли вегетативной нервной системы (ВНС) (симпатического и парасимпатического отделов), а также гуморальных факторов в хронотропной функции сердца [3,4].

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из самых опасных наджелудочковых аритмий, поскольку, в отличие от других видов, она может вызвать смерть пациента из-за тромбоэмболических осложнений, которые могут развиваться вследствие ФП [5,6]. ФП является социально значимой проблемой, так как сопровождается потерей трудоспособности, ухудшением качества жизни и снижением ее продолжительности. Смертность пациентов с ФП в 2 раза выше, чем у больных с синусовым ритмом. ФП достаточно часто встречается в практике врача и прогрессивно возрастает с возрастом. У лиц моложе 50 лет встречаемость ФП составляет 0,2 %, тогда как у пациентов старше 65 лет этот показатель составляет около 2 % от общего количества случаев нарушений ритма. Принято считать, что в основе развития ФП может лежать нарушение проведения (re-entry) [7,8] или автоматизма (триггерная активность) [7,9]. В последние десятилетия установлена важная роль вегетативной нервной системы в развитии ФП [10,11].

Использование спектрального анализа ВСР при выборе терапии сердечной недостаточности и нарушениях сердечного ритма достаточно широко отражено в литературе [12]. Этот метод отличается простотой и информативностью.

Цель исследования: изучить влияние антиаритмических препаратов III класса (амиодарон, соталол), а также бета-адреноблокатора бисопролола на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с разными формами ФП.

Материал и методы

В ходе открытого, нерандомизированного, неконтролируемого исследования проанализированы данные электрокардиограмм пациентов с ФП, изучены спектральные характеристики ВСР. Исследование выполнено на базе Городской клинической больницы №24 г. Москвы (отделение кардиореанимации). В исследование были включены пациенты (n=304) с впервые выявленной ФП, или имеющие документированную давность ФП от 6 месяцев до 8 лет (критерий включения). Критерий не включения: наличие тяжелой степени сердечной недостаточности, инфаркт миокарда (ИМ) в острой фазе.

Всем пациентам проводили лабораторные исследования согласно стандартам обследования – общеклинические, гематологические, биохимические. Были проведены инструментальные исследования: рентгенография грудной клетки, эхокардиография, электрокардиография (ЭКГ).

ВСР изучали с помощью компьютерного комплекса «Astrocard» (Astrocard, Россия) в соответствии с требованиями рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [14] на 5-ти минутных интервалах ЭКГ, которые регистрировали после введения препарата и развития антиаритмического эф-

фекта. Оценивали статистические, геометрические и спектральные показатели ВСР [1]:

- NN – средняя продолжительность сердечного цикла, мс (NN означает ряд нормальных интервалов «normal to normal» с исключением экстрасистол);
- SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, мс. При коротких записях ЭКГ данный показатель оценивает короткие сердечные циклы;
- HRV – триангулярный индекс (величина, представляющая собой интеграл плотности распределения, т.е. отношение общего числа RR интервалов к их максимуму), характеризует общую вариабельность сердечных циклов;
- T – общая мощность спектра колебаний интервалов RR, мс²;
- VLF – мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,04-0,003 Гц (25-333сек), мс²;
- LF – мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,15-0,04 Гц (6,5-25сек), мс²;
- HF – мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,4-0,15 Гц (2,5-6,5сек), мс²;
- %VLF – процент колебаний очень низких частот в общей мощности спектра;
- %LF – процент колебаний низких частот в общей мощности спектра;
- %HF – процент колебаний высоких частот в общей мощности спектра;
- LF/HF – симпато-вагальный индекс, отражающий баланс симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на сердце.

В качестве антиаритмической терапии применяли амиодарон (600 мг, внутривенно капельно), соталол (40-80 мг 2 р/сут, внутрь) и бисопролол (2,5-5 мг 1 р/сут, внутрь).

У всех пациентов имелись сопутствующие заболевания: артериальная гипертония (АГ; 3 стадия, 3 сте-

пень, риск 4), ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения проводимости (сведения о наличии нарушений проводимости были получены из карты пациента, решение о назначении препарата принимал врач с учетом противопоказаний), ИМ в анамнезе, сахарный диабет (СД) 2 типа. Проводимая терапия этих состояний не менялась за время исследования. Распределение пациентов по наличию сопутствующих заболеваний представлено в табл. 1.

Сравнение количественных данных в группах проводили при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В спектре здорового человека, как свидетельствуют данные многочисленных исследований, преобладает мощность VLF, их доля составляет 60-70% и превышает доли всех остальных составляющих спектра. Мощность HF (30-35%) преобладает над LF (5-15%), коэффициент LF/HF равен 0,3-0,4 [1].

У пациентов, получавших в качестве антиаритмической терапии амиодарон (600 мг, внутривенно капельно; $n=137$), в 34,3% случаев из сопутствующих заболеваний регистрировал только АГ (табл. 1). У пациентов с впервые выявленной ФП и только АГ после введения амиодарона в структуре спектра преобладает VLF. Их доля занимает более половины общей мощности, что свидетельствует о значительной роли гуморальных факторов в регуляции частоты сердечных сокращений (ЧСС). Мощность LF, отражающая активность симпатической нервной системы (СНС), преобладает над мощностью HF в 2,7 раза. Таким образом, СНС оказывает преобладающее влияние на хронотропную функцию сердца на фоне терапии амиодароном у пациентов с впервые развившейся ФП (табл. 2).

Table 1. Distribution of patients in the study groups by the presence of concomitant diseases

Таблица 1. Распределение пациентов изучаемых групп по наличию сопутствующих заболеваний

Заболевания	Амиодарон (n=137)		Соталол (n=80)		Бисопролол (n=87)	
	ВВФП (n=69)	ДПФП (n=68)	ВВФП (n=40)	ДПФП (n=40)	ВВФП (n=41)	ДПФП (n=46)
АГ без сопутствующих заболеваний, n (%)	22 (31,9)	25 (36,8)	21 (52,5)	24 (60)	21 (51,2)	24 (52,2)
Нарушения проводимости, n (%)	10 (14,7)	10 (14,7)				
ИБС+ИМ+ Нарушения проводимости+СД, n (%)	11 (15,9)					
ИБС+ИМ+СД, n (%)	12 (17,4)			16 (40)	20 (48,8)	
ИБС+СД, n (%)	14 (20,3)					
ИБС+ИМ, n (%)		10 (14,7)	19 (47,5)			22 (47,8)
ИБС+ИМ+ нарушения проводимости, n (%)		12 (17,6)				
СД, n (%)		11 (16,2)				
ВВФП – впервые выявленная фибрилляция предсердий, ДПФП – длительно протекающая фибрилляция предсердий, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия), ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет						

Table 2. Spectral parameters of heart rate variability in patients with newly diagnosed atrial fibrillation treated with amiodarone (600 mg, intravenous; n=69)

Таблица 2. Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий на фоне амиодарона (600 мг, внутривенно капельно; n=69)

Параметр	ФП+АГ (n=22)	ФП+АГ+ИБС+ИМ+ нарушение проведения +СД (n=11)	ФП+АГ+ИБС+ИМ+СД (n=12)	ФП+АГ+ИБС+СД (n=14)	ФП+АГ+ нарушение проведения (n=10)
VLF, %	77,4±7,8	69,3±11,9*	8,7±1,6*	70,2±8,6*	27,4±5,6*
LF, %	15,6±4,8	23,7±9,1*	56,6±3,3*	12,1±3,5	59,3±5*
HF, %	6,9±3,9	7,1±3,2	34,6±3,2*	17,7±6,3*	13,2±2,8*
LF/HF	2,7±0,9	3,6±0,9*	1,7±0,2*	0,7±0,2*	4,6±0,8*
NN	1016,6±139,6	854,2±27,5*	1333,2±8,7*	710,7±18,9*	925,8±3,9
SDNN	53,3±14,4	36,3±11,5*	120,2±7*	16,3±2,7*	47,1±7,4
HVR	0,106±0,041	0,133±0,008	0,051±0,003*	0,166±0,008	0,205±0,002*

*p<0,05 по сравнению с группой ФП+АГ
 АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия), ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, VLF – мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,04-0,003 Гц, LF – мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,15-0,04 Гц, HF – мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,4-0,15 Гц, LF/HF – симпат-вагальный индекс, NN – средняя продолжительность сердечного цикла, SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, HRV – триангулярный индекс

У пациентов с впервые развившейся ФП на фоне ИБС и СД 2 типа, перенесших ИМ, и одновременно имеющих нарушения проведения, симпатические влияния преобладают над парасимпатическими в 3,6 раза. Доля VLF значительно превышает доли остальных компонентов, и составляет 69%, что свидетельствует о важной роли гуморальных факторов в регуляции сердечного ритма у пациентов с СД 2 типа. В группе пациентов, у которых снижается количество сопутствующих заболеваний, а именно – отсутствуют нарушения проведения, доли LF и HF значительно возрастают с одновременным снижением доли VLF. Преобладание симпатических влияний сохраняется, но становится невыраженным. Коэффициент LF/HF снижается, и составляет всего 1,66. Тенденция к снижению активности СНС сохраняется в группе пациентов, имеющих в качестве сопутствующих заболеваний ИБС и СД 2 типа. В этой группе пациентов наблюдается преобладание влияния блуждающего нерва на сердце в 1,5 раза. Мощность VLF значительно выше всех остальных составляющих спектра, доля VLF – 70%. Таким образом, в указанной группе пациентов значительную роль в регуляции хронотропной функции сердца играют гуморальные факторы. Снижение количества негативных факторов также сопровождается увеличением влияния блуждающего нерва на деятельность сердца.

Таким образом, была установлена следующая зависимость: при увеличении количества сопутствующих заболеваний (неблагоприятных факторов), роль СНС в регуляции деятельности сердца возрастает. Значение коэффициента LF/HF при коморбидных состояниях у пациентов, получавших терапию амиодароном, представлено на рис. 1.

В группе пациентов с длительно персистирующей ФП и без сопутствующих заболеваний на фоне амиодарона доля VLF ниже аналогичного показателя в группе сравнения, и не превышает половины от общей мощности спектра (табл. 3). При этом мощность HF значительно возрастает, и превышает мощность LF в 1,5 раза. Следовательно, в этой группе пациентов преобладающая роль в регуляции деятельности сердца принадлежит блуждающему нерву.

При анализе геометрических показателей наблюдали подтверждение данных, полученных при спектральном анализе. Триангулярный индекс в группе пациентов с длительно протекающей ФП статистически значимо превышал аналогичный показатель для группы пациентов с впервые выявленной ФП (табл. 3).

У пациентов с длительно персистирующей ФП, страдающих ИБС и перенесших ИМ с нарушением проведения, на фоне терапии амиодароном наблюдали превышение мощности LF над HF в 5 раз, что свидетельствует о значительном возрастании роли симпатических влияний на деятельность сердца (рис. 1).

У пациентов с ИБС с анамнезом ИМ без нарушения проведения доля LF немного снижалась, что сопровождалось одновременным увеличением доли VLF, доля HF не изменялась, коэффициент LF/HF уменьшался до 4,5. В группе пациентов, имеющих только нарушения проведения (без ИБС и ИМ), тенденция снижения активности симпатических влияний на сердце сохранялась. В этой группе мощность HF возрастала с одновременным уменьшением мощности VLF, доля LF также несколько увеличивалась. Коэффициент

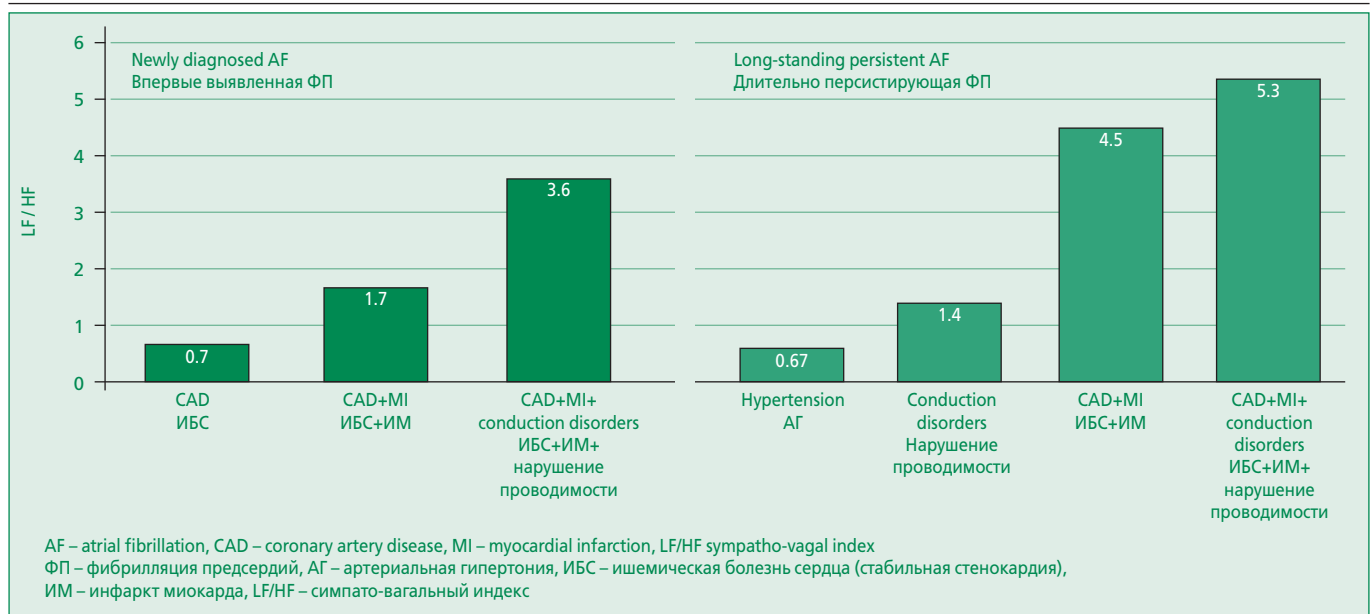


Figure 1. LF/HF ratio in groups of patients treated with amiodarone (600 mg, intravenous)

Рисунок 1. Значение коэффициента LF/HF в группах пациентов, получавших терапию амиодароном (600 мг, внутривенно капельно)

коэффициент LF/HF составлял всего 1,4, что свидетельствует о небольшом преобладании симпатической активности в спектре ВСП пациентов данной группы. Таким образом, уменьшение количества неблагоприятных факторов (ИМ, ИБС и нарушения проведения) у пациентов с длительно протекающей ФП сопровождалось снижением симпатических влияний на деятельность сердца. При сравнении двух групп пациентов с длительно персистирующей ФП без сопутствующих заболеваний и с СД 2 типа установлено, что статистически значимых различий в спек-

тральных показателях нет. Таким образом, наличие СД у пациентов с длительно протекающей ФП значительно не влияет на ВСП.

У 56,3% пациентов, получавших в качестве антиаритмической терапии соталол (40-80мг 2 р/сут, внутрь; n=80), была диагностирована только АГ 3 стадии, 3 степени, риск 4. При сравнении спектров вариабельности сердечного ритма пациентов с впервые выявленной и длительно персистирующей ФП было показано, что доля VLF в группе с впервые выявленной ФП составляет более половины спектра, тогда как в

Table 3. Spectral parameters of heart rate variability in patients with long-standing persistent atrial fibrillation treated with amiodarone (600 mg, intravenous; n=68)

Таблица 3. Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий на фоне амиодарона (600 мг, внутривенно капельно; n=68)

Параметр	ФП+АГ (n=25)	ФП+АГ+ИБС+ ИМ+ нарушение проведения (n=12)	ФП+АГ+ИБС+ ИМ (n=10)	ФП+АГ+ нарушение проведения (n=10)	ФП+АГ+СД (n=11)
VLF, %	49,2±10,4*	60,5±8,6*	69,9±10,8*	30,2±7,2*	45,4±7,1
LF, %	19,1±5,6*	32,6±7,7*	24,1±9,1*	42,9±10,1*	22,1±3,3
HF, %	30,9±7,5*	6,8±2,5*	5,9±3,1*	26,9±8,1	32,5±6,1
LF/HF	0,7±0,2*	5,3±1,8*	4,5±2,3*	1,4±0,4*	0,7±0,2
NN	1123,9±137,6*	908,5±173,7*	941,6±106,8*	967±30,7*	1121,9±8,7
SDNN	28,9±10,8*	43,4±24,6*	29,4±11,6	24,2±3,9	26,3±2,4
HVR	0,141±0,02*	0,132±0,037	0,182±0,066*	0,177±0,005*	0,129±0,017

*p<0,05 по сравнению с группой ФП+СД

АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия), ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, VLF – мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,04-0,003 Гц, LF – мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,15-0,04 Гц, HF – мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,4-0,15 Гц, LF/HF – симпато-вагальный индекс, NN – средняя продолжительность сердечного цикла, SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, HRV – триангулярный индекс

Table 4. Spectral parameters of heart rate variability in patients with atrial fibrillation treated with sotalol (40-80 mg twice a day; n=80)

Таблица 4. Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне лечения соталолом (40-80 мг 2 р/сут, внутрь; n=80)

Параметры	Пациенты с впервые выявленной ФП		Пациенты с длительно персистирующей ФП	
	ФП+АГ (n=21)	ФП+АГ+ИБС+ИМ (n=19)	ФП+АГ (n=24)	ФП+АГ+ИБС+ИМ+СД (n=20)
VLF, %	59,5±12,5	60,3±12,9	18±5,2*†	45,3±12
LF, %	30,3±10,7	32,6±12,3	49,3±12,3*†	21,4±6,1
HF, %	9,5±4,2	4,3±1,8*	34,9±8,1*	30,1±11,3
LF/HF	3,4±0,9	7,7±2,9*	1,5±0,5*†	0,7±0,3
NN	1049,2±71,3	927,7±97,3*	1025,9±61,1†	938,4±51
SDNN	28±11	52,2±13,3*	49,1±6,9*†	22,3±6,1
HVR	0,13±0,03	0,087±0,028*	0,099±0,014*†	0,187±0,045

*p<0,05 по сравнению с группой ФП+АГ (впервые выявленная ФП)
†p<0,05 по сравнению с группой ФП+ИБС+ИМ+СД (длительно персистирующая ФП)

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия), ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, VLF – мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,04-0,003 Гц, LF – мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,15-0,04 Гц, HF – мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,4-0,15 Гц, LF/HF – симпато-вагальный индекс, NN – средняя продолжительность сердечного цикла, SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, HRV – триангулярный индекс

группе с длительно персистирующей ФП этот показатель был равен 18%, доля LF была выше в группе с длительно персистирующей ФП, однако коэффициент LF/HF в этой группе был в два раза ниже, чем в группе с впервые выявленной ФП из-за того, что доля HF в последней группе составляла всего 9,5%, тогда как в группе сравнения этот показатель равнялся 35% (табл. 4).

Таким образом, в обеих группах преобладают симпатические влияния на сердце, однако в группе с впервые выявленной ФП значительную роль сохраняют гуморальные факторы. Кроме того, в указанной группе роль блуждающего нерва минимальна.

При спектральном анализе пациентов с впервые выявленной ФП и ИБС с ИМ в анамнезе показано, что статистически значимых отличий с группой сравнения по интенсивности VLF и LF не наблюдается, доля HF снижена в два раза, в результате коэффициент LF/HF превышает аналогичный показатель в группе сравнения в 2,5 раза (табл. 4). Таким образом, у пациентов с впервые выявленной ФП и ИБС с ИМ в анамнезе возрастают симпатические влияния на миокард.

В исследовании проведен спектральный анализ ВСР в группе пациентов с длительно персистирующей ФП, ИБС и ИМ в анамнезе и СД 2 типа. Доля VLF в группе пациентов с ИБС+ИМ+СД 2 типа превышает аналогичный показатель в группе сравнения в 2,5 раза, доля LF ниже в 2,3 раза, а доля HF не отличается (табл. 4). Коэффициент LF/HF в группе пациентов с длительно персистирующей ФП+ИБС+ИМ+СД 2 типа равен 0,7, что свидетельствует о преобладающем влиянии на хронотропную функцию сердца блуждающего

нерва, кроме того, значительную роль играют гуморальные факторы. В группе пациентов с длительно персистирующей ФП без сопутствующих заболеваний на фоне соталола преобладающее влияние на деятельность сердца сохраняет СНС.

У 51,2% пациентов, получавших в качестве антиаритмической терапии бисопролол (2,5-5 мг 1 р/сут, внутрь; n=87), была диагностирована только АГ 3 стадии, 3 степени, риск 4. При сравнении спектров ВСР пациентов с ФП на фоне бисопролола показано, что доля LF в группе пациентов с впервые выявленной ФП в 2 раза ниже, а доля HF в два раза выше, чем в группе пациентов с длительно протекающей ФП, доли VLF в обеих группах статистически значимо не отличаются (табл. 5). Коэффициент LF/HF в группе пациентов с впервые выявленной ФП равен 0,8, что свидетельствует о преобладающем влиянии блуждающего нерва на деятельность сердца на фоне бисопролола, тогда как в группе пациентов с длительно протекающей ФП преобладающая роль принадлежит СНС.

В исследовании был проведен сравнительный анализ спектральных показателей ВСР в исследуемых группах пациентов с впервые выявленной ФП без сопутствующих заболеваний и с сопутствующими заболеваниями – ИБС с ИМ в анамнезе, а также с СД 2 типа. Было показано, что доли VLF и LF в группе пациентов с сопутствующими заболеваниями была выше аналогичного показателя в группе сравнения, доля HF в 2,7 раз ниже (табл. 5). Коэффициент LF/HF превышал группу сравнения в 3,6, что свидетельствует о преобладающей роли СНС в хронотропной функции сердца. Значение гуморальных факторов на фоне би-

Table 5. Spectral indicators of heart rate variability in patients with atrial fibrillation treated with bisoprolol (2.5-5 mg once a day; n=87)

Таблица 5. Спектральные показатели варибельности сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне бисопролола (2,5-5 мг 1 р/сут внутрь; n=87)

Параметры	Пациенты с впервые выявленной фибрилляцией предсердий		Пациенты с длительно протекающей фибрилляцией предсердий	
	ФП+АГ (n=21)	ФП+АГ+ИБС+ИМ+СД (n=20)	ФП+АГ (n=24)	ФП+АГ+ИБС+ИМ (n=22)
VLF, %	32,6±7,5	47±8,5*	35,8±8,2 [†]	74,1±8,2
LF, %	29,1±8,1	37,5±10,2*	47,7±4,7* [†]	20,6±4,8
HF, %	39,6±8,2	14,9±4,4*	18±4,3* [†]	7,2±2,9
LF/HF	0,8±0,3	2,9±0,9*	2,8±0,6* [†]	2,2±0,9
NN	1006,4±65,6	1131,9±129,8*	953,4±146,8	980,6±133,6
SDNN	43,3±5,8	77,6±31,9*	81,1±45* [†]	33,8±10,8
HVR	0,094±0,01	0,084±0,024	0,108±0,06	0,132±0,033

*p<0,05 по сравнению с группой ФП+АГ
[†]p<0,05 по сравнению с группой ФП+АГ+ИБС+ИМ
 АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия), ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, VLF – мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,04-0,003 Гц, LF – мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,15-0,04 Гц, HF – мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,4-0,15 Гц, LF/HF – симпатико-вагальный индекс, NN – средняя продолжительность сердечного цикла, SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, HRV – триангулярный индекс

сопролола в регуляции сердечной деятельности значительно не изменяется, хотя в одной группе, несомненно, наблюдались гормональные нарушения в связи с развитием СД 2 типа.

Сравнительный анализ групп пациентов с длительно протекающей ФП без сопутствующих заболеваний и имеющих в качестве сопутствующих заболеваний ИБС и ИМ в анамнезе показал, что доля VLF возрастает, а доли LF и HF снижаются в группе пациентов с ИБС+ИМ. Однако коэффициент LF/HF статистически значимо не изменяется. Таким образом, на фоне бисопролола в обеих исследуемых группах наблюдаем преобладающее влияние СНС на хронотропную функцию сердца. Роль гуморальных факторов значительно выражена в группе пациентов с сопутствующими заболеваниями.

У пациентов с впервые развившейся ФП на фоне амиодарона СНС оказывает преобладающее влияние на хронотропную функцию сердца, тогда как в группе пациентов с длительно протекающей ФП преобладающая роль в регуляции деятельности сердца принадлежит блуждающему нерву. В группе пациентов с сопутствующими заболеваниями (ИБС, ИМ в анамнезе, нарушения проведения и СД 2 типа) повышаются симпатические влияния в регуляции хронотропной функции сердца. Снижение количества негативных факторов сопровождается возрастанием влияния блуждающего нерва на деятельность сердца. Таким образом, была установлена следующая зависимость: при увеличении количества сопутствующих заболеваний (неблагоприятных факторов) роль СНС в регуляции деятельности сердца возрастала независимо от длительности заболевания.

На фоне соталола в обеих группах пациентов независимо от длительности заболевания преобладают симпатические влияния на сердце, в группе с впервые выявленной ФП значительное влияние сохраняют гуморальные факторы. Кроме того, в указанной группе роль блуждающего нерва минимальна. У пациентов с впервые выявленной ФП и с сопутствующими заболеваниями возрастают симпатические влияния на миокард, тогда как в группе с длительно протекающей ФП, ИБС и ИМ в анамнезе и СД 2 типа преобладающее влияние на сердце оказывает блуждающий нерв, кроме того, значительную роль играют гуморальные факторы.

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей. При изучении влияния соталола и верапамила на ВСР у пациентов с ФП было показано [1], что гипертрофия левого желудочка, сопровождающаяся нарушением его диастолической функции, ассоциируется с уменьшением ВСР и учащением пароксизмов ФП. У пациентов с АГ, осложненной пароксизмальной формой ФП, наблюдается статистически значимое снижение показателей, отражающих высокочастотные колебания, что также, как и в наших исследованиях, свидетельствует о преобладающей роли СНС в регуляции деятельности сердца.

У пациентов, получавших в качестве антиаритмической терапии бисопролол, анализ спектральных показателей ВСР показал, что в группе с впервые выявленной ФП определяющую роль в регуляции деятельности сердца имеет блуждающий нерв, тогда как в группе пациентов с длительно персистирующей ФП преобладают симпатические влияния. У пациентов с сопутствующими заболеваниями на фоне бисопро-

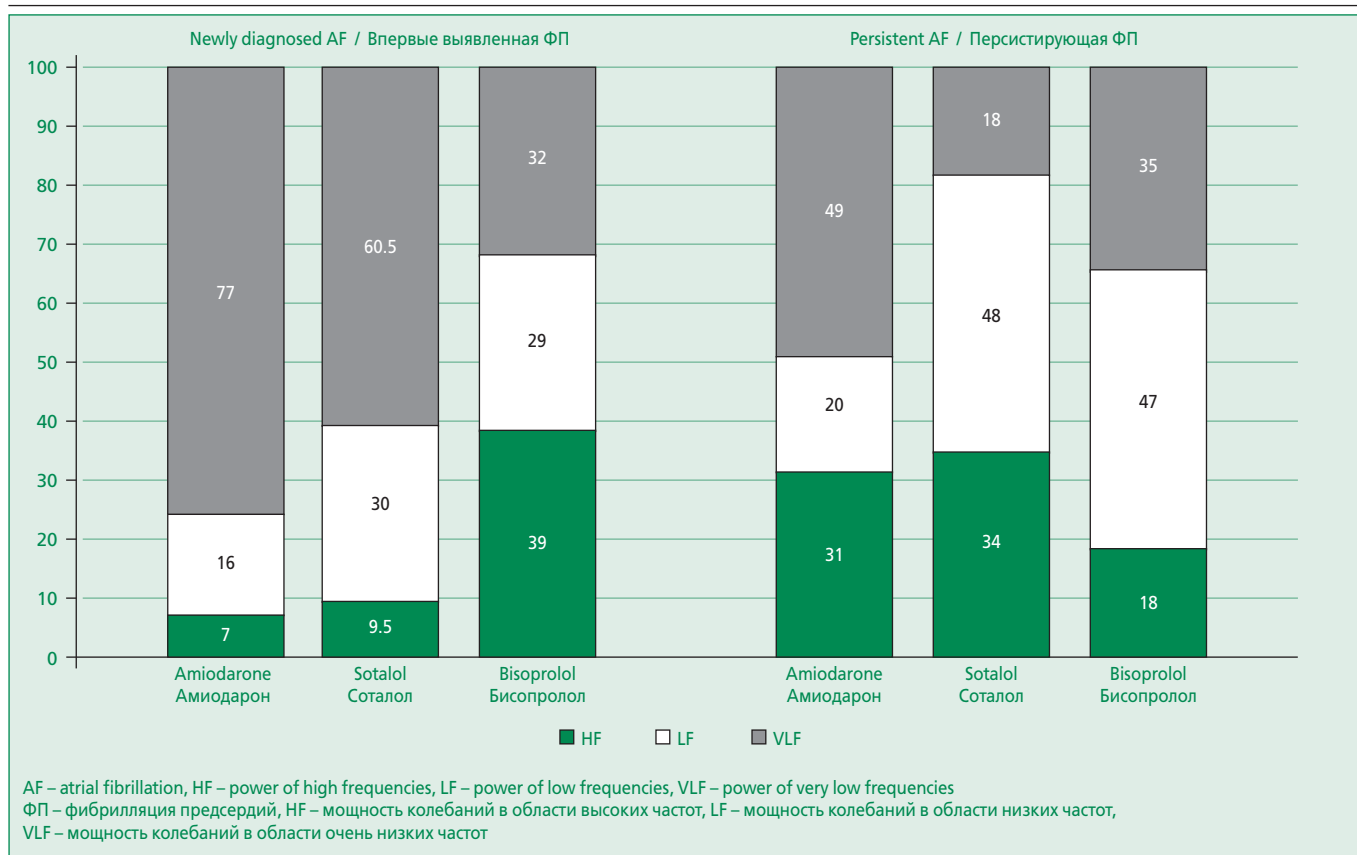


Figure 2. Effect of amiodarone (600 mg, intravenous), bisoprolol (2.5-5 mg, orally) and sotalol (80 mg, orally) on the spectral parameters of heart rate variability in patients with atrial fibrillation.

Рисунок 2. Влияние амиодарона (600 мг, внутривенно), бисопролола (2,5-5 мг, внутрь) и соталола (80 мг, внутрь) на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий.

лола преобладает СНС, независимо от длительности заболевания. Таким образом, у пациентов с впервые выявленной ФП амиодарон и соталол вызывают сходное действие: на их фоне преобладают симпатические влияния; на фоне бисопролола преимущественное влияние принадлежит блуждающему нерву (рис. 2). У пациентов с длительно персистирующей ФП наоборот: на фоне амиодарона и соталола более выражено влияние блуждающего нерва, а на фоне бисопролола преобладают симпатические влияния.

Результаты исследований А.Н. Флейшмана и соавт. [1] показали, что у пациентов с низкой колебательной активностью назначение бета-адреноблокаторов приводит к развитию выраженного антигипертензивного эффекта и улучшению состояния, что согласуется с данными нашего исследования, которые свидетельствуют, что у пациентов с впервые развившейся ФП на фоне бисопролола преобладающее влияние на сердце оказывает блуждающий нерв, при этом доля VLF составляет 32-35%. У пациентов с высоким и средним уровнем колебательной активности на фоне приема бета-адреноблокаторов наблюдается снижение их антигипертензивного эффекта и ухудшение состояния. По нашим данным у пациентов с вы-

сокой колебательной активностью наблюдается повышение симпатической активности.

Результаты исследования проф. С.П. Голицына с соавт. [14] показали, что у пациентов с вазовагальными обмороками наблюдается повышение тонуса блуждающего нерва в положении лежа и неадекватно сниженная реакция СНС при положении стоя. Бета-адреноблокаторы оказались эффективными в данной группе пациентов. В нашем исследовании у пациентов с впервые выявленной ФП на фоне бисопролола влияние блуждающего нерва также становится определяющим в регуляции хронотропной функции сердца.

Закключение

Таким образом, влияние антиаритмических препаратов на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма зависит от длительности заболевания фибрилляцией предсердий. Наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС, ИМ, нарушение проведения) может значительно изменять влияние антиаритмических препаратов на спектральные параметры вариабельности сердечного ритма и сопровождается повышением симпатической активности. У пациентов с впервые выявленной ФП

амиодарон и соталол вызывают сходное действие: на их фоне преобладают симпатические влияния; на фоне бисопролола преимущественное влияние принадлежит блуждающему нерву. У пациентов с длительно протекающей ФП наблюдается противоположное действие препаратов: на фоне амиодарона более выражено влияние блуждающего нерва, а на фоне бисопролола преобладают симпатические влияния. На фоне соталола преобладают симпатические влияния у всех пациентов, независимо от длительности заболевания, но более выраженные – у пациентов с впервые выявленной ФП. Можно полагать, что амиодарон у пациентов с персистирующей ФП вызывает измене-

ния спектра вариабельности сердечного ритма, который больше приближается к спектру здорового человека, что можно рассматривать как положительное влияние амиодарона на регуляцию деятельности сердца. Бисопролол оказывает аналогичное действие у пациентов с впервые выявленной 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. Fleishman A.N., Filimonov S.N., Klimina N.V. A New method of selection of drugs for the treatment of arterial hypertension based on spectral analysis of heart rate variability. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2001;12:33-9 (In Russ). [Флейшман А.Н., Филимонов С.Н., Климина Н.В. Новый способ подбора препаратов для лечения артериальной гипертензии на основе спектрального анализа вариабельности ритма сердца. *Терапевтический Архив*. 2001;12:33-9].
2. Bayevsky R.M., Ivanov I.I., Chereikin L.V. et al. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (guidelines)]. *Journal of Arrhythmology*. 2001;24:65-87 (In Russ). [Баяевский Р.М., Иванов И.И., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник Аритмологии*. 2001;24:65-87].
3. Akselrod S. Components of heart rate variability. Basis studies. In: Malik M., Camm A.J., eds. *Heart Rate Variability*. Armonk. New York: Wiley-Blackwell; 1995. P. 147-163.
4. Stavakis S., Humphrey M.B., Scherlag B.J., et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:867-75. DOI:10.1016/j.jacc.2014.12.026.
5. Iskenderov B.G., Rakhmatullov F.K. Structural and electrophysiological parameters of heart function in paroxysmal atrial fibrillation. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2001;12:52-6 (In Russ) [Искендеров Б.Г., Ракматуллово Ф.К. Структурные и электрофизиологические показатели функции сердца при пароксизмальной мерцательной аритмии. *Терапевтический Архив*. 2001;12:52-6].
6. Kirchhof P., Breithardt G., Bax J., et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network. *European Heart Rhythm Association consensus conference*. *Europace*. 2016;18(1):37-50. DOI:10.1093/europace/euv304.
7. Hanley C.M., Robinson V.M., Peter R. Kowey P.R. Status of Antiarrhythmic Drug Development for Atrial Fibrillation. *New Drugs and New Molecular Mechanisms. Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(3):1-9. DOI:10.1161/CIRCEP.115.002479.
8. Hohendanner F., Heinzel F.R., Blaschke F., et al. Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2018;23(1):27-36. DOI:10.1007/s10741-017-9657-9.
9. Wang Z., Page P., Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. *Circ Res*. 1992;71(2):271-87. DOI:10.1161/01.res.71.2.271.
10. Gal P., Elvan A., Rossi P., et al. Effect of parasympathetic nerve stimulation on atrial and atrioventricular nodal electrophysiological characteristics. *Int J Cardiol*. 2016;205:83-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.12.027.
11. Lok N.S., Lau C.P. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21(2):386-95.
12. Patel P.A., Ali N., Hogarth A., Tayebjee M.H. Management strategies for atrial fibrillation. *J R Soc Med*. 2017;110(1):13-22. DOI:10.1177/0141076816677857.
13. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-65.
14. Versuta E.V., Pevzner A.V., Golitsyn S.P., et al. Spectral parameters of heart rate variability in patients with vasovagal fainting according to 5-minute ECG recordings. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2009;81:17-21 (In Russ). [Вершута Е.В., Певзнер А.В., Голицын С.П. и др. Спектральные показатели вариабельности ритма сердца у больных с вазовагальными обмороками по данным 5-минутных записей ЭКГ. *Терапевтический Архив*. 2009;81:17-21].

About the Authors:

Ekaterina P. Popova – PhD (Biology), Associate Professor, Chair of Pharmacology, Sechenov University

Sergey S. Puzin – Student, Sechenov University

Olga T. Bogova – MD, PhD, Professor, Chair of Geriatrics and Medical-Social Expertise, Russian Medical Academy Continuous Professional Education

Sergey N. Puzin – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Geriatrics and Medical-Social Expertise, Russian Medical Academy Continuous Professional Education; Professor, Chair of Physical Therapy and Sports Medicine, Sechenov University; Deputy Director for Science, Federal Research Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation

Dmitry A. Sychev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy Continuous Professional Education

Vladimir P. Fisenko – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Pharmacology, Sechenov University

Сведения об авторах:

Екатерина Петровна Попова – к.б.н., доцент, кафедра фармакологии, Сеченовский Университет

Сергей Сергеевич Пузин – студент, Сеченовский Университет

Ольга Таймуразовна Богова – д.м.н., профессор, кафедра гериатрии и медико-социальной экспертизы, РМАНПО

Сергей Никифорович Пузин – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой гериатрии и медико-социальной экспертизы, РМАНПО; профессор, кафедра лечебной физкультуры и спортивной медицины, Сеченовский Университет; зам. директора по науке, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии

Дмитрий Алексеевич Сычев – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

Владимир Петрович Фисенко – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии, Сеченовский Университет

COVID-19 пневмония у больных с хроническими миокардитами (HBV-ассоциированным с инфарктоподобным дебютом): особенности течения заболеваний, роль базисной терапии (Часть II)

Ольга Владимировна Благова^{1*}, Надежда Васильевна Вариончик¹,
Мака Мурмановна Берая¹, Владимир Анатольевич Зайденов²,
Евгения Александровна Коган¹, Наталья Донатовна Саркисова¹,
Александр Викторович Недоступ¹

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

² Городская клиническая больница №52. Россия, 123182, Москва, Пехотная ул., 3

Хронический инфекционно-иммунный миокардит тяжелого течения потенциально может рассматриваться как фактор, утяжеляющий течение новой коронавирусной болезни (COVID-19) и повышающий риск неблагоприятных исходов. Вместе с тем, особенности взаимодействия хронического миокардита и COVID-19 на фоне длительной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) не изучены. Приводим описание больной 35 лет с хроническим инфекционно-иммунным миокардитом (морфологически подтвержденным, с инфарктоподобным дебютом и тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе), находившейся на постоянной ИСТ метилпреднизолоном и микофенолата мофетилем). Кроме того, пациентка получала также новые пероральные антикоагулянты и тенофовир (по поводу хронической HBV-инфекции). В мае 2020 г. был поставлен диагноз COVID-19, подтвержденный серологически. Из факторов риска неблагоприятного течения коронавирусной инфекции имелись выраженное ожирение, сердечная недостаточность, угрожающие жизни желудочковые аритмии. Проведены коррекция ИСТ (отмена цитостатика, назначение гидроксихлорохина), терапия левофлоксацином, ингибитором интерлейкина-17 нетакимабом. Несмотря на высокую лихорадку, резкое увеличение уровня воспалительных маркеров в крови (включая интерлейкин-6), тяжесть пневмонии и дыхательной недостаточности была умеренной. Каких-либо признаков обострения миокардита, повышения уровня тропонина Т и антикардиальных антител (по сравнению с исходным) не отмечено. Можно предположить, что поддерживающая ИСТ миокардита положительно влияет на течение коронавирусной пневмонии и позволяет избежать обострения миокардита. При хроническом миокардите можно рекомендовать осторожное продолжение ИСТ с временной отменой агрессивных цитостатиков. Необходимо дальнейшее изучение особенностей течения предшествующего миокардита и пневмонии при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, хронический миокардит, двусторонняя пневмония, иммуносупрессивная терапия, кортикостероиды, микофенолата мофетил.

Для цитирования: Благова О.В., Вариончик Н.В., Берая М.М., Зайденов В.А., Коган Е.А., Саркисова Н.Д., Недоступ А.В. COVID-19 пневмония у больных с хроническими миокардитами (HBV-ассоциированным с инфаркто-подобным дебютом): особенности течения заболеваний, роль базисной терапии (Часть II). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):730-736. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-03

COVID-19 Pneumonia in Patients with Chronic Myocarditis (HBV-Associated with Infarct-Like Debut): Specifics of the Diseases Course, the Role of the Basic Therapy (Part II)

Olga V. Blagova^{1*}, Nadezda V. Varionchik¹, Maka M. Beraia¹, Vladimir A. Zaidenov², Evgeniya A. Kogan¹,
Natalia D. Sarkisova¹, Alexander V. Nedostup¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

² City Clinical Hospital №52

Pehotnaya ul. 3, Moscow, 123182 Russia

Chronic infectious-immune myocarditis of severe course can potentially be considered as a factor that aggravates the course of new coronavirus disease (COVID-19) and increases the risk of adverse outcomes. The interaction of chronic myocarditis and COVID-19 during long-term immunosuppressive therapy has not been studied. We present a description of a 35-year-old female patient with chronic infectious-immune myocarditis (morphologically confirmed, with a history of infarction-like onset and thromboembolic complications), who had continuous immunosuppressive therapy with methylprednisolone and mycophenolate mofetil. The patient also received new oral anticoagulants and tenofovir (for chronic HBV infection). COVID-19 (SARS-Cov-2 RNA+) was diagnosed in May 2020. Risk factors for the adverse course of coronavirus infection included severe obesity, heart failure, and life-threatening ventricular arrhythmias. Correction of immunosuppressive therapy (withdrawal of the cytostatic agent, administration of hydroxychloroquine) and therapy with levofloxacin, an interleukin-17 inhibitor (netakimab) were performed. The severity of pneumonia and respiratory failure was moderate despite high fever and high levels of inflammatory markers in the blood (including interleukin-6). Signs of exacerbation of myocarditis, increased levels of troponin T and anticardiac antibodies (compared with the initial ones) were not found. It can be assumed that supportive immunosuppressive therapy for myocarditis has a positive effect on the course of coronavirus pneumonia and avoids exacerbation of myocarditis. Careful continuation of immunosuppressive therapy with temporary withdrawal of aggressive cytostatics can be recommended in chronic myocarditis. Further study of the features of the course of previous myocarditis and COVID-19 pneumonia is necessary.

Keywords: COVID-19, chronic myocarditis, bilateral pneumonia, immunosuppressive therapy, corticosteroids, mycophenolate mofetil.

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 (HBV-Associated with Infarct-Like Debut): Specifics of the Diseases Course, the Role of the Basic Therapy (Part II). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):730-736. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-03

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

Received/Поступила: 06.06.2020

Accepted/Принята в печать: 09.07.2020

Введение

Среди тех пациентов, которые вызывают наибольшие опасения у кардиологов в условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции (coronavirus disease 2019, COVID-19), безусловно следует назвать больных хроническим миокардитом, особенно – тяжелыми его формами. Достаточно сказать о неблагоприятной роли сердечной недостаточности, возможности развития миокардита в рамках самой инфекции, известных кардиотоксичных эффектах противовирусного лечения. Для больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями в целом показано пятикратное возрастание смертности (с 2,3 до 10,5%) в сравнении с общим показателем, что оказалось более значимо, чем влияние сахарного диабета, хронических заболеваний органов дыхания, опухолей в анамнезе [1].

Кроме того, совершенно не ясна роль длительной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), которая проводится у части больных с хроническим миокардитом. Исследований взаимного влияния и особенностей течения хронического миокардита и новой коронавирусной инфекции пока не существует, также неизвестны описания случаев COVID-пневмонии у больных миокардитами, получающими ИСТ. На основании анализа отдельных когорт пациентов высказываются только предположения о том, что исходная базисная терапия ревматических заболеваний биологическими (антицитокиновыми) препаратами может предупредить неблагоприятное течение COVID-19 [2]. В регистре консультативного центра Сеченовского университета частота ревматических болезней среди 1007 пациентов с тяжелой коронавирусной пневмонией составила лишь 1,2% [3].

Еще более сложную клиническую проблему представляет собой развитие COVID-19 при миокардитах, ассоциированных с «некардиальными» вирусными инфекциями (в частности, вирусным гепатитом В [HBV], по поводу которого проводится противовирусное лечение). В связи с этим актуальным представляется описание случая коронавирусной пневмонии у больной с тяжелым хроническим миокардитом, длительно получающей ИСТ.

Клиническое наблюдение

Больная Т., 35 лет, впервые поступила в Факультетскую терапевтическую клинику (ФТК) им. В.Н. Виноградова в июне 2018 г. с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке, общую слабость. Семейный анамнез по кардиомиопатиям не отягощен. С юности страдает ожирением. Детей нет. Работает билетным кассиром. По поводу гипотиреоза в рамках аутоиммунного тиреоидита с 2015 г. принимает L-тироксин 100 мкг/сут. В 2018 г. в крови впервые выявлена ДНК HBV, терапия не проводилась.

Анамнез заболевания. Летом 2017 г. отметила появление интенсивного кашля, одышки при минимальных нагрузках, при эхокардиографии (ЭхоКГ) патологии не было, зафиксирован подъем артериального давления (АД) до 170/90 мм рт.ст. По результатам спирометрии состояние расценено как бронхиальная астма, проводилась терапия эуфилином, сальбутамолом без эффекта: выросла одышка, появились отеки нижних конечностей, к ноябрю 2017 г. – асцит. В январе 2018 г. отметила кратковременное онемение левой половины тела на фоне подъема АД до 180/160 мм рт.ст. В марте 2018 г. госпитализирована в ГКБ №83. При ЭхоКГ отмечено расширение всех камер сердца, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 57 мм рт.ст., фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 16-18%, в его полости – выступающий тромб 6,6×3,5 см, занимающий всю верхушку ЛЖ, мелкие тромбы до 1-1,2 см в области папиллярных мышц и хорд митрального клапана. Выявлено повышение уровня N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) до 7329 пг/мл, С-реактивного белка (СРБ) до 21,7 мг/л, а при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) – жидкость в полости перикарда (толщина слоя 23 мм). В результате комплексной терапии состояние пациентки улучшилось, однако у больной развился повторный эпизод нарушения речи, двоения в глазах, при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлен очаг до 2-3 мм. Продолжена терапия бисопрололом 2,5 мг/сут, фуросемидом 80 мг/сут, спиронолактоном 150 мг/сут, ацетазоламидом, гидрохлоротиазидом, апиксабаном 10 мг/сут, омепразолом.

В июне 2018 г. пациентка консультирована в ФНЦ трансплантологии имени В.И. Шумакова: ФВ ЛЖ 33%, рекомендовано динамическое наблюдение. В июне 2018 г. госпитализирована в ФТК.

При поступлении: состояние средней тяжести. Индекс массы тела 39,76 кг/м². Периферических отеков нет. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца ритмичны, приглушены. ЧСС 64 в мин., АД 110/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены.

В анализах крови без существенных отклонений от нормы: лейкоциты $7,6 \times 10^9$ /л, СОЭ 9 мм/ч, креатинин 86,2 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) 75 мл/мин/1,73 м², глюкоза 4,5 ммоль/л, тиреотропный гормон 3,5 мкМЕ/мл. Отмечено лишь небольшое повышение уровня фибриногена (4,87 г/л). Генома герпетических вирусов и парвовируса В19 в крови не выявлено. В анализе крови на антикардиальные антитела: антинуклеарный фактор (АНФ) 1:160 (в норме нет), антитела к антигенам эндотелия 1:40, кардиомиоцитов – 1:160, гладкой мускулатуры – 1:160, волокон проводящей системы сердца – 1:80 (в норме до 1:40).

На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировался синусовый ритм, ЧСС 64/мин., отклонение электрической оси влево. Комплексы QS в отведениях III, aVF, V4, недостаточное нарастание зубцов R с элевацией сегмента ST до 1,5 мм в отведениях V1-V5, отрицательные зубцы T в отведениях I, II, V5-V6. При Эхо-КГ конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ 6,9 см, конечный диастолический объем 292 мл, конечный систолический объем 182 мл, ФВ 38%, Е/А 1,66, диаметр правый желудочек 3,4 см, объем левого предсердия 89 мл, правого предсердия – 46 мл, митральная регургитация II степени, СДЛА 26 мм рт.ст. Жидкости в полости перикарда нет. При суточном мониторинге ЭКГ зарегистрировано 1,6 тыс. желудочковых экстрасистол. При МРТ сердца выявлены зона акинеза в области верхушки ЛЖ с формированием тромбированной аневризмы (тромб 6×51 мм), трансмуральное отсроченное накопление контрастного препарата в апикальных, перегородочных сегментах. При коронароангиографии коронарные артерии интактны.

Выполнена эндомикардиальная биопсия правого желудочка (рис. 1): эндокард утолщен и склерозирован, в субэндокардиальных отделах очаги липоматоза, кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы, некоторые со сморщенными ядрами, интерстиций отечен, содержит выраженную лимфогистиоцитарную инфильтрацию (более 14 лимфоцитов при большом увеличении), с очагами периваскулярного склероза. Генома кардиотропных вирусов в миокарде не выявлено, исследование на ДНК HBV не проведено по техническим причинам.

Таким образом, установлен клинический диагноз: хронический инфекционно-иммунный лимфоцитарный миокардит высокой степени гистологической и иммунологической активности, среднетяжелого течения, с развитием некроза миокарда верхушки ЛЖ и дилатации всех камер сердца. Хронический вирусный гепатит В (ДНК $5,8 \times 10^3$ МЕ/мл в крови) без признаков биохимической активности. Ожирение 2 степени. Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени повышения АД (в анамнезе), риск 3. Пристеночный тромбоз верхушки ЛЖ. Острое нарушение мозгового кровообращения (лакунарные микроинфаркты) от 15.01.2018 г. и 21.03.2018 г. Нарушения ритма сердца: желудочковая экстрасистолия. Относительная недостаточность митрального клапана II степени. Хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии (по Василенко-Стражеско), 2 функциональный класс по NYHA. Хроническая болезнь почек 2 стадии. Аутоиммунный тиреоидит. Первичный гипотиреоз, медикаментозно компенсированный.

Пациентка консультирована гепатологом: назначение ИСТ не противопоказано, однако необходимо проведение терапии тенофовиром 300 мг/сут на все время ИСТ. Нельзя было исключить специфический вклад HBV инфекции в развитие миокардита. С учетом высокой гистологической и иммунологической активности миокардита, сохранения систолической дисфункции с 14.07.2018 г. начата ИСТ метилпреднизолоном 24 мг/сут (доза ограничивалась наличием ожирения, постепенно снижена до 4 мг/сут) и микофенолата мофетилом 2 г/сут в сочетании с тенофовиром 300 мг/сут. Продолжена кардиотропная терапия, включая дабигатран 300 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, периндоприл 2,5 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут, фуросемид 40-80 мг/сут.

Одышка при обычных нагрузках беспокоить перестала, купировались отеки, пациентка вернулась к работе, однако довольно быстро прибавила в весе 17 кг. Госпитализации в ФТК проводились каждые полгода. Титры антикардиальных антител снизились до 1:40-1:80 (с сохранением АНФ в титре 1:80), ФВ ЛЖ составляла 40-45%. Дальнейшему улучшению препятствовали наличие обширного рубцового поражения ЛЖ, а также ожирение. После перенесенной осенью 2018 г. ОРВИ (микофенолата мофетил был временно отменен, проведен курс терапии левофлоксацином) отмечено нарастание количества желудочковых экстрасистол до 12 тыс./сут, что потребовало временного назначения амиодарона 400-200 мг/сут. Последняя госпитализация в ноябре 2019 г.: КДР ЛЖ 6,7 см, ФВ ЛЖ 45%, митральная регургитация I степени. Желудочковые экстрасистолы после отмены амиодарона не рецидивировали. Продолжена ИСТ метилпреднизолоном 4 мг/сут и микофенолата мофетилом 2,0 г/сут.

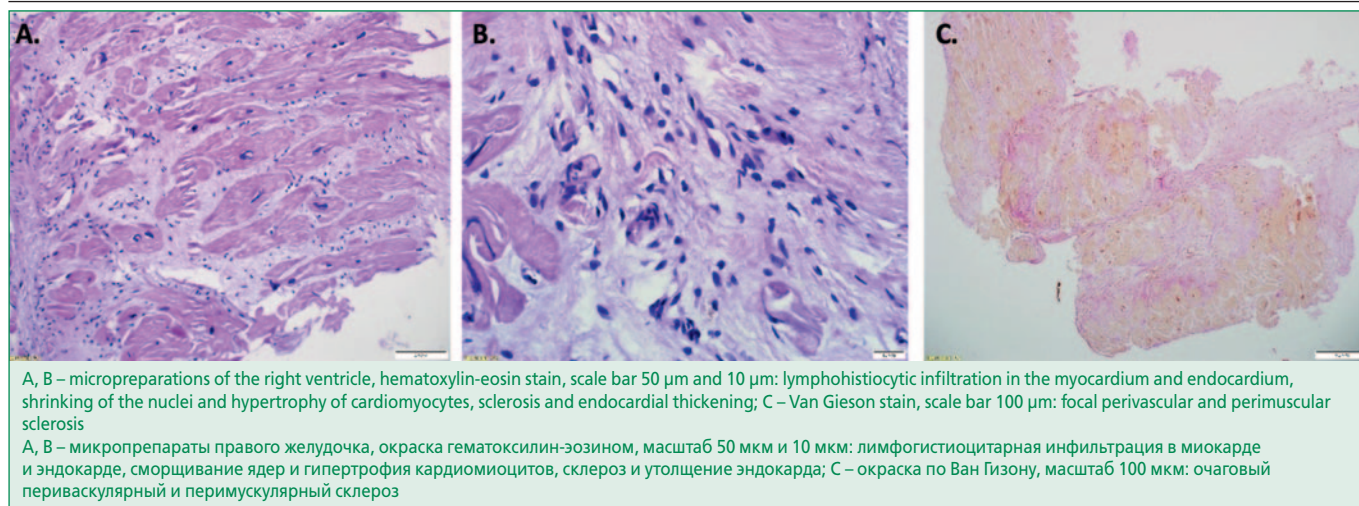


Figure 1. Results of endomyocardial biopsy of the right ventricle of patient T. in 2018

Рисунок 1. Результаты эндомиокардиальной биопсии правого желудочка в 2018 г. и инструментального обследования больной Т. в 2020 г.

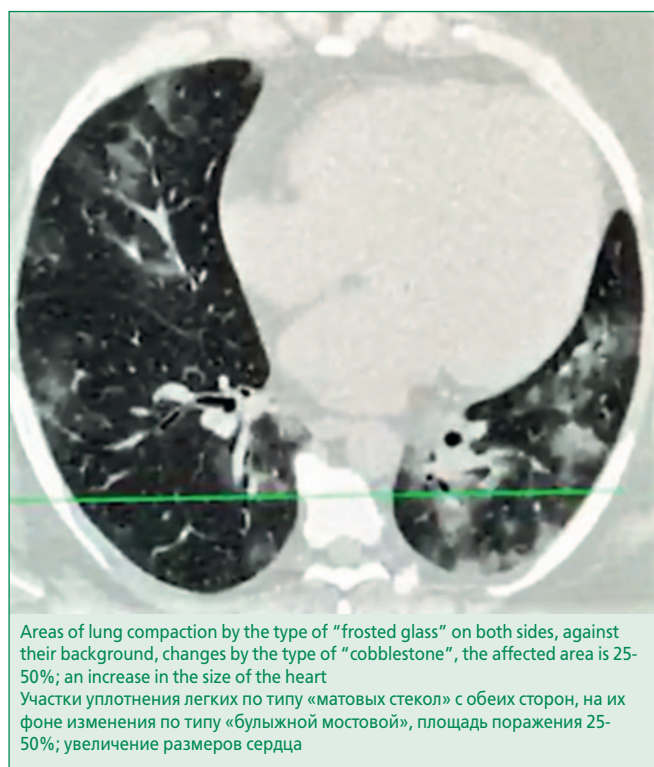


Figure 2. Multislice computed tomography of the chest of patient T. in 2020

Рисунок 2. МСКТ органов грудной клетки больной Т. в 2020 г.

С 16.05.2020 г., после контакта с матерью, заболевшей двусторонней вирусной пневмонией, отметила появление субфебрильной температуры (37,2-37,5°C), начат прием левофлоксацина 500 мг/сут. На следующий день исчезли обоняние и вкусовые ощущения, появились отвращение к пище, боли в мышцах, чувство жжения за нижним концом грудины, с утра 20.05.2020 – лихорадка до 38,2°C. При МСКТ вы-

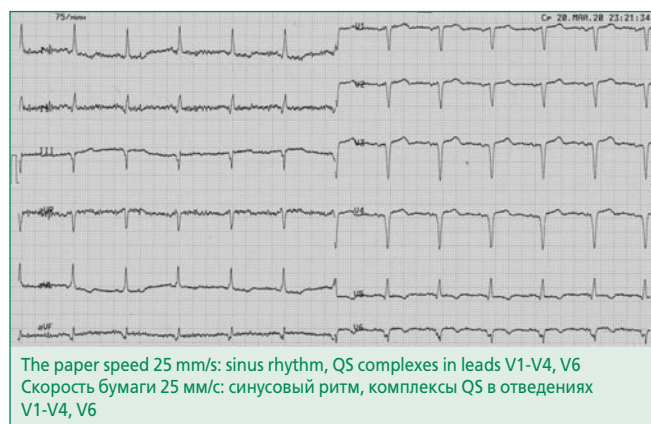


Figure 3. Electrocardiogram of patient T. in 2020

Рисунок 3. Электрокардиограмма больной Т. в 2020 г.

явлена двусторонняя вирусная пневмония с площадью поражения до 25%. Госпитализирована в ФТК. Назофарингеальный мазок на РНК SARS-Cov-2 положительный.

При поступлении дыхательной недостаточности не было (SatO₂ 98%). В течение первых 5 дней сохранялась постоянная лихорадка до 38,2-39,0°C, которая купировалась парацетамолом. На этом фоне отмечено снижение SatO₂ до 88-92%, начата малопоточная оксигенотерапия (3-4 л/мин). При повторной МСКТ от 22.05.2020 во всех сегментах обоих легких определяются множественные участки по типу «матового стекла» неправильной формы преимущественно в периферических отделах, на их фоне изменения по типу «булыжной мостовой» (рис. 2), общий объем поражения обоих легких до 25% (стадия 1-2). Жидкости в плевральных полостях и в полости перикарда не выявлено. На ЭКГ (рис. 3) – синусовый ритм, ЧСС 75/мин, комплексы QS в отведениях III, V1-V4, V6. При ЭхоКГ отрицательной динамики не отмечено: КДР

ЛЖ 6,8 см, объем левого предсердия 69 мл, правого предсердия – 57 мл, диаметр правого желудочка 3,0 см, ФВ ЛЖ 42-44%, интеграл линейной скорости потока 13,5 см, митральная регургитация I-II степени, СДЛА 25 мм рт.ст.

В анализах крови лейкоциты $4,6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $158 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 21% ($1 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилы 68% ($3,1 \times 10^9/\text{л}$), гемоглобин 124 г/л, СОЭ 42 мм/час, креатинин 105 мкмоль/л, АСТ 29 ед/л, АЛТ 20 ед/л, ЛДГ 539 ед/л, ферритин 507 мкмоль/л, повышение уровня СРБ до 77,4 мг/л, Д-димер 0,24 мкг/мл, фибриноген 7,14 г/л, интерлейкин-6 – 59,8 пг/мл (норма до 6); тропонин Т отрицательный. Титр АНФ составил 1:40, титр остальных антител 1:80. Проводилась терапия левофлоксацином 1000 мг/сут, метилпреднизолоном 4 мг/сут, гидроксихлорохином 800-400 мг/сут, эноксапарином 2,0 мл/сут, кардиотропными препаратами. В связи с высоким риском прогрессирования дыхательной недостаточности принято решение о проведении биологической терапии ингибитором интерлейкина-17 нетакимабом 160 мг подкожно однократно. Со вторых суток после инъекции на фоне завершения антибактериальной терапии отмечена полная нормализация температуры тела, купирование интоксикации, быстрая положительная динамика в анализах крови. Пациентка выписана на 14-й день в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Нам пока неизвестны описания случаев коронавирусной инфекции, вызванной SARS-Cov-2, у больных с хроническим миокардитом. Данная работа представляет собой описание второго нашего наблюдения.

За пациентов с хроническим миокардитом в этой ситуации приходится опасаться особо ввиду того, что сам COVID-19 может приводить к повреждению миокарда, в том числе, воспалительной природы, к системному эндотелииту с развитием тромбоваскулитов. Клиницисты сообщают о наличии признаков миокардита у 4,8-12% пациентов с COVID-19 [4]. Критерии постановки диагноза не вполне ясны, непроста и дифференциальная диагностика с ишемическими осложнениями. Например, в половине случаев подъем сегмента ST при COVID-19 не был связан с поражением крупных артерий [5], при этом отек при МРТ трактовался как микроваскулярная ишемия.

Однако чаще подобные изменения расцениваются как миокардит, хотя и не доказанный морфологически. В одном из первых описаний тяжелая систолическая дисфункция у SARS-Cov-2-позитивной женщины без пневмонии сопровождалась признаками диффузного отека миокарда и выпотом в полости перикарда по данным МРТ, а также повышением уровней тропонина и NT-proBNP в крови. Лечение гидроксихлорохином,

стероидами и лопинавиром-ритонавиром дало эффект [6]. Эксперты указывают на отсутствие биопсии, возможность этиологической роли других вирусов [7], однако есть уже и морфологически подтвержденные случаи миокардитов.

Недавно опубликовано своеобразное описание острого изолированного эозинофильного миокардита, диагностированного при аутопсии у внезапно погибшего 17-летнего пациента, который оказался серологически позитивным по COVID-19 [8]. Вероятно, у молодого человека, не употреблявшего наркотиков и лекарств, имелась особая предрасположенность к развитию подобного типа миокардита, типичным для коронавируса этот случай считаться не может. У больного с синдромом такоцубо в биоптатах миокарда выявлено более 7 CD3-позитивных лимфоцитов (критерий миокардита), однако сам вирус не обнаружен [9].

У пациента с кардиогенным шоком и коронавирусной пневмонией при скудной инфильтрации миокарда CD45-позитивными клетками выявлены вирусные частицы с морфологией коронавирусов в макрофагах [10]. Нами описана серия из 8 лимфоцитарных мио-/пери-/эндокардитов, выявленных при аутопсии у больных с фатальной коронавирусной пневмонией [11]. Наконец, группой исследователей из клиники Шарите под руководством H.P. Schultheiss впервые методом ПЦР продемонстрировано наличие генома SARS-Cov-2 в прижизненных биоптатах миокарда 5 больных с морфологическими признаками миокардита [12]. Выделяют уже 6 сценариев (механизмов) миокардитоподобной симптоматики при COVID-19, в том числе – воздействие цитокинов и антител в отсутствие вируса [13].

В то же время ситуация развития коронавирусной пневмонии у больных с предсуществующим миокардитом является совершенно особой. Можно предполагать, что SARS-Cov-2 способен вызвать обострение миокардита путем активации аутоиммунного ответа, либо прямого цитопатического действия. С другой стороны, базисная ИСТ миокардита может не только способствовать более тяжелому течению COVID-19, но и предотвращать развитие губительного цитокинового шторма. Определенных данных на этот счет еще нет. Под нашим регулярным наблюдением находятся несколько сотен больных с миокардитом, большинство из которых получает ИСТ, при этом о развитии COVID-19 (в рамках первой волны) мы знаем лишь у семерых. Эти данные не претендуют на роль полноценной статистики, но вполне могут отражать истинную ситуацию.

Представленная больная с тяжелым миокардитом (с инфарктоподобным дебютом и эмболическими осложнениями) получала поддерживающую дозу метилпреднизолона (4 мг/сут) в сочетании с микофенолата мофетиллом 2,0 г/сут, который был отменен при

развитии пневмонии у матери. При появлении лихорадки у больной к лечению были добавлены левофлоксацин (как и в первом случае) и гидроксихлорохин. Мы наблюдали не только период фебрильной лихорадки и интоксикации, но и появление потребности в малопоточной оксигенации, быстрое нарастание общевоспалительных изменений в крови, что потребовало дополнительного применения нетакимаба. Однако по данным КТ объем пневмонии не вышел за пределы 50%, уже к концу второй недели лечения больная была компенсирована. Несмотря на исходную тяжесть миокардита, никаких признаков его обострения мы не выявили (отсутствовали отеки, задержка жидкости, желудочковые экстрасистолы, динамика ЭКГ, ФВ и антикардиальных антител). Это позволяет нам говорить о протективном эффекте метилпреднизолона.

Нетакимаб ранее с успехом применялся лишь при псориазе и серонегативных артритах и показал хороший профиль безопасности [14]. Сообщений о случаях и особенностях лечения COVID-19 у пациентов с HBV-инфекцией также практически нет. Применяемый при HBV и ВИЧ-инфекции тенофовир тестировался в лечении коронавируса и даже показал потенциальную эффективность [15], однако отсутствуют данные о его клиническом применении с этой целью и взаимодействии с другими препаратами для лечения коронавирусной инфекции. В этом отношении наше наблюдение тоже является достаточно уникальным. Необходимо отметить также возможную положительную роль ан-

тикоагулянтной терапии, которую пациентка получала длительно в связи с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе.

Заключение

На основании анализа представленного случая можно предполагать, что поддерживающая ИСТ миокардита, не повышая существенно риск заражения коронавирусом (при высокой контагиозности вируса этот риск и так достаточно высок у большинства не переболевших и не иммунизированных жителей России), может несколько снижать тяжесть заболевания (выраженность воспалительного иммунного ответа) в целом и оказывать протективное воздействие в отношении поражения миокарда. Об эффективности базисной терапии в отношении миокардита свидетельствует отсутствие клинического ухудшения и существенного нарастания титра антикардиальных антител. Оснований говорить о более тяжелом течении коронавирусной пневмонии на фоне ИСТ миокардита представленные наблюдения не дают. Не отмечено также нежелательных взаимодействий с противовирусной терапией гепатита В (тенофовиром) и признаков его активизации на фоне COVID-19.

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. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
2. Lu C., Li S., Liu Y. Role of immunosuppressive therapy in rheumatic diseases concurrent with covid-19. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):737-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217460.
3. Glybochko P., Fomin V., Avdeev S., et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;29(2):21-9 (In Russ.) [Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клин Фармакол Тер*. 2020;29(2):21-9]. DOI:10.32756/0869-5490-2020-2-21-29.
4. 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.
5. Bangalore S., Sharma A., Slotwimer A., et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2478-80. DOI:10.1056/NEJMc2009020.
6. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G., et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-24. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1096.
7. Ozieranski K., Tyminska A., Caforio A.L.P. Clinically Suspected Myocarditis in the Course of Coronavirus Infection. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2118-19. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa353.
8. Craver R., Huber S., Sandomirsky M., et al. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2c). *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39(3):263-8. DOI:10.1080/15513815.2020.1761491.
9. Sala S., Peretto G., Gramegna M., et al. Acute Myocarditis Presenting as a Reverse Tako-Tsubo Syndrome in a Patient With SARS-CoV-2. *Respiratory Infection*. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1861-2. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa286.
10. Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M., et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):911-5. DOI:10.1002/ehfj.1828.
11. Kogan E.A., Berezovsky Y.S., Blagova O.V., et al. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical study. *Kardiologiya*. 2020;60(7):4-10 (In Russ.) [Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В., и соавт. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология*. 2020;60(7):4-10]. DOI:10.18087/cardio.2020.7.n1209.
12. Escher F., Pietsch H., Aleshcheva G., et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail*. 2020 Jun 12:10.1002/ehf2.12805. DOI:10.1002/ehf2.12805.
13. Van Linthout S., Klingel K., Tschöpe C. SARS-CoV2-related Myocarditis-Like Syndromes: Shakespeare's Question: What's in a Name? *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):922-5. DOI:10.1002/ehfj.1899.
14. Erdes S., Nasonov E., Kunder E., et al. Primary Efficacy of Netakimab, a Novel interleukin-17 Inhibitor, in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis in Adults. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(1):27-34.
15. Elfiky A.A. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sci*. 2020 Jul 15;253:117592. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117592.

About the Authors:

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

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

Maka M. Beraia – MD, PhD, Doctor, Department for Patients of 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, Sechenov University

Natalia D. Sarkisova – MD, PhD, Head of Department for Patients of 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 Мака 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

Клинический случай осложненной тромбофилии у пациента с язвенным колитом

Светлана Афанасьевна Болдуева, Ирина Васильевна Ярмош*,
Алена Николаевна Долинова, Земфира Георгиевна Калоева,
Маргарита Юрьевна Серкова, Вера Михайловна Аврамова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

В статье представлено клиническое наблюдение впервые выявленной наследственной тромбофилии, осложнившейся образованием тромба в полости правого желудочка, у пациента 40 лет с впервые диагностированным язвенным колитом.

Несмотря на стандартную медикаментозную терапию язвенного колита у больного длительно сохранялась лихорадка. При поиске других причин лихорадки в полости правого желудочка при трансторакальной эхокардиографии было выявлено образование. Проводилась дифференциальная диагностика между вегетацией и тромбом. Ввиду высокой вероятности инфекционного эндокардита была начата антибактериальная терапия. Присоединение тромбоза глубоких вен голени и общей подвздошной вены потребовали исключения тромбофилии. При молекулярно-генетическом исследовании было выявлено гетерозиготное носительство мутаций в генах фактора V Лейдена, фибриногена, тромбоцитарного рецептора для коллагена, ингибитора активатора плазминогена типа I. Тромбофилия и неэффективность антибактериальной терапии склонили к мнению о наличии в полости правого желудочка тромба, а не вегетации. На фоне продолжавшегося лечения язвенного колита была начата антикоагулянтная терапия и отменены антибиотики, в результате чего удалось достичь ремиссии язвенного колита, регресса явлений венозного тромбоза и полного растворения тромба в полости правого желудочка.

При язвенном колите имеется риск развития венозных тромбозов, который возрастает при наличии наследственной тромбофилии.

Ключевые слова: язвенный колит, тромбоз, правый желудочек, наследственная тромбофилия, антикоагулянты.

Для цитирования: Болдуева С.А., Ярмош И.В., Долинова А.Н., Калоева З.Г., Серкова М.Ю., Аврамова В.М. Клинический случай осложненной тромбофилии у пациента с язвенным колитом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):737-741. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-11

Clinical Case of Complicated Thrombophilia in a Patient with Ulcerative Colitis

Svetlana A. Boldueva, Irina V. Yarmosh*, Alena N. Dolinova, Zemfira G. Kaloeva, Margarita Ju. Serkova, Vera M. Avramova
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Kirochnaya ul. 41, Saint-Petersburg, 191015 Russia

This article presents the clinical observation of hereditary thrombophilia, complicated by the formation of a thrombus in the cavity of the right ventricle, in a 40-year-old patient with first diagnosed ulcerative colitis.

Despite the standard drug therapy, the patient had a persistent fever. Transthoracic echocardiogram revealed a formation in the right ventricle. A differential diagnosis was made between the vegetation and thrombus. Due to the high risk of infective endocarditis, the antibacterial therapy was started. The addition of deep vein and common iliac vein thrombosis required the exclusion of thrombophilia. Molecular genetic testing allowed to diagnose hereditary thrombophilia: heterozygous carriage of mutations in the genes of factor V Leiden, fibrinogen, platelet receptor for collagen, plasminogen activator inhibitor I. The diagnosis of thrombophilia and ineffectiveness of antibacterial therapy led to the conclusion that there was a thrombus in the right ventricle. The treatment of ulcerative colitis was continued. At the same time, anticoagulant therapy was started, and antibiotics were canceled. As a result, clinical remission of ulcerative colitis, regression of venous thrombosis and complete dissolution of the thrombus in the cavity of the right ventricle were achieved.

Ulcerative colitis may be complicated by venous thrombosis and hereditary thrombophilia increases this risk.

Keywords: ulcerative colitis, thrombosis, right ventricle, hereditary thrombophilia, anticoagulants.

For citation: Boldueva S.A., Yarmosh I.V., Dolinova A.N., Kaloeva Z.G., Serkova M.J., Avramova V.M. Clinical Case of Complicated Thrombophilia in a Patient with Ulcerative Colitis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):737-741. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-11

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yarmosh06@mail.ru

Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением слизистой оболочки на фоне генетической предрасположенности. ЯК встречается во всех возрастных группах, но основной пик приходится на возраст 20-40 лет. Заболеваемость ЯК воз-

растает с каждым годом во всем мире [1,2]. У значительной части больных ЯК могут обнаруживаться внекишечные проявления, в том числе – тромбоз периферических вен и тромбоз легочной артерии, частота которых по данным литературы варьирует от 1,7% до 39% [3].

Описание клинического случая

Мужчина Ф. 40 лет с установленным диагнозом язвенного колита (левостороннее поражение, сред-

Received/Поступила: 14.11.2019
Accepted/Принята в печать: 21.04.2020

нетяжелая атака, гормонозависимая форма) был переведен из гастроэнтерологического отделения СЗГМУ им. И.И. Мечникова в кардиологическое с подозрением на инфекционный эндокардит (ИЭ).

Жалобы больного при поступлении: лихорадка до 38°C, общая слабость, повышенная потливость, плохой аппетит, постоянные ноющие боли внизу живота, стул до 7-8 р/сут с примесью слизи и крови, ложные позывы на дефекацию, боли в коленных суставах, снижение веса на 10 кг за 2 мес.

Анамнез заболевания. За три месяца до настоящей госпитализации пациент стал отмечать боли в нижних отделах живота, послабление и учащение стула (до 15 р/сут) с примесью крови, повышение температуры тела до 39°C. На основании фиброколоноскопии с биопсией был верифицирован диагноз впервые выявленного ЯК. На фоне лечения глюкокортикостероидами, препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), антибиотиками отмечалась некоторая положительная динамика синдрома колита, однако сохранялась лихорадка до 38,5°C, в связи с чем больной был госпитализирован в отделение гастроэнтерологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. По результатам обследования был подтвержден диагноз ЯК: по данным фиброколоноскопии (сигмоидоскопии) выявлялись микроабсцессы, сливные эрозии под фибрином до 0,6 см, псевдополипы до 0,5 см, а также контактная и спонтанная кровоточивость. В лабораторных анализах крови обращали на себя внимание нейтрофильный лейкоцитоз $16,6 \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 10%, токсическая зернистость нейтрофилов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 44 мм/ч, гипохромная анемия легкой степени (гемоглобин 128 г/л), тромбоцитоз $498 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивный белок (СРБ) 73,62 мг/л (норма до 5 мг/л). Общий анализ мочи без значимых отклонений от нормы. В копрограмме – лейкоциты и эритроциты в большом количестве, слизь. По результатам дообследования была исключена антибиотик-ассоциированная диарея. Пациенту были назначены глюкокортикостероиды *per os* и внутривенно, препарат 5-АСК *per os* и ректально, метронидазол, рифаксимин, однако на фоне проводившегося лечения сохранялись колитический синдром и лихорадка, длительность и выраженность которой требовали исключения других очагов инфекции. Повторные посевы крови и мочи роста не дали. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и малого таза, рентгенографии органов грудной клетки патологии не было выявлено. При трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) в полости правого желудочка (ПЖ) было визуализировано подвижное образование неоднородной структуры с нечеткими контурами, размерами 25×10 мм, фиксированное на ножке к септальной створке (тромб? вегетация?), давление в легочной артерии было нор-

мальным (рис. 1). При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) нижних конечностей признаков текущего или перенесенного тромбоза не было. Учитывая наличие общевоспалительного синдрома и результатов ЭхоКГ не представлялось возможным исключить диагноз ИЭ с поражением трикуспидального клапана, в связи с чем больной был переведен в кардиологическое отделение.

Анамнез жизни. Наследственный, аллергологический, эпидемиологический анамнезы без особенностей. Перед началом заболевания у больного имел место сильный психоэмоциональный стресс, связанный с работой.

В кардиологическом отделении при объективном осмотре: состояние пациента средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное. Рост 168 см, вес 69 кг (индекс массы тела 24,5 кг/м²). Кожные покровы бледные, влажные. Температура тела 37,8°C. На спине, передней поверхности грудной клетки и плеч мелкоточечная сыпь с элементами шелушения без видимых расчесов. Периферических отеков нет. АД 110/70 мм рт.ст. Пульс 87/мин, ритмичный, слабого наполнения, не напряжен. Тоны сердца звучные, ритмичные, патологических шумов нет. Дыхание над всей поверхностью легких жесткое, хрипов нет. Язык обложен белым налетом. Живот вздут, при пальпации мягкий, болезненный в околопупочной области, гипогастрии, боковых отделах, больше слева. Печень и селезенка перкуторно не увеличены. Поколачивание по поясничной области безболезненное.

В лабораторных анализах крови при поступлении в кардиологическое отделение: лейкоциты $9,1 \times 10^9/\text{л}$ (нейтрофилы $6,2 \times 10^9/\text{л}$), гемоглобин 111 г/л, СРБ 44,08 мг/л, СОЭ 50 мм/ч. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм, ЧСС 83/мин.

Для уточнения характера образования в полости ПЖ больному была выполнена чреспищеводная ЭхоКГ, но в ходе консилиума единого мнения получено не было. Выполнена магниторезонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием (гадолиний). Заключение МРТ: картина подвижного образования в полости ПЖ: вегетация? тромб представляется менее вероятным (рис. 2).

В связи с неясным диагнозом, потенциально опасным для жизни больного, был проведен консилиум в составе кардиологов, кардиохирургов, гастроэнтерологов и клинических фармакологов. Ввиду того, что диагноз ИЭ у лихорадящего больного с очагами инфекции в толстой кишке исключить было нельзя, принято решение об антибактериальной терапии ИЭ *ex juvantibus*. Были назначены цiproфлоксацин и ванкомицин в лечебных дозах внутривенно (препараты пенициллинового ряда могли ухудшить течение ЯК), продолжен прием метронидазола, рифаксимин был

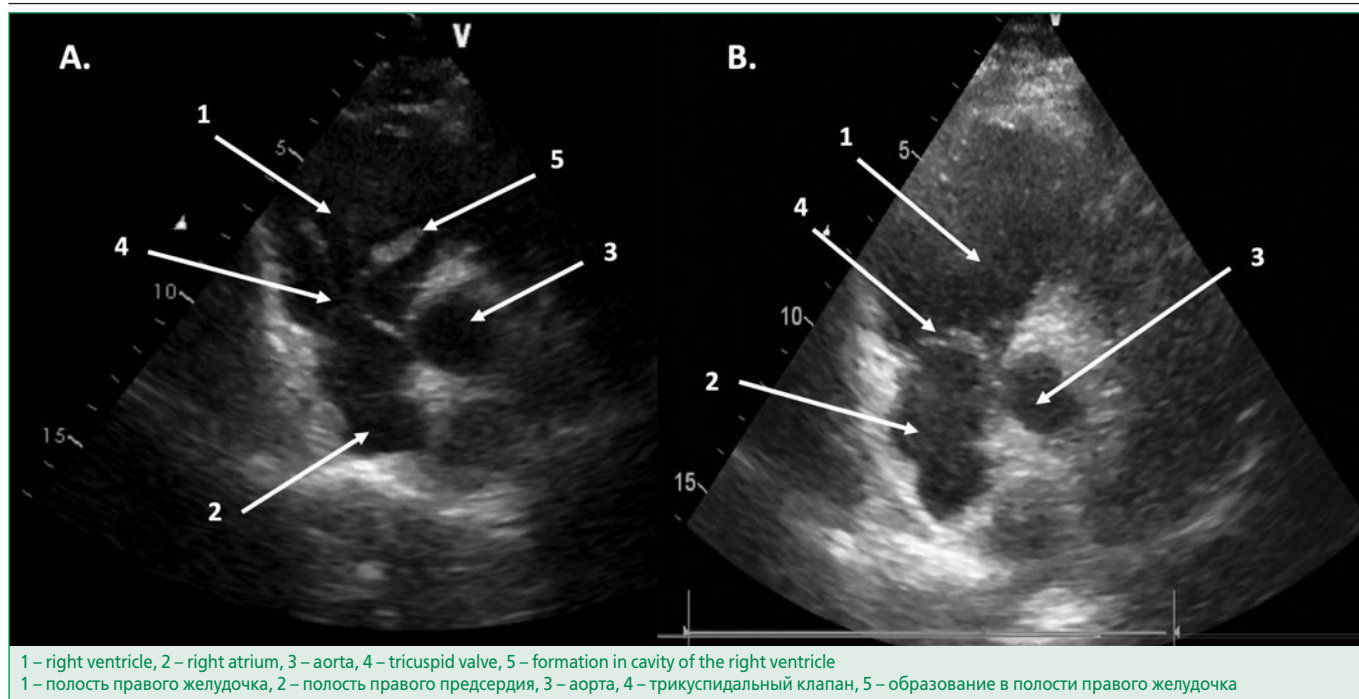


Figure 1. Echocardiography of the patient F.

A. In the hospital before treatment (formation in cavity of the right ventricle)

B. 1 month after discharge from the hospital (formation in cavity of the right ventricle is absent)

Рисунок 1. Эхокардиография пациента Ф.

A. В стационаре до начала лечения (образование в полости правого желудочка)

B. Через 1 месяц после выписки из стационара (образования в полости правого желудочка нет)

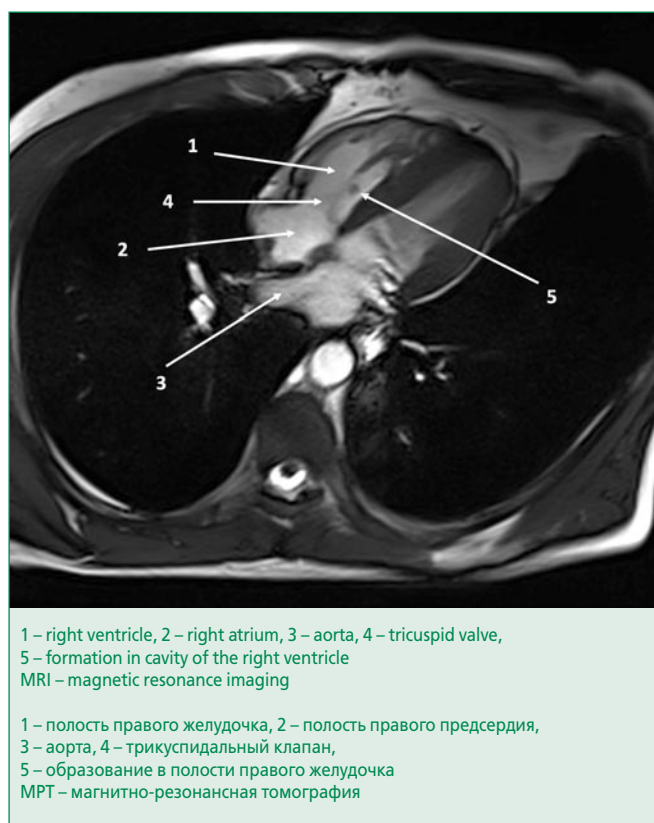


Figure 2. Formation in cavity of the right ventricle with MRI with contrast in patient F

Рисунок 2. Образование в полости правого желудочка при МРТ с контрастированием у больного Ф

отменен. Для профилактики тромбоэмболических осложнений, несмотря на кровь в стуле, больному был также назначен низкомолекулярный гепарин (НМГ) – фраксипарин 2500 ЕД 2 р/сут. В связи с нарастанием анемии и кровянистых выделений с калом через пять дней фраксипарин был отменен. Через два дня после отмены НМГ у больного появилась боль и увеличение в объеме (+3 см) правой голени. При повторной УЗИ вен нижних конечностей были выявлены свежие тромботические массы в просвете глубоких вен правой голени без подвижных фрагментов с участками пристеночного кровотока. При компьютерной томографии органов брюшной полости выявлена картина воспалительных изменений нисходящего отдела толстой кишки и признаки неокклюзирующего тромбоза общей подвздошной вены справа. Пациенту была назначена внутривенная инфузия нефракционированного гепарина (НФГ) в лечебной дозе, поддерживающей уровень активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы. Принимая во внимание развившийся синдром венозных тромбозов, было выполнено молекулярно-генетическое исследование на предмет наследственной тромбофилии, выявлено гетерозиготное носительство мутаций в нескольких генах: фактора V Лейдена, фибриногена, тромбоцитарного рецептора для коллагена, ингибитора активатора плазминогена типа I.

Доказанный факт наследственной тромбофилии, а также неэффективность многокомпонентной антибиотикотерапии в течение двух недель (сохранение лихорадки до 37,7°C, признаки воспаления по анализам крови) изменили представление в пользу тромба в полости ПЖ, а не вегетации. В связи с этим метронидазол и ванкомицин были отменены, оставлен только ципрофлоксацин в сниженной дозе *per os*, продолжено лечение антикоагулянтами. Через пять дней инфузии НФГ под контролем АЧТВ при отсутствии геморрагических осложнений начат перевод пациента на прием варфарина. При достижении целевого значения международного нормализованного отношения (МНО) (2,0-3,0) на 7,5 мг варфарина в сутки НФГ был отменен.

В дальнейшем наблюдалась постепенная положительная динамика явлений колита и общевоспалительного синдрома (лейкоцитарная формула и СРБ пришли к норме, температура тела снизилась до субфебрильных цифр, а затем нормализовалась), повысился уровень гемоглобина до 117 г/л, симптомы тромбоза не рецидивировали.

При контрольной ЭхоКГ через 3 нед лечения антикоагулянтами наблюдалось отчетливое уменьшение в размерах образования в ПЖ до 17×6 мм, в связи с чем сомнения в диагнозе исчезли. Пациент был выписан под амбулаторное наблюдение гастроэнтеролога и гематолога по месту жительства с рекомендациями продолжить прием варфарина в подобранной дозе под контролем МНО, препарата 5-АСК внутрь и местно в прежней дозе, постепенной отмены глюкокортикостероидов. При осмотре через 1 мес после выписки пациент продолжал придерживаться данных рекомендаций. За прошедшее время самочувствие не ухудшилось. На контрольной ЭхоКГ тромб в полости ПЖ не визуализировался (рис. 1). При УЗДГ вен нижних конечностей наблюдались признаки перенесенного тромбоза в глубоких венах голени с незначительной пристеночной реканализацией. Пациенту были рекомендованы прием варфарина на неопределенно долгий срок под контролем МНО (целевой диапазон 2,0-3,0), наблюдение у гематолога и гастроэнтеролога.

Обсуждение

В клинической картине у пациента Ф. первоначально наблюдались два основных синдрома: колитический и общевоспалительный. Диагноз ЯК не вызывал сомнений, однако сохранявшаяся в течение нескольких месяцев лихорадка, несмотря на стандартную медикаментозную терапию основного заболевания, требовала поиска другой причины. При трансторакальной эхокардиографии было выявлено образование в ПЖ, потребовавшее проведения дифференциальной диагностики между вегетацией и тромбом. С этой целью

выполнены чреспищеводная Эхо-КГ и МРТ сердца с контрастированием, которые не разрешили ситуацию. Ввиду высокой вероятности ИЭ у длительно лихорадящего больного с очагами инфекции в толстой кишке, с одной стороны, и отсутствия источника тромбообразования в венах нижних конечностей с другой, была начата антибактериальная терапия ИЭ *ex juvantibus* [4]. Для предупреждения тромбоэмболических осложнений в профилактической дозе были назначены НМГ, от которых пришлось отказаться из-за нарастания примеси крови в стуле и анемии. Представление о больном поменялось после присоединения симптоматики тромбоза глубоких вен голени, выявленного тромбоза общей подвздошной вены и результатов молекулярно-генетического исследования, убедительно доказавшего наличие наследственной тромбофилии (лейденская мутация и др.). На данном этапе лечения больного мы пришли к заключению, что при имевшихся у пациента венозных тромбозах на фоне наследственной тромбофилии образование в ПЖ, скорее всего, является тромбом, а не вегетацией. Об этом также свидетельствовала неэффективность проводимой в течение 2-х нед многокомпонентной антибактериальной терапии: пациент продолжал лихорадить, сохранялись признаки общевоспалительного синдрома. Основные антибиотики (за исключением ципрофлоксацина *per os*) были отменены, и продолжена внутривенная антикоагулянтная терапия НФГ, начатая сразу после выявления тромбоза вен нижних конечностей и малого таза [5]. Затем больной был переведен на варфарин с поддержанием МНО на целевом уровне 2,0-3,0, продолжено лечение ЯК. Постепенно состояние пациента улучшалось, через 3 нед удалось достичь клинической ремиссии язвенного колита, регресса явлений венозного тромбоза и уменьшения размеров тромба в ПЖ, который через месяц после выписки при контрольной ЭхоКГ не визуализировался.

Таким образом, особенностями описанного клинического наблюдения являются трудности дифференциальной диагностики имевшегося образования в ПЖ, сложности принятия решения о тактике лечения больного с потенциально жизнеугрожающими состояниями, а также проблемы как с антибактериальным, так и антикоагулянтным лечением пациента с ЯК в стадии обострения.

По данным литературы ЯК рассматривается как независимый фактор риска развития венозных тромбоэтических и тромбоэмболических событий. Известно, что воспаление при ЯК приводит к изменениям в системе гемостаза: увеличению прокоагулянтных факторов и снижению фибринолитической активности, что при наличии генетической предрасположенности способствует манифестации тромбофилии [3,6,7]. Частота встречаемости тромбоза периферических вен и тром-

боэмболии легочной артерии у больных ЯК больше в три раза по сравнению со здоровым населением, а при наличии у этих пациентов наследственных факторов риска, например, мутации фактора V Лейдена, риск тромботических событий возрастает в пять раз [3,8,9]. Описаний случаев тромбообразования в полости ПЖ при ЯК в имеющейся литературе нам найти не удалось.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что при хронических воспалительных заболеваниях толстой

кишки нередко развиваются тромботические осложнения, и в этих случаях следует исключать наследственную тромбофилию, которая увеличивает риск их развития и тяжесть [6].

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. Ivashkin V.T., Shelygin Ju.A., Halif I.L., et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya (Coloproctology)*. 2017;1(59):6-30 (In Russ.) [Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л., и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017;1(59):6-30].
2. Bakulin I.G., Zhigalova T.N., Latarija Je.L., et al. The experience of implementing the federal register of patients with inflammatory bowel disease in St. Petersburg. *Farmateka*. 2017;55:56-9 (In Russ.) [Бакулин И.Г., Жигалова Т.Н., Латария Э.Л., и др. Опыт внедрения федерального регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Санкт-Петербурге. *Фарматека*. 2017;55:56-9].
3. Khlynova O.V., Tuv A.V., Vasilets L.M., Kuznetsova E.S. Diseases of the cardiovascular system and inflammatory bowel disease: comorbidity or polymorbidity? *Permskij Medicinskij Zhurnal*. 2017;34(2):94-100 (In Russ.) [Хлынова О.В., Туев А.В., Василец Л.М., Кузнецова Е.С. Заболевания сердечно-сосудистой системы и воспалительные заболевания кишечника: коморбидность или полиморбидность? *Пермский Медицинский Журнал*. 2017;34(2):94-100].
4. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. DOI:10.1093/eurheartj/ehv319.
5. Bokeri L.A., Zatevahn I.I., Kirienko A.I., et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of venous thromboembolic events (VTE). *Flebologiya. (Phlebology)*. 2015; 9(4):3-52 (In Russ.) [Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4):3-52].
6. Yuhara H., Steinmaus C., Corley D., et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(10):953-62. DOI:10.1111/apt.12294.
7. Tsiolakidou G., Koutroubaki I.E. Thrombosis and inflammatory bowel disease—the role of genetic risk factors. *World J. Gastroenterol*. 2008;14:4440–4. DOI:10.3748/wjg.14.4440.
8. Ando K., Fujiya M., Nomura Y., et al. The incidence and risk factors of venous thromboembolism in Japanese inpatients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Intest Res*. 2018;16(3):416-25. DOI:10.5217/ir.2018.16.3.416.
9. Fadeeva N.A., Donchenko I.A., Knjazev O.V., i dr. A clinical case of hereditary thrombophilia in a patient with ulcerative colitis. *Al'manah Klinicheskoy Mediciny*. 2017;45(5):423-8 (In Russ.) [Фадеева Н.А., Донченко И.А., Князев О.В., и др. Клинический случай наследственной тромбофилии у больной язвенным колитом. *Альманах Клинической Медицины*. 2017;45(5):423-8]. DOI:10.18786/2072-0505-2017-45-5-423-428.

About the Authors:

Svetlana A. Boldueva – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Irina V. Yarmosh – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Alena N. Dolinova – Resident, Chair of Faculty Therapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Zemfira G. Kaloeva – MD, Department of Functional Diagnostics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Margarita Yu. Serkova – MD, PhD, Assistant, Chair of Propaedeutic of Internal Diseases, Gastroenterology and Nutrition, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Vera M. Avramova – MD, Head of Gastroenterology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Сведения об авторах:

Болдуева Светлана Афанасьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Ярмош Ирина Васильевна – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Долинова Алена Николаевна – клинический ординатор, кафедра факультетской терапии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Калоева Земфира Георгиевна – врач, отделение функциональной диагностики, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Серкова Маргарита Юрьевна – к.м.н., ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Аврамова Вера Михайловна – зав. гастроэнтерологическим отделением, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Тромболитическая терапия у нормотензивных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (по данным ретроспективного исследования)

Наталья Александровна Черепанова^{1,2*}, Ирина Сергеевна Муллова^{1,2},
Антон Робертович Киселев³, Татьяна Валентиновна Павлова²,
Сергей Михайлович Хохлунов², Дмитрий Викторович Дупляков^{1,2}

¹ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова
Россия, 443070, Самара, ул. Аэродромная, 43

² Самарский государственный медицинский университет
Россия, 443001, Самара, ул. Арцыбушевская, 171

³ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Россия, 410000, Саратов, Большая Садовая ул., 137

Актуальность. Пациентам с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в состоянии шока или гипотензии абсолютно показано проведение тромболитической терапии (ТЛТ), так как в этой ситуации преимущества явно перевешивают риски. Вместе с тем проведение ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов, в том числе, с острой дисфункцией правого желудочка и/или повреждением миокарда имеет существенно более низкий доказательный уровень.

Цель. По данным ретроспективного анализа изучить критерии, на основании которых врач принимает решение о проведении тромболитической терапии у нормотензивных пациентов в реальной клинической практике.

Материал и методы. В одноцентровом ретроспективном когортном исследовании анализировалась медицинская документация пациентов, госпитализированных в 2006-2017 гг. с верифицированным диагнозом ТЭЛА и имевших на момент поступления систолическое артериальное давление >90 мм рт.ст.

Результаты. Всего за период 2006-2017 гг. было госпитализировано 299 пациентов с подтвержденным диагнозом ТЭЛА, соответствовавших критериям включения. Пациенты, которым была проведена ТЛТ, составили группу 1; пациенты, получавшие стандартную терапию, сформировали группу 2. В результате проведенного логистического регрессионного анализа был выявлен ряд независимых клинических факторов, значимо влияющих на принятие врачом решения о выполнении ТЛТ. К ним относятся: возраст моложе 60 лет, наличие варикозного изменения вен нижних конечностей, цианоз кожных покровов как симптом тяжести состояния, а также синкоп в дебюте ТЭЛА. Существенного влияния на принятие решения о проведении ТЛТ не оказывали повышение уровня тропонина I, наличие дисфункции ПЖ, а также степень тяжести ТЭЛА по шкале PESI. В течение госпитального периода летальных исходов в группе ТЛТ не наблюдалось, в группе 2 умерло 5 (1,9%) пациентов. Однако анализ связи ТЛТ с выживаемостью оказался затруднен из-за низкой частоты летальных исходов и малого числа пациентов в группе с ТЛТ (отношение шансов 0,34; 95% доверительный интервал 0,03-8,18; $p=0,856$). Крупных кровотечений ни в одной группе зафиксировано не было.

Заключение. Нам не удалось однозначно выявить независимые клинические или инструментальные факторы, влияющие на принятие решения о выполнении ТЛТ пациентам с ТЭЛА вне рамок доказательной медицины, что обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, тромболитическая терапия, тромбоэмболия легочной артерии промежуточного риска.

Для цитирования: Черепанова Н.А., Муллова И.С., Киселев А.Р., Павлова Т.В., Хохлунов С.М., Дупляков Д.В. Тромболитическая терапия у нормотензивных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (по данным ретроспективного исследования). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):742-748. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-13

Thrombolytic Therapy in Normotensive Patients with Pulmonary Embolism (Data from the Retrospective Study)

Natalya A. Cherepanova^{1,2*}, Irina S. Mullova^{1,2}, Anton R. Kiselev³, Tatiana V. Pavlova², Sergey M. Khokhlunov², Dmitry V. Duplyakov^{1,2}

¹ Samara Regional Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov. Aerodromnaya ul. 43 Samara, 443070 Russia

² Samara State Medical University. Artsybushevskaya ul. 171, Samara, 443001 Russia

³ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Sadovaya ul. 137, Saratov, 410000 Russia

Background. The thrombolytic therapy is absolutely recommended for patients in shock or hypotension because the benefits are clearly outweighing the risks. However, in hemodynamically stable patients, including those with acute right ventricular dysfunction and/or myocardial damage, thrombolysis has a significantly lower evidence level.

Aim. To study the criteria based on which doctors decide to conduct thrombolytic therapy in normotensive patients in real clinical practice according to the retrospective data.

Material and methods. A single-center retrospective cohort study analyzed medical records of patients hospitalized in 2006-2017 with a verified diagnosis of pulmonary embolism (PE) and who had a systolic blood pressure >90 mm Hg at the time of admission.

Results. The present study population included 299 patients with a verified diagnosis of PE from 2006 to 2017 years. Patients were divided into two groups: with thrombolysis (group 1) and without thrombolysis (group 2). Logistic regression analysis showed that age younger than 60 years, the presence of varicose veins of the lower extremities, skin cyanosis, syncope in the debut of PE were independent clinical factors that significantly influence the doctor's decision to perform thrombolysis. Increased troponin I, right ventricular dysfunction, and the severity of PE according to the PESI score showed no significant impact on this decision. In-hospital mortality in the group 2 was 1.9% (5 patients), while there were no deaths in the group 1. But the analysis of the association of thrombolysis with survival was difficult to perform due to the low incidence of deaths and the small number of patients in the group with thrombolysis (odds ratio 0.34; 95% confidence interval 0.03-8.18; $p=0.856$). No major bleeding was registered in any group.

Conclusion. We were not able to clearly identify independent clinical or instrumental factors that influence the decision to perform thrombolysis in patients with PE outside the framework of evidence-based medicine. Further research is needed.

Keywords: acute pulmonary embolism, thrombolytic therapy, thrombolysis, acute pulmonary embolism intermediate risk.

For citation: Cherepanova N.A., Mullova I.S., Kiselev A.R., Pavlova T.V., Khokhlunov S.M., Duplyakov D.V. Thrombolytic Therapy in Normotensive Patients with Pulmonary Embolism (Data from the Retrospective Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):742-748. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-10-13

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): 63cherepanova@mail.ru

Received/Поступила: 05.12.2019

Accepted/Принята в печать: 24.01.2020

Даже спустя почти 50 лет с момента первого использования тромболитической терапии (ТЛТ) для лечения острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), у специалистов остается много спорных и нерешенных вопросов по ее применению [1]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2019 г., тромболитизис безусловно показан пациентам с шоком или гипотензией, так как в этой ситуации преимущества явно перевешивают риски [2]. В отличие от пациентов, находящихся в критическом состоянии, нормотензивные пациенты с ТЭЛА являются достаточно разнородной группой [3]. Вместе с тем показано, что гемодинамически стабильные пациенты с острой дисфункцией правого желудочка (ПЖ) и повреждением миокарда имеют высокий риск раннего неблагоприятного исхода [4]. Именно поэтому эксперты ЕОК предлагают рассматривать их как возможных кандидатов для проведения ТЛТ в случае гемодинамического ухудшения на фоне проведения антикоагулянтной терапии (класс I/уровень В), при этом сохраняя твердую позицию о нецелесообразности ТЛТ у лиц промежуточно-низкого риска (класс III/уровень В) [2]. Однако следует помнить, что при этом значительно увеличивается риск развития кровотечений, в том числе, и фатальных.

В исследовании PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis), включавшем 1006 пациентов промежуточно-высокого риска, преимущества ТЛТ тенекеплазой (отношение шансов [ОШ] 0,44; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,23-0,87) были нивелированы значительным ростом числа крупных кровотечений (6,3% в группе ТЛТ против 1,5% в группе без ТЛТ) [5]. В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о том, как среди нормотензивных пациентов с ТЭЛА выделить лиц с высоким риском ухудшения гемодинамики, требующих эскалации терапии. Вместе с тем хорошо известно, что в практической медицине врачи нередко принимают решение о проведении ТЛТ вне рамок доказательной базы [6].

Цель исследования: по данным ретроспективного анализа изучить критерии, на основании которых врач

принимает решение о проведении ТЛТ у нормотензивных пациентов в реальной клинической практике.

Материал и методы

Одноцентровое ретроспективное когортное исследование было проведено на базе Самарского областного клинического кардиологического диспансера им. В.П. Полякова. Период анализа базы данных госпитализаций охватывал 2006-2017 гг. Критерии включения в исследование:

- 1) код МКБ-10 – I26 на момент выписки из стационара;
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) гемодинамическая стабильность пациента при поступлении в стационар (систолическое артериальное давление >90 мм рт.ст.);
- 4) верификация диагноза ТЭЛА с помощью компьютерной томографии, ангиопульмонграфии или аутопсии.

Из клинической информационной базы была получена следующая информация о пациентах: персональные данные (пол, возраст), диагноз клинический и патологоанатомический, факторы риска, объективные данные, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, проведенное лечение.

Повышенным считали уровень тропонина I >0,4 нг/мл. Дисфункция ПЖ по данным эхокардиографии определялась согласно действующим на тот момент рекомендациям ЕОК: гипокинезия свободной стенки ПЖ, дилатация ПЖ, систолическое давление в легочной артерии >36 мм рт.ст. Согласно рекомендациям ЕОК пациенты с признаками дисфункции ПЖ и/или повышенным уровнем тропонина I относились к промежуточному и/или промежуточно-высокому/промежуточно-низкому риску, в соответствии с действующими рекомендациями на тот период времени. Все пациенты получали базовую терапию парентеральными антикоагулянтами (нефракционированный гепарин или эноксапарин) с последующим переводом на пероральные антикоагулянты (варфарин с титрацией дозы до целевого уровня международного нормализован-

ного отношения [МНО] – 2,0-3,0 или прямые оральные антикоагулянты).

Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона (Ме [25%; 75%]); качественные – в виде частоты, выраженной в абсолютном количестве пациентов и процентах – n (%). Сравнение количественных показателей в группах выполнялось при помощи критерия Манна-Уитни, качественных – Хи-квадрата. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$. Анализ влияния клинических факторов на принятие решения о выполнении ТЛТ выполнялся с помощью логистической регрессии.

Результаты

Всего за период 2006-2017 гг. было госпитализировано 299 пациентов с подтвержденным диагнозом ТЭЛА, соответствовавших критериям включения. Диагноз ТЭЛА у пациентов с типичными симптомами и повышенным уровнем D-димера в 84,3% случаев был подтвержден компьютерной томографией с контрастированием легочных артерий, в 12,4% – ангиопульмонографией, 3,3% пациентам проводились оба метода исследования. Стандартную антикоагулянтную терапию получили 258 (86,3%) нормотензивных пациентов с ТЭЛА. ТЛТ была проведена 41 (13,7%) пациенту.

Пациенты с ТЛТ составили группу 1, пациенты со стандартной терапией сформировали группу 2. Средняя длительность госпитализации в обеих группах не отличалась, и составила 15 (14;17) дней. Исходная характеристика пациентов приведена в табл. 1. Пациенты, которым была проведена ТЛТ, обращались за медицинской помощью раньше пациентов группы 2 ($p=0,002$). Различия по полу между группами отсутствовали, но пациенты с ТЛТ были моложе и имели менее отягощенный сердечно-сосудистый анамнез – у них реже встречались гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность 3-4 ФК, а также варикозная болезнь вен нижних конечностей.

По клиническим характеристикам пациенты группы 1 при поступлении имели более низкие цифры артериального давления (АД) и высокие частоты сердечных сокращений (ЧСС). В этой группе также чаще наблюдались синкопальные состояния в дебюте ТЭЛА и цианоз кожных покровов (табл. 2). Пациенты группы 1 имели статистически значимо более высокий риск по шкале PESI по сравнению с группой 2 ($p=0,003$).

Из электрокардиографических параметров только появление отрицательных зубцов Т в отведениях V1-3 статистически значимо чаще встречалось у пациентов группы 1, по остальным параметрам различий между группами не отмечено (табл. 3). В обеих группах присутствовали признаки правожелудочковой дисфункции, однако систолическое давление в легочной артерии,

Table 1. Baseline patient characteristics

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Параметр	Группа ТЛТ (n=41)	Группа без ТЛТ (n=258)	p
Мужчины, n (%)	24 (48,8)	125 (47,5%)	0,295
Возраст, лет	53 (38;65)	60 (49;71)	0,009
Возраст >60 лет, n (%)	12 (29,3)	131 (50,8%)	<0,001
Длительность от начала симптоматики до госпитализации, сут	3 (1;7)	6 (2;13)	0,002
Предшествующие заболевания			
Перелом бедра, n (%)	1 (2,4)	1 (0,4%)	0,136
Госпитализация с ХСН или ФП (предшествующие 3 мес), n (%)	0	16 (6,2%)	0,091
Хирургическое вмешательство, n (%)	2 (4,8)	25 (9,7)	<0,001
Инфаркт миокарда (3 мес), n (%)	0	3 (1,2)	0,487
Инсульт, n (%)	1 (2,4)	5 (1,9)	0,622
Аутоиммунные заболевания, n (%)	0	3 (1,2)	0,488
Центральный венозный катетер, n (%)	0	1 (0,4)	0,690
Химиотерапия, n (%)	0	16 (6,2)	0,100
Хронические заболевания легких, n (%)	0	18 (7,0)	0,085
Онкология, n (%)	2 (4,8)	43 (16,7)	0,050
ХСН III-IV ФК, n (%)	7 (17,1)	91 (35,3)	0,024
КОК, n (%)	1 (2,4)	3 (1,2)	0,509
Инфекции (пневмонии, мочеполовые, ВИЧ), n (%)	1 (2,4)	21 (8,4)	0,240
Воспалительные заболевания кишечника, n (%)	0	3 (1,2)	0,488
Беременность/послеродовый период, n (%)	1 (2,4)	8 (3,1)	0,952
Имобилизация более 3 сут, n (%)	0	9 (3,5)	0,249
Сахарный диабет, n (%)	1 (2,4)	30 (11,3)	0,073
Артериальная гипертензия, n (%)	8 (19,5)	168 (65,1)	<0,001
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²), n (%)	12 (29,3)	76 (24,5)	0,900
Анамнез ВТЭ, n (%)	7 (17,1)	93 (36,1)	0,019
Анамнез ТЭЛА, n (%)	7 (17,1)	36 (14,0)	0,929
Анамнез ТГВ, n (%)	7 (17,1)	84 (32,6%)	0,048
Текущий ТГВ, n (%)	23 (56,1)	106 (41,1)	0,117
Тромбоз поверхностных вен, n (%)	6 (14,6)	49 (19,1)	0,312
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%)	2 (4,8)	105 (40,7)	<0,001
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное			
ТЛТ – тромболитическая терапия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, КОК – комбинированные оральные контрацептивы, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ИМТ – индекс массы тела, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ТГВ – тромбоз глубоких вен			

Table 2. Clinical manifestations of pulmonary embolism
Таблица 2. Клинические проявления ТЭЛА

Параметр	Группа ТЛТ (n=41)	Группа без ТЛТ (n=258)	p
САД, мм рт.ст.	122 (110; 130)	130 (120; 150)	0,043
ДАД, мм рт.ст.	80 (80; 90)	80 (70; 80)	0,041
ЧСС при поступлении, мин ⁻¹	102 (88; 120)	96 (80; 110)	0,014
ЧД при поступлении, мин ⁻¹	26 (19; 30)	23 (20; 26)	0,148
Одышка, n (%)	38 (92,7)	248 (96,1)	0,548
Боль в груди, n (%)	18 (43,9)	115 (44,6)	0,780
Кашель, n (%)	15 (36,6)	98 (38)	0,638
Синкопе, n (%)	18 (43,9)	58 (22,5)	0,004
Кровохаркание, n (%)	4 (9,8)	34 (13,2)	0,291
Цианоз, n (%)	12 (29,3)	34 (13,2)	0,006
Отек нижней конечности, n (%)	15 (36,6)	97 (37,6)	0,981
Боль в нижней конечности, n (%)	6 (14,6)	33 (12,8)	0,681
Боль при пальпации ГВНК, n (%)	1 (2,4)	15 (5,8)	0,370
Хрипы в легких, n (%)	6 (14,6)	51 (12,8)	0,271
Лихорадка >37,5°C, n (%)	7 (17,1)	28 (10,9)	0,479
PESI индекс, баллы	102,5	85,6	0,003
Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное			
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ТЛТ – тромболитическая терапия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧД – частота дыханий, ГВНК – глубокие вены нижних конечностей			

Table 3. Initial changes in the electrocardiogram
**Таблица 3. Исходные изменения на
электрокардиограмме**

Параметр	Группа ТЛТ (n=41)	Группа без ТЛТ (n=258)	p
ЭКГ изменения, n (%)	37 (90,2)	206 (79,8)	0,113
p-pulmonale, n (%)	13 (31,7)	50 (19,4)	0,072
SI-QIII, n (%)	15 (36,6)	80 (31,0)	0,476
Отрицательные зубцы Т в III, n (%)	26 (63,4)	140 (54,3)	0,273
Отрицательные зубцы Т в V1-V3, n (%)	28 (68,3)	120 (46,5)	0,010
ПБПНПГ, n (%)	4 (9,8)	23 (8,9)	0,861
НБПНПГ, n (%)	4 (9,8)	38 (14,)	0,395
SI-QIII, ПБПНПГ и отрицательные Т в V1-V3, n (%)	5 (12,2)	14 (5,4%)	0,099
ТЛТ – тромболитическая терапия, ЭКГ – электрокардиограмма, ПБПНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса, НБПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса			

размеры ПЖ и его дилатация статистически значимо чаще встречались в группе ТЛТ (табл. 4). Вместе с тем при проведении контрольного эхокардиографического исследования (не позднее 7-го дня госпитализации)

статистически значимых различий между группами выявлено не было. Повышенный уровень тропонина I выявлялся в 8 (27,6%) случаях в группе 1 против 22 (11,9%) случаев в группе 2 (p=0,023).

В течение госпитального периода летальных исходов в группе ТЛТ не наблюдалось, в то время как в группе 2 умерло 5 (1,9%) пациентов. Однако анализ связи ТЛТ с выживаемостью оказался затруднен из-за низкой частоты летальных исходов и малого числа пациентов в группе с ТЛТ – ОШ 0,34 (95%ДИ 0,03-8,18; p=0,856). Жизнеугрожающих кровотечений ни в одной из групп зафиксировано не было.

В результате проведенного логистического регрессионного анализа был выявлен ряд независимых клинических факторов, значимо влияющих на принятие врачом решения о выполнении ТЛТ (статистическая значимость модели: $\chi^2=72,0$, $p<0,001$; табл. 5). В модель включались только показатели, показавшие значимые парные различия между пациентами в группах ТЛТ и без ТЛТ. Ими оказались: возраст моложе 60 лет, наличие варикозного изменения вен нижних конечностей, цианоз кожных покровов как симптом тяжести состояния, а также синкоп в дебюте ТЭЛА. Повышение уровня тропонина I, наличие дисфункции ПЖ, а также степень тяжести ТЭЛА по шкале PESI существенного влияния на принятие решения о проведении ТЛТ не оказывали.

Обсуждение

ТЭЛА – это одна из ведущих причин смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [7]. Согласно данным COMMAND VTE Registry, 30-дневная летальность среди 1715 пациентов с ТЭЛА составила 6,4% [8], причем рецидив ТЭЛА оказался второй по частоте причиной смерти после онкологических заболеваний.

ТЛТ приводит к более быстрому лизису тромба в легочных артериях, чем монотерапия нефракционированным гепарином (НФГ) [9]. Еще в 1974 г. были опубликованы результаты исследования, в котором через 72 ч у пациентов, получивших стрептокиназу, было отмечено значительное улучшение показателей легочной гемодинамики по сравнению с теми, кто получил НФГ [10]. В рандомизированном исследовании M. Levine с соавт. сравнивали схемы болюсного введения тканевого активатора плазминогена (ТАП) с НФГ у пациентов с ТЭЛА [11]. Авторы показали, что в течение последующих 24 ч лизис тромба оказался более выраженным в группе ТАП (34% против 12%, p=0,026). В итальянском мультицентровом исследовании применение ТАП ассоциировалось с 12% уменьшением степени обструкции легочного сосудистого русла к исходу второго часа, в то время как на фоне лечения НФГ подобных изменений не отмечалось [12]. Однако

Table 4. Markers of right ventricular myocardial injury (echocardiography)

Таблица 4. Маркеры повреждения миокарда правого желудочка (эхокардиография)

Параметр	Исходно			Контрольная эхокардиография		
	Группа ТЛТ (n=41)	Группа без ТЛТ (n=258)	p*	Группа ТЛТ (n=41)	Группа без ТЛТ (n=258)	p*
СДЛА, мм рт.ст.	69 (58; 81)	57 (45; 73)	<0,001	44 (35; 60)	44 (35; 55)	0,828
Дилатация ПЖ (>30 мм), n (%)	38 (92,7)	182 (70,5)	<0,001	11 (29,7)	33 (16,8)	0,772
Размер ПЖ, мм	35 (34; 39)	33 (30; 37)	<0,001	28 (24; 30)	27 (24; 29)	0,785
Гипокинез ПЖ, n (%)	12 (29,3)	54 (20,9)	0,240	1 (2,7)	7 (3,6)	0,422

*по сравнению с группой ТЛТ
ТЛТ – тромболитическая терапия, ПЖ – правый желудочек, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

через несколько дней группы ТАП и НФГ в этих исследованиях продемонстрировали примерно одинаковое состояние легочного кровотока.

По данным мета-анализа, выполненного S. Chatterjee с соавт., применение ТЛТ в сравнении с антикоагулянтами ассоциировалось со снижением смертности от всех причин (ОШ 0,53; 95%ДИ 0,32-0,88; 2,17% против 3,89%). Однако негативной стороной проведения ТЛТ является закономерное увеличение риска развития массивных (в том числе фатальных) кровотечений (ОШ 2,73; 95%ДИ 1,91-3,91; 9,24% против 3,42%).

Таким образом, ТЛТ оправдывает себя в тех случаях, когда скорость восстановления проходимости легочного сосудистого русла имеет решающее значение для прогноза. Вполне очевидно, что это не метод выбора лечения всех пациентов с ТЭЛА. Если при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST или ишемическом инсульте терапевтическое окно для ТЛТ достаточно узкое (до 12 и 4,5 ч от начала симптоматики,

соответственно), то при ТЭЛА этот промежуток четко не определен. При исследовании биоптатов у пациентов, умерших в течение 48 ч от острого эпизода ТЭЛА, M. Begieneman и соавт. обнаружили массивные инфильтраты воспалительных клеток в миокарде ПЖ. Эта воспалительная реакция может инициировать вторичную гемодинамическую дестабилизацию, которая иногда развивается через 24-48 ч после острой ТЭЛА. Однако в некоторых из этих случаев альтернативным объяснением может быть ранний рецидив ТЭЛА [14], поэтому максимальная польза ТЛТ наблюдается при как можно более раннем начале терапии от момента постановки диагноза.

Вместе с тем нормотензивные пациенты с ТЭЛА также имеют высокий риск ранней смерти и декомпенсации, если поступают с признаками дисфункции ПЖ или повреждения миокарда [15]. Такой сценарий можно ожидать у 5-6% пациентов с промежуточно-высоким риском, которые, согласно рекомендациям, должны получать только антикоагулянтную терапию [16]. Как указывалось выше, проведение ТЛТ способно быстро снизить давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление. Еще в 1993 г. S. Goldhaber с соавт. включили в исследование 101 гемодинамически стабильного пациента с ТЭЛА, половина из которых получила ТАП с последующей гепаринотерапией, другая половина – только НФГ [17]. Авторы продемонстрировали значительное уменьшение конечно-диастолического объема и восстановление сократимости ПЖ, а также улучшение легочной перфузии через 3 ч после инфузии ТАП по сравнению с монотерапией НФГ.

Анализ данных современных регистров показывает, что в реальной клинической практике системная ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА применяется с той же частотой, что и у гемодинамически нестабильных пациентов [18]. В нашем исследовании нормотензивные пациенты, у которых было принято решение о проведении ТЛТ, оказались, с одной стороны моложе, но, с точки зрения лечащего врача, тяжелее пациентов с ТЭЛА, которые не рассматривались кандидатами

Table 5. Influence of clinical factors on the decision to perform thrombolytic therapy

Таблица 5. Влияние клинических факторов на принятие решения о выполнении ТЛТ

Параметр	ОШ (95%ДИ)	p
Возраст моложе 60 лет	0,09 (0,02-0,42)	0,002
Варикозное расширение вен нижних конечностей	0,17 (0,05-0,61)	0,007
Цианоз кожных покровов	2,48 (1,01-6,49)	0,048
Синкопе в дебюте ТЭЛА	2,03 (0,92-4,49)	0,081
Гипотензия при поступлении	3,64 (0,50-26,54)	0,202
Дилатация ПЖ более 3,0 см	1,97 (0,60-6,42)	0,263
Сахарный диабет	0,18 (0,02-1,63)	0,127
Онкология	0,40 (0,08-2,01)	0,264
Гипокинез ПЖ	1,27 (0,54-2,97)	0,578
ХСН III-IV ФК	0,56 (0,21-1,46)	0,235

ТЛТ – тромболитическая терапия, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ПЖ – правый желудочек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс

для ТЛТ. При поступлении они имели более низкое АД и высокую ЧСС, чаще цианоз кожных покровов и синкоп в дебюте заболевания, хроническую сердечную недостаточность III-IV функционального класса по NYHA в анамнезе и повышение уровня тропонина I. В ходе эхокардиографического исследования у них регистрировали более высокие цифры давления в легочной артерии и увеличение ПЖ. Как итог – пациенты группы 1 имели статистически значимо более высокую тяжесть ТЭЛА по шкале PESI – 102,5 против 85,6 баллов в группе 2 ($p=0,003$).

Вследствие того, что наше исследование является одноцентровым ретроспективным и когортным, его сила явно недостаточна, чтобы подтвердить положительное или отрицательное влияние на прогноз ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА. Тем не менее, в эру персонифицированной медицины появляется все больше косвенных доказательств в пользу проведения ТЛТ у ряда гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА. Конечно, ее использование должно быть рассмотрено индивидуально у каждого пациента, а риски и преимущества должны быть тщательно взвешены [19].

Заключение

Есть ли возможность выделить среди нормотензивных пациентов с ТЭЛА тех, кто выигрывает от прове-

дения ТЛТ? Хорошо известно, что повышение уровня тропонина в сочетании с признаками дисфункции ПЖ по эхокардиографии или компьютерной томографии позволяют отнести пациентов с исходно стабильной гемодинамикой к группе риска неблагоприятного исхода. Вместе с тем до настоящего времени не определены критические количественные значения биологических маркеров (тропонина I, натрийуретического пептида и других), эхокардиографических проявлений дисфункции ПЖ и ряда других параметров, которые можно использовать в качестве надежных критериев для принятия решения о проведении реперфузии у нормотензивных пациентов. Также не существует надежных и простых инструментов стратификации риска, основанных на индивидуальных клинических, инструментальных или лабораторных параметрах, позволяющих предсказать риск неблагоприятного исхода у данной категории пациентов. Все это обосновывает насущную необходимости проведения дальнейших исследований.

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. Ucar Y.E. Update on Thrombolytic Therapy in Acute Pulmonary Thromboembolism. *Eurasian J Med.* 2019;51(2):186-90. DOI:10.5152/eurasianjmed.2019.19291.
2. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism Developed in Collaboration With the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.
3. Jiménez D., Lobo J.L., Barrios D., et al. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Intern Emerg Med.* 2016;11(1):11-8. DOI:10.1007/s11739-015-1388-0.
4. Dursunoglu N., Dursunoglu D., Yildiz A.I., et al. Evaluation of cardiac biomarkers and right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *Anatol J Cardiol.* 2016;16:276-82. DOI:10.5152/akd.2014.5828.
5. Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al. for the PEITHO Investigators. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2014;370:1402-11. DOI:10.1056/NEJMoa1302097.
6. Howard L.S. Thrombolysis for PE: less is more? *Thorax* 2018;73(5):412-3. DOI:10.1136/thoraxjnl-2017-211141.
7. Pruszczyk P. Have we found how to identify candidates for thrombolysis among normotensive patients with acute pulmonary embolism? *Eur Respir J.* 2016;47:1054-6. DOI:10.1183/13993003.02007-2015.
8. Yamashita Y., Murata K., Morimoto T. et al. Clinical outcomes of patients with pulmonary embolism versus deep vein thrombosis: From the COMMAND VTE Registry. *Thromb Res.* 2019;184:50-7. DOI:10.1016/j.thromres.2019.10.029.
9. Martin C., Sobolewski K., Bridgeman P., et al. Systemic Thrombolysis for Pulmonary Embolism: A Review. *P.T.* 2016;41(12):770-5.
10. Tibbitt D. A., Davies J.A., Anderson J.A., et al. Comparison by Controlled Clinical Trial of Streptokinase and Heparin in Treatment of Life-threatening Pulmonary Embolism. *British Med J.* 1974;1:343-7. DOI:10.1136/bmj.1.5904.343.
11. Levine M., Hirsh J., Weitz J., et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 1990;98(6):1473-9. DOI:10.1378/chest.98.6.1473.
12. Dalla-Volta S., Palla A., Santolucando A., et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(3):520-6. DOI:10.1016/0735-1097(92)90002-5.
13. Chatterjee S., Chakraborty A., Weinberg I., et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA.* 2014;311(23):2414-21. DOI:10.1001/jama.2014.5990.
14. Begieneman M.P., van de Goot F.R., van der Bilt I.A., et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart.* 2008;94:450-6. DOI:10.1136/hrt.2007.118638.
15. Sanchez O., Trinquart L., Caille V., et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the PREP Study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:168-73. DOI:10.1164/rccm.200906-0970OC.
16. Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370:1402-11. DOI:10.1056/NEJMoa1302097.
17. Goldhaber S.Z., Haire W.D., Feldstein M.L., et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet.* 1993;341(8844):507-11. DOI:10.1016/0140-6736(93)90274-k.
18. Holder T., Sullivan A.E., Truong T., et al. Identification, diagnosis, treatment, and in-hospital outcomes of acute pulmonary embolism: Results from a single integrated health system. *Am Heart J.* 2019;216:136-42. DOI:10.1016/j.ahj.2019.06.016.
19. Keller K., Hobohm L., Ebner M., et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J.* 2020;41(4):522-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehz236.

About the Authors:

Natalya A. Cherepanova – MD, Post-Graduate Student, Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University; Cardiologist, Samara Regional Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov

Irina S. Mullova – MD, Post-Graduate Student, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University; Cardiologist, Samara Regional Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov

Anton R. Kiselev – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Promotion of New Cardiological Information Technologies, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Tatiana V. Pavlova – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University

Sergey M. Khokhlunov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University

Dmitry V. Duplyakov – MD, PhD, Professor, Director, Research Institute of Cardiology, Samara State Medical University; Medical Director, Samara Regional Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov

Сведения об авторах:

Черепанова Наталья Александровна – аспирант, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Самарский государственный медицинский университет; врач-кардиолог, Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова

Муллова Ирина Сергеевна – аспирант, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Самарский государственный медицинский университет; врач-кардиолог, Самарский областной клинический кардиологический диспансер

Киселев Антон Робертович – д.м.н., в.н.с., отдел продвижения новых кардиологических информационных технологий, НИИ кардиологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

Павлова Татьяна Валентиновна – д.м.н., профессор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Самарский государственный медицинский университет

Хохлунов Сергей Михайлович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Самарский государственный медицинский университет

Дупляков Дмитрий Викторович – д.м.н., профессор, директор НИИ кардиологии, Самарский государственный медицинский университет; зам. главного врача по медицинской части, Самарский областной клинический кардиологический диспансер

Актуальные вопросы оценки и коррекции риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях

Алексей Николаевич Сумин*

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

Во всем мире ежегодно проводится более 200 миллионов некардиальных операций, это число постоянно возрастает, а ведущей причиной смертности при таких операциях являются кардиальные осложнения. Так, в многоцентровом исследовании, проведенном в 27 странах, кардиоваскулярные осложнения присутствовали в 68% случаев развития летального исхода в послеоперационном периоде. Регистры последних лет показали, что число таких осложнений сохраняется высоким, например, при динамической оценке тропонинов периоперационное повреждение миокарда выявлялось в 13-18% случаев. В настоящем обзоре проведен критический анализ пошагового алгоритма оценки кардиального риска некардиальных операций в свете появления новых публикаций по данной тематике. В обзоре рассмотрены новые данные по шкалам оценки риска, оценки функционального состояния, использования в предоперационном периоде неинвазивных тестов, биомаркеров, роли превентивной реваскуляризации миокарда, медикаментозной терапии. Отдельно рассмотрены вопросы некардиальных операций после чрескожного коронарного вмешательства, периоперационного повреждения миокарда. В обзоре подчеркиваются трудности в получении доказательной базы, проведении рандомизированных клинических исследований в этом разделе медицины, которые в большинстве случаев не позволяют получить однозначных выводов, и приводят к разночтениям и неясностям в рекомендациях различных групп экспертов. Настоящий обзор поможет практическим врачам ориентироваться в данном вопросе, а также формировать оптимальную диагностическую и лечебную стратегию перед выполнением некардиальных операций.

Ключевые слова: кардиальные осложнения, оценка риска, некардиальные операции.

Для цитирования: Сумин А.Н. Актуальные вопросы оценки и коррекции риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):749-758. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-08

Actual Issues of the Cardiac Complications Risk Assessment and Correction in Non-Cardiac Surgery

Alexei N. Sumin*

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Sosnovy Bulvar 6, Kemerovo, 650002 Russia

Worldwide, more than 200 million non-cardiac surgeries are performed annually, and this number is constantly increasing; cardiac complications are the leading cause of death in such surgeries. So, in a multicenter study conducted in 27 countries, cardiovascular complications were present in 68% of cases of death in the postoperative period. Registers of recent years have shown that the number of such complications remains high, for example, with a dynamic assessment of troponins, perioperative myocardial damage was detected in 13-18% of cases. This review provides a critical analysis of the step-by-step algorithm for assessing cardiac risk of non-cardiac operations considering the emergence of new publications on this topic. The review discusses new data on risk assessment scales, functional state assessment, the use of non-invasive tests, biomarkers, the role of preventive myocardial revascularization in the preoperative period, and drug therapy. The issues of non-cardiac operations after percutaneous coronary intervention, perioperative myocardial damage are considered separately. The review emphasizes the difficulties in obtaining evidence, conducting randomized clinical trials in this section of medicine, which do not allow obtaining unambiguous conclusions in most cases and lead to inconsistencies and ambiguities in the recommendations of various expert groups. This review will help practitioners navigate this issue and help to use the optimal diagnostic and treatment strategy before performing non-cardiac surgery.

Keywords: cardiac complications, risk assessment, non-cardiac surgery.

For citation: Sumin A.N. Actual Issues of the Cardiac Complications Risk Assessment and Correction in Non-Cardiac Surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):749-758. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-08

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

Введение

Во всем мире ежегодно проводится более 200 млн некардиальных операций, и это число постоянно возрастает. Такие операции зачастую сопровождаются нарушениями гемодинамики, гиперкоагуляцией, воспалением, симпатической активацией и кровотечением, что создает предрасположенность к развитию ишемических повреждений миокарда [1]. Недавно опубли-

ликованы результаты анализа 30-дневных летальных исходов в когорте исследования VISION [2]. В этом исследовании среди причин летальных исходов в 361 случае были кровотечения, в 314 – периоперационное повреждение миокарда, и у 215 больных – сепсис. Может сложиться впечатление, что актуальность проблемы периоперационных кардиальных осложнений снижается, как и их вклад в периоперационную летальность. Однако когорта пациентов исследования VISION достаточно специфическая, основной задачей было отследить частоту развития периоперационного

Received/Поступила: 15.11.2019

Accepted/Принята в печать: 04.12.2019

повреждения миокарда, поэтому в него включали далеко не всех пациентов, оперированных в том или ином центре. Более показательными в этом плане являются регистровые исследования со сплошным включением пациентов, так, в многоцентровом исследовании, проведенном в 27 странах, кардиоваскулярные осложнения присутствовали в 68% случаев развития летального исхода в послеоперационном периоде [3].

Данные национального регистра США показали, что периоперационный инфаркт миокарда встречается у 0,9% больных, которым проводят большие некардиальные операции, и строго связан с риском летального исхода после операции [4]. За период с 2005 по 2013 гг. в США снизилась частота развития периоперационных инфарктов миокарда на 100000 операций – с 898 до 729 в 2013 г. ($p < 0,0001$), преимущественно – за счет снижения числа инфарктов миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) – с 261 до 116 на 100000 операций ($p < 0,001$). Такое снижение могло быть по причине лучшей стратификации риска перед операцией, улучшенной медикаментозной и интервенционной стратегией лечения ишемической болезни сердца (ИБС), а также за счет проведения реваскуляризации миокарда у больных высокого риска перед операцией. Кроме того, возможно, сыграло роль понимание опасности тромбоза стента после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и, как следствие, задержка с проведением некардиальной операции после стентирования коронарных артерий [4]. Следует отметить, что данное снижение летальности достигнуто на фоне повышения встречаемости кардиоваскулярных факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний среди оперированных больных за период с 2008 по 2013 гг. [5]. Наличие 2 и более факторов риска было у 40,5% больных в 2008-2009 гг. и у 48,2% – в 2012-2013 гг. За этот период также возросло число больных ИБС (с 17,2% до 18,2%), периферическим атеросклерозом (с 6,3% до 7,4%) и с инсультом в анамнезе (с 3,5% до 4,7%). Также выросло число пациентов с баллами по шкале RCRI ≥ 3 с 6,6% до 7,7% [5]. В то же время снижение числа летальных исходов и инфарктов миокарда (ИМ) в периоперационном периоде сопровождалось повышением числа инсультов [отношение рисков (ОР) 1,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,73-1,86] [6]. Кроме того, было показано, что частота инфарктов миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) не снизилась за анализируемый промежуток времени, и встал вопрос о необходимости более тщательной диагностики ИМбпST в периоперационном периоде [4]. Можно заключить, что необходимость выявления больных с риском кардиоваскулярных осложнений перед некардиальными операциями по-прежнему остается актуальной.

Пошаговый алгоритм оценки кардиального риска некардиальных операций

Несмотря на некоторые разночтения в европейских и американских рекомендациях [7-9], в них сохраняется пошаговый алгоритм, направленный на выявление возможного поражения коронарных артерий (или оценку значимости имеющейся патологии), и включающий несколько этапов: оценка риска операции, оценка клинического риска со стороны пациента, оценка функционального состояния пациента, проведение неинвазивных тестов, дальнейшее инвазивное обследование. Рассмотрим публикации последних лет, рассматривающих эти этапы пошагового алгоритма.

Шкалы оценки риска

В последние годы наиболее активно продолжается изучение практического использования двух калькуляторов оценки риска – RCRI и ACSNSQIP. Преимуществами первого считается наличие большой доказательной базы, а также использование во многих исследованиях по оценке предоперационного риска с применением кардиопульмональных тестов, МСКТ-ангиографии коронарных артерий (КА) и т.п. Недостатки – данная шкала переоценивает риск при амбулаторной хирургии и недооценивает риск осложнений при сосудистых операциях (а также у больных с субклиническими стадиями ИБС) [10]. Калькулятор американской коллегии хирургов [7] ACSNSQIP разработан относительно недавно (в 2013 г.), его недостатком считается недостаточная внешняя валидность (разработан на основе национальной базы данных США) и невысокая чувствительность по отношению к ряду периоперационных осложнений, трудности использования при сочетанных вмешательствах [10]. Также отмечается известный субъективизм при оценке физического статуса по шкале ASA в данном калькуляторе, что может влиять на рассчитанный риск операции [11,12]. Тем не менее, включение его в рекомендации американских экспертов по оценке риска кардиальных осложнений [7] обусловило появление публикаций об его использовании при отдельных нозологиях. При сопоставлении данных шкал в предсказании риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiac events, MACE) при некардиальных операциях чувствительность обеих шкал оказалась невысокой (41,7% для ACSNSQIP и 33,3% – для RCRI), при достаточно высокой специфичности (96,4% и 95,6%, соответственно) [13]. Причиной таких результатов является то, что данные шкалы ориентированы на выявленные у пациента заболевания и не учитывают субклинические поражения. Хотя высказывается мнение, что индекс RCRI и калькулятор NSQIP взаимодополняют друг друга в различных областях [8], на самом деле их использование подразумевает разные алго-

ритмы предоперационной оценки риска, в котором обычно учитывают 2 фактора – риск самой внесердечной операции и риск, связанный с состоянием пациента. Здесь существуют два подхода [9]: в европейских рекомендациях эти риски учитывают отдельно, существует градация операций по степени риска (низкий, средний и высокий), клинический риск предлагается учитывать по шкалам либо RCRI, либо NSQIP [8]. В американских рекомендациях предлагается учитывать объединенный риск (операция+клиническое состояние), который рассчитывают по калькулятору ACS NSQIP, и выделять только две категории риска – низкий (<1%) и повышенный (>1%) [7]. В пользу последнего подхода эксперты высказывают следующие соображения: зачастую отнесение операции к категории того или иного риска затруднено, кроме того, тактика обследования при операциях среднего и высокого риска не отличается [7]. Собственно, поэтому в оценке риска нельзя опираться только на шкалы, полученные с их помощью данные должны рассматриваться в общем контексте диагностического процесса, и могут учитываться врачом только наряду с другими методами оценки риска (функциональный статус, биомаркеры, неинвазивные тесты) [8].

Оценка функционального состояния

Оценка функционального статуса является неотъемлемым этапом европейских и американских рекомендаций по оценке риска. Различия есть в интерпретации результатов такой оценки (в рекомендациях ACC/ANA выделяется не только хорошее, но и отличное функциональное состояние) [9], при этом, хотя и признается, что нагрузочные тесты предпочтительнее, но считается возможным приблизительная оценка функционального статуса по уровню физической активности пациента [7,8]. Исследование METS, тем не менее, показало, что при сопоставлении с результатами кардиопульмонального теста субъективная оценка выявляла больных с максимальным потреблением кислорода менее 14 мл/кг/мин с чувствительностью 19,2%. Неудивительно, что субъективная оценка не позволяла предсказать развитие кардиальных осложнений и летальных исходов после операции, в отличие от более объективных методов оценки. Так, низкие баллы по опроснику Duke Activity Status Index (DASI) предсказывали 30-дневную смертность или инфаркт миокарда, повышенная концентрация NTpro-BNP – 30-дневную смерть и повреждение миокарда, а снижение максимального потребления кислорода – периоперационные осложнения [14]. По-видимому, такие результаты заставили канадских экспертов в своих рекомендациях отказаться от оценки функционального состояния каким-либо способом, и ограничиваться только определением уровня NTpro-BNP [15], хотя исследований

по валидации данного подхода пока не появилось. Также в отдельный этап диагностического алгоритма не выделяется оценка функционального статуса пациентов в бразильских рекомендациях, в них его снижение предлагается учитывать при решении вопроса о проведении неинвазивных тестов при операциях промежуточного риска [16]. Совсем другой подход реализован в Великобритании – в большинстве клиник перед операциями проводятся кардиопульмональные нагрузочные тесты с объективизацией функционального состояния [17]. Интересна также работа M.A. Shulman и соавт. [18], в которой приведены результаты анализа субисследования METS по возможностям использования теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) в оценке больных перед некардиальными операциями. Результаты ТШХ слабо коррелировали с данными кардиопульмонального теста, однако низкие значения пройденной дистанции при ТШХ были ассоциированы с большей 30-дневной и годичной смертностью. Также результаты ТШХ обладали равной предсказательной ценностью с кардиопульмональным нагрузочным тестом относительно 12-месячного выживания после операции без инвалидности, немного уступая данным по шкале DASI [18]. Прогностическая способность данного теста нуждается в дальнейших исследованиях, но пока он выглядит вполне разумной альтернативой кардиопульмональным тестам в оценке функционального состояния пациентов.

Неинвазивные тесты в оценке риска

В текущем году опубликован мета-анализ, в котором предпринята попытка оценить роль дооперационных стресс-тестов при некардиальных операциях [19]. Различия в риске 30-дневной смертности не были существенными при сравнении больных с проведением стресс-тестов, и без них (OR 0,79; 95%ДИ 0,35-1,80), однако эти данные были получены при включении результатов только 6 рандомизированных исследований (из 79 проанализированных), и вызывают сомнения. Дело в том, что наибольший вклад в пользу непроведения стресс-тестов (по числу включенных пациентов) внесло исследование DECREASEII [20], относительно которого имеется заключение этического комитета о существенных нарушениях при его проведении (ситуация с исследованиями DECREASE подробно обсуждалась ранее [21]). В ряде последующих мета-анализов исследования этой группы авторов или просто не включали в анализ, или анализировали данные как с включением, так и без включения результатов этих исследований [22]. Более корректно было бы поступить так же и в данном случае, вполне возможно, что без учета этой работы стратегия предоперационного обследования со стресс-тестами показала бы положительное влияние на 30-дневный прогноз после опера-

ций. При анализе остальных исследований (когортных нерандомизированных) из-за большой гетерогенности результатов вывод авторов неутешителен – имеющихся данных недостаточно, чтобы сделать окончательное заключение о том, приводит ли стресс-тестирование к снижению периоперационной смертности [19]. Например, в одноцентровом ретроспективном исследовании при добавлении неинвазивных стресс-тестов к оценке риска с помощью шкалы RCRI и функционального статуса отмечено только незначительное увеличение предсказательного значения развития периоперационных MACE и 1-годовой смертности [23]. С другой стороны, результаты неинвазивных тестов при выявлении ишемии миокарда послужили основанием для проведения инвазивной коронарной ангиографии (КАГ) и проведения реваскуляризации миокарда (стентирование КА, баллонная ангиопластика), что вполне могло снизить частоту периоперационных осложнений и улучшить годовой прогноз [23]. Также в исследовании J.A. Valle и соавт. [24] среди пациентов в госпиталях ветеранов, подвергающихся некардиальным операциям, отмечена существенная вариабельность проведения стресс-тестов в клиниках. При этом в клиниках с более частым проведением стресс-тестов не отмечено снижения числа послеоперационных кардиоваскулярных осложнений. Однако данный анализ имеет существенные ограничения: во-первых, в исследование были включены только пациенты после проведенной реваскуляризации миокарда (ЧКВ), во-вторых, нет данных о виде проведенных стресс-тестов, частоте позитивных тестов и их корреляции с результатами некардиальных операций, в-третьих, нет также сведений о возможных изменениях тактики лечения по результатам проведения стресс-тестов. Все эти ограничения заставляют с осторожностью относиться к возможности применить эти результаты ко всей когорте больных перед некардиальными операциями.

Действительно, влияние контингента обследованных больных хорошо демонстрирует исследование D.N. Wijeyundera и соавт. [25] для популяционной когорты больных, оценивших влияние неинвазивных тестов на смертность в течение года после некардиальных операций. Проведение стресс-тестов позволило снизить годовую смертность в целом по группе (ОР 0,92; 95%ДИ 0,86-0,99; $p=0,03$). При анализе по подгруппам в зависимости от исходного RCRI индекса оказалось, что тестирование повышало риск смерти у больных с низким риском (RCRI 0; ОР 1,35), и снижало при промежуточном (RCRI 1-2; ОР 0,92) и высоком риске кардиальных осложнений (RCRI 3-6 баллов; ОР 0,80) [25].

По-видимому, не стоит у больных без явной кардиальной патологии и явлений системного атеросклероза (операции на аорте и артериальных сосудистых

бассейнах) стремиться проводить полноценную диагностику обструктивных поражений коронарных артерий, достаточно провести кардиопульмональные тесты и объективизировать возможность выполнения больными установленного порога нагрузки. Такой подход широко применяется в Великобритании, где разработаны подробные рекомендации [26], и постоянно возрастает число клиник, использующих такой метод предоперационной оценки (до 106 в 2017 г.). Интересно, что в большинстве своем такой тест проводят не кардиологи (только 2%), а анестезиологи (61%), наиболее часто – при патологии нижней (в 89,5% случаев) и верхней (77,9%) части желудочно-кишечного тракта, а также при сосудистых операциях (68,6%) [17].

Другой возможностью неинвазивной оценки пациентов является проведение МСКТ-ангиографии КА. Мета-анализ 11 исследований показал, что риск периоперационных кардиоваскулярных событий (кардиальная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность или гемодинамически значимая желудочковая аритмия или полная атриовентрикулярная блокада) возрастал при нарастании тяжести и распространенности поражения коронарных артерий. При отсутствии поражения при ангиографии КА с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) события развились в 2,0% случаев, при необструктивных поражениях – в 4,1%; при однососудистом обструктивном поражении – в 7,1%; при многососудистом – в 23,1% ($p<0,001$). Также возрастание кальциевого индекса было ассоциировано с повышением частоты периоперационных MACE (при кальциевом индексе ≥ 100 ОР составило 5,1; при ≥ 1000 – ОР 10,4; в обоих случаях $p<0,01$) [27]. В исследовании VISIONCT-study отмечено существенное завышение риска по данным предоперационной МСКТ-ангиографии КА [28]. Это потенциально может приводить либо к отказу от некардиальной операции, либо к необоснованному дообследованию пациента (например, проведение инвазивной коронароангиографии). Однако такие результаты могут объясняться включением в исследование пациентов с исходно низким клиническим риском операций (в когорте обследованных $>75\%$ больных имели значения $RCRI \leq 1$). По-видимому, проведение МСКТ-ангиографии КА имеет смысл только у больных с промежуточным и высоким риском по шкале RCRI, как предлагают авторы мета-анализа [27]. Кроме того, как показало суб-исследование VISION-CTA, проведение не только МСКТ-ангиографии, но и стресс-теста со сцинтиграфией миокарда позволило достичь улучшения прогнозирования периоперационных MACE: чувствительность составила 100%, специфичность – 72,7%, положительное предсказательное значение – 50,0%, а отрицательное предсказательное значение – 100% [29].

Дальнейшее использование в практике результатов данного мета-анализа пока остается неясным. Прежде всего, остается непонятным, как действовать в случае выявления множественных обструктивных поражений коронарных артерий. В рекомендациях приводятся ссылки на рандомизированные исследования, которые показали отсутствие влияния превентивной реваскуляризации миокарда на риск периоперационных кардиальных осложнений [8], хотя эти исследования имеют существенные ограничения, заставляющие сомневаться в возможности опираться на них в практической работе [9]. В то же время последующие исследования (как рандомизированные, так и ретроспективные когортные) убедительно показывают полезность превентивной реваскуляризации при некардиальных операциях [30,31], что согласуется и с клиническим опытом ведения данных пациентов. С другой стороны, существуют данные о благоприятном эффекте назначения медикаментозной терапии в несколько других когортах пациентов. Например, можно привести пример назначения дабигатрана у больных с периоперационным повреждением миокарда [32], или статинов и аспирина у больных стабильной ИБС на основании данных МСКТ-ангиографии КА [33]. Однако какая тактика окажется наиболее эффективной у данной категории больных – этот вопрос требует дальнейших исследований.

Биомаркеры в оценке риска

В последние годы накапливаются данные о прогностическом значении предсердного натрийуретического пептида при некардиальных операциях. Еще в 2014 г. в мета-анализе определено, что определение BNP/NTproBNP до и непосредственно после операции позволяет существенно улучшить базовую модель оценки риска операции как в течение 30 дней, так и ≥ 180 дней [34]. В недавно опубликованном мета-анализе показано, что повышенный уровень BNP повышает риск развития MACE при операциях в 4,5 раза; повышенный уровень NT-proBNP – в 3,48 раза ($p < 0,001$ в обоих случаях) [35]. Измерение BNP/NTproBNP может предоставить дополнительную прогностическую информацию о стратификации риска у пациентов перед некардиальными операциями, однако остается неясным, как наиболее целесообразно использовать (у какой категории пациентов, вместе со шкалами оценки риска или отдельно, а главное – что делать с полученной информацией). Например, в канадских рекомендациях предлагается у такой категории более тщательное периоперационное мониторирование, отслеживание уровня тропонина в течение 72 ч после операции и ведение пациента мультидисциплинарной бригадой (с включением кардиолога) после операции [15]. Тем не менее, не совсем понятно,

почему такой мультидисциплинарный подход нельзя применить и до операции.

Превентивная реваскуляризация миокарда

Хотя данный вопрос стоит в конце цепочки оценки и коррекции риска, на самом деле от ответа на вопрос – показана ли реваскуляризация миокарда перед некардиальными операциями, зависит весь алгоритм предоперационной оценки. Если признавать, что она неэффективна (независимо от степени тяжести поражения коронарного русла), то и нет необходимости проводить обследование на выявление скрытой ишемии миокарда. Наиболее последовательными в этом плане оказались канадские кардиологи – в предложенном им алгоритме нет даже оценки функционального статуса, а проведение неинвазивных тестов, коронароангиографии и превентивной реваскуляризации миокарда они считают ненужными, при этом даже у больных с наличием ИБС вполне можно обойтись изучением NTproBNP [15]. Наверно это совпадение, но зато они очень активно изучают проблему периоперационного повреждения миокарда, например, в исследовании MANAGE [32,36,37]. Другие эксперты не так категоричны, в европейских рекомендациях предложено при решении вопроса о проведении КАГ и реваскуляризации исходить из соответствующих рекомендаций для стабильных пациентов [8]. Если рассматривать доказательную базу, то она крайне ограничена, что и позволяет экспертам ее трактовать по-разному. Всего можно опираться на 2 рандомизированных клинических исследования по оценке данного вопроса, причем, оба они проведены у больных с поражением периферических артериальных бассейнов и аорты [38,39]. В первом из них, проведенном более 15 лет назад, не было продемонстрировано благоприятного эффекта от превентивной реваскуляризации, однако данная работа имела ограничения (включение больных низкого риска, исключение пациентов с поражением ствола левой КА) [38], кроме того, методы реваскуляризации миокарда и периоперационного ведения таких больных с тех пор заметно улучшились. Относительно недавно были опубликованы результаты исследования G. Illuminati и соавт., в котором показано благоприятное влияние превентивной реваскуляризации миокарда на 5-летние результаты после каротидной эндартерэктомии [39]. Если рассматривать ретроспективные и когортные исследования, то в таком случае больше данных за предоперационное проведение реваскуляризации миокарда. Можно вспомнить отечественные исследования у сосудистых больных – стратегия лечения с превентивной реваскуляризацией миокарда в работах нашей группы эффективно снижала число периоперационных инфарктов миокарда и ле-

тальных исходов [30]. В недавнем исследовании Б.Г. Алеяна и соавт. [31] было показано, что у оперированных в их клинике больных с поражением аорты и периферических артерий почти в 80% случаев выявляли поражения как минимум одной КА более 50%, при этом две трети из них были клинически асимптомны по кардиальным жалобам. Соответственно, в 57% случаев проведена реваскуляризация миокарда, как правило, чрескожное коронарное вмешательство (50,3%), реже – коронарное шунтирование (6,7%). Как следствие, ИМ на госпитальном этапе не был выявлен ни у одного из пациентов [31]. Понятно, что данное исследование имеет ограничения (нет контрольной группы, ретроспективное), но тем не менее, оно неплохо характеризует когорту пациентов, оперирующихся в российских клиниках, и заставляет задуматься – возможно ли отказываться от предоперационного обследования и реваскуляризации миокарда у данной категории больных? Похоже, такое обследование необходимо, прежде всего для сосудистых пациентов, а также у больных с наличием установленного диагноза ИБС. Остальные же категории пациентов следует обследовать по предложенному выше этапному алгоритму.

Медикаментозное лечение в оценке риска

Для профилактики периоперационных кардиальных осложнений наиболее интенсивно изучалось назначение перед операциями следующих групп препаратов: бета-адреноблокаторы, статины и аспирин.

Во многих проспективных наблюдательных исследованиях сообщалось о защитном эффекте терапии статинами у пациентов, перенесших некардиальные операции. Однако в рандомизированных клинических исследованиях по использованию статинов при некардиальных операциях получены противоречивые результаты [40,41]. В одном из них (LOAD) не удалось показать влияния назначения аторвастатина по сравнению с плацебо на риск снижения общей смертности (4,3% против 4,1%), нефатального инфаркта миокарда (3,4% против 4,4%), инсульта (0,9% против 0%) и миокардиального повреждения миокарда (13,2% против 16,5%) после некардиальной операции [41]. В другом же назначение 20 мг розувастатина у больных ИБС непосредственно перед экстренной некардиальной операцией позволило снизить по сравнению с плацебо число периоперационных инфарктов миокарда (3,6% и 8,0%; $p=0,029$) и число кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений в течение 6 мес после операции (4,4% и 9,5%; $p=0,019$) [40]. Мета-анализ исследований с применением статинов при некардиальных операциях продемонстрировал снижение числа периоперационных инфарктов миокарда

(ОР 0,44; 95%ДИ 0,30-0,64; $p<0,0001$), но не выявил влияния на частоту инсультов и летальных исходов [42]. В мета-анализе 46 исследований по применению статинов при некардиальных сосудистых операциях отмечено в группе статинов по сравнению с пациентами без статинов при долговременном наблюдении улучшали общую выживаемость пациентов, снижали частоту кардиоваскулярных осложнений [43]. По результатам исследования VISION при периоперационном приеме статинов снижался риск развития первичной конечной точки (смерть от всех причин, повреждение миокарда при некардиальных операциях [ПМНО] или инсульт) в течение 30 дней (ОР 0,83; 95%ДИ 0,73-0,95). Также статины отдельно снижали риск кардиоваскулярной смерти, смерти от всех причин и ПМНО, но не развития ИМ и инсульта [44].

В целом сохраняется мнение экспертов о необходимости назначения терапии статинами перед некардиальными операциями, прежде всего, у пациентов с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием. Тем не менее, для начала терапии статинами у пациентов перед некардиальной операцией, не получавших статины, необходимы дополнительные рандомизированные контролируемые исследования [45].

Рандомизированные клинические исследования приводят противоречивые результаты о способности бета-адреноблокаторов влиять на периоперационные кардиоваскулярные осложнения и смертность, данный вопрос представлен в двух недавних обзорах [46,47]. В систематический обзор (Cohrane) 2019 г. было включено 83 рандомизированных клинических исследования и почти 15000 пациентов, влияние бета-адреноблокаторов на общую смертность в течение 30 дней после операции было неопределенным, и риск смерти был несколько выше в группе бета-адреноблокаторов по сравнению с контролем (ОР 1,17; 95%ДИ 0,89-1,54). Бета-адреноблокаторы определенно снижали риск развития ИМ (ОР 0,72; 95%ДИ 0,60-0,87) и фибрилляции/трепетания предсердий (ОР 0,41; 95%ДИ 0,21-0,79), но не влияли на возникновение цереброваскулярных осложнений (ОР 1,65; 95%ДИ 0,97-2,81) или желудочковых аритмий (ОР 0,72; 95%ДИ 0,35-1,47). В то же время бета-адреноблокаторы повышали частоту развития эпизодов брадикардии (ОР 2,49; 95%ДИ 1,74-3,56) и гипотонии (ОР 1,40; 95%ДИ 1,29-1,51) [47]. В критическом обзоре подчеркивалось, что влияние бета-блокаторов на смертность зависело, в том числе, от клинического риска – оно было неблагоприятным при низком риске (RCRI 0-1 балла) и благоприятным при более высоком (RCRI 2 и более баллов). Также имели значение и отдельные факторы клинического риска – при наличии ХСН бета-адреноблокаторы снижали периоперацион-

ную смертность, у больных ИБС и сахарным диабетом – повышали [46]. Можно согласиться с мнением экспертов, что имеющиеся данные оставляют в силе прежние рекомендации – периоперационное использование бета-адреноблокаторов ограничивается, прежде всего, продолжением уже получаемой терапии (из-за риска их отмены), а вновь назначать препараты этой группы можно только у больных высокого клинического риска [46,47] (хотя, по-видимому, у больных высокого риска следует рассматривать и дообследование для выявления показаний для возможной превентивной реваскуляризации).

По поводу аспирина – по-прежнему признается, что его назначение перед некардиальной операцией не показано, поскольку по данным исследования POISE-2 [48] его назначение не влияет на частоту периоперационных инфарктов и смертей, но повышает риск кровотечений [15,16]. В случае получения больным аспирина до операции рекомендуется продолжение его приема, при этом требуется оценить риск его отмены и риск развития периоперационных кровотечений [49].

Некардиальные операции после чрескожного коронарного вмешательства

Тенденцией последних лет становится более частое проведение некардиальных операций у больных после стентирования КА. В рекомендациях ЕОК 2017 г. были изменены рекомендуемые сроки выполнения таких операций – проведение некардиальной операции с отменой двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) возможно через 1 мес после планового ЧКВ независимо от типа используемого стента при условии продолжения терапии аспирином (класс IIaB). Если же ЧКВ проведено в рамках острого коронарного синдрома, то рекомендуется задержка проведения плановой некардиальной операции до 6 мес (IIbC) [49].

Недавно опубликованное исследование N.R. Smilowitz и соавт. [50] подтвердило правомерность данного подхода. Среди 221379 подвергнутых ЧКВ в 3,5% случаях проведена некардиальная операция в период до 6 мес после ЧКВ, 41% из этих госпитализаций были плановыми. Периоперационный ИМ развился у 4,7% больных, в 21% случаев периоперационный ИМ был фатальным, кровотечения отмечены у 32,0% больных, общая смертность составила 4,4%. Проведение операции в срок до 1 мес после ЧКВ сопровождалось наибольшим риском развития смерти или ИМ (11,4%). Риск этих исходов в более поздние сроки был меньше – через 1-3 мес ОР оставило 0,64 (95%ДИ 0,46-0,88), а через 3-6 мес – 0,72 (95%ДИ 0,53-0,99) [50]. При проведении некардиальных операций после имплантации стентов с лекарственным покрытием 2-й генерации получены схожие результаты

– общее число MACE составило 5,3%, в первые 90 дней после ЧКВ – 17,1%, через 91-180 дней – 10%, через 181-365 дней – 0% и через год и более – 3,1% [51]. При этом кардиальные осложнения в сроки до 90 дней после ЧКВ развивались, даже несмотря на продолжение ДАТТ в периоперационный период.

Сроки прекращения ДАТТ перед некардиальной операцией составляют 3 дня для тикагрелора, 5 дней для клопидогрела и 7 дней для прасугрела [49]. В случае необходимости проведения операции в условиях высокого риска осложнений (менее 1 мес после ЧКВ, менее 6 мес после острого коронарного синдрома) возможно внутривенное введение антитромбоцитарных препаратов в качестве терапии «моста» (IIbC). Тем не менее, даже такая терапия не позволяет полностью минимизировать риски – по данным B.B. Dargham и соавт. [52] – в 2,2% случаев развился тромбоз стента, в 6,67% – ИМ, в 11,11% – клинически значимое кровотечение. В систематическом обзоре [53] также не удалось выявить положительное влияние стратегии с терапией «моста» на частоту кардиальных осложнений при некардиальных операциях.

Кроме того, следует учитывать еще фактор риска при некардиальных операциях – при предшествующей ЧКВ с неполной реваскуляризацией миокарда (по сравнению с полной реваскуляризацией) риск MACE возрастает на 19%, периоперационного ИМ – на 37%, особенно, после выполнения операции в период до 6 мес после ЧКВ (на 84%) [54].

Периоперационное повреждение миокарда при некардиальных операциях

Термин ПМНО [37] включает как периоперационный ИМ, так и ишемическое повреждение миокарда без критериев инфаркта миокарда [55], то есть, изолированное повышение уровня тропонинов. При динамической оценке тропонинов при некардиальных операциях повреждения миокарда выявляют в 13-18% в течение 30 дней после вмешательства [36,56], и только 22-29% этих больных соответствуют 4-му определению инфаркта миокарда [55]. Известно, что 65% периоперационных инфарктов возникают без симптомов, но они имеют схожий риск 30-дневной смертности, как и больные с клиническими проявлениями ИМ (ОР 4,00 и 4,76, соответственно) [57]. Кроме того, повреждение миокарда после некардиальной операции даже при отсутствии критериев ИМ по последнему определению также имеет неблагоприятное прогностическое значение (ОР 3,20; 95%ДИ 2,37-4,32) [36]. Также ПМНО ассоциировано с повышением риска повторного повреждения/ИМ, застойной сердечной недостаточности и серьезных нарушений ритма в период от 1 до 18 мес после операции [36].

В лечении больных при развитии ПМНО можно предположить эффективность аспирина и статинов. Так, в исследовании POISE среди больных с периперационным ИМ мультивариантный анализ показал снижение риска смерти в течение 30 дней у больных, получавших аспирин (ОР 0,54; 95%ДИ 0,24-0,99) и статины (ОР 0,26; 95%ДИ 0,13-0,54) [56]. Также при сочетании артериальной гипертензии с тахикардией предлагается назначать бета-адреноблокаторы, а при артериальной гипертензии без тахикардии – ингибиторы АПФ [37].

В настоящее время проведено только одно рандомизированное исследование по лечению больных ПМНО – MANAGE [32]. В нем было показано, что назначение дабигатрана по сравнению с плацебо позволило снизить частоту развития первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт, периферический артериальный тромбоз, ампутации и симптомные венозные тромбозы) при наблюдении в течение 2-х лет (ОР 0,72; 95%ДИ 0,55-0,93; $p=0,0115$) [32].

Выполнение КАГ у больных с развитием ИМ после некардиальной операции сопровождалось существенным снижением госпитальной летальности по сравнению с медикаментозной терапией (8,9% против 18,1%; ОР 0,44; 95%ДИ 0,41-0,47) [4]. Тем не менее, в недавнем обзоре [37] высказаны определенные сомнения в этих результатах, причиной были следующие соображения: стратегия с использованием КАГ ассоциирована с более высоким риском кровотечений по сравнению с медикаментозной терапией (8,1% против 5,3%; $p<0,001$), а кровотечения у больных с ЧКВ при развитии периперационного ИМ ассоциированы с повышенным риском летального исхода (ОР 2,31) [58]; и только 37% больных после КАГ проводят реваскуляризацию миокарда [4]. Возможно, причиной этого является то, что тромбоз коронарной артерии выявлен только в 13% случаев при периперационных ИМбпST [59] и, по оценкам, примерно в 25-30% всех периперационных повреждениях миокарда [37]. Однако и без тромбоза морфологическим субстратом в коронарных артериях в таких случаях являются стенозирующие бляшки [59], и частота проведения КАГ в больших обсервационных исследованиях (8% при ПМНО, 21% при периперационном ИМ [4,56]) является явно недостаточной. Можно согласиться с мнением, что необходимы дополнительные рандомизированные исследования по эффективности инвазивной стратегии у данной категории больных, но, наверное, не следует поддерживать точку зрения, что выполнение КАГ при ПМНО следует ограничить случаями развития повторных эпизодов коронарной нестабильности [37].

Поскольку большое число случаев ПМНО протекает бессимптомно и выявляется только при динамическом

исследовании тропонинов после операции, возникает закономерный вопрос – какой категории больных требуется такое обследование, и насколько это целесообразно? В зарубежных исследованиях предлагается проводить его всем больным старше 65 лет (в российских условиях, видимо, эту возрастную планку следует снижать, но насколько?), а также при повышенном риске кардиальных осложнений. К такому риску относят наличие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, повышение уровня BNP/NTproBNP [15,37,60]. Экономическая эффективность данного скрининга представляется весьма высокой – по оценкам канадских экспертов для выявления одного случая ПМНО требуется в 10 раз меньше затрат, чем для выявления одного случая онкозаболевания при скрининге на выявление рака молочной железы или шейки матки [37].

Трудности в получении доказательной базы

Следует подчеркнуть, что выработка рекомендаций по оценке кардиального риска некардиальных операций связана с объективными трудностями:

1. Частота таких осложнений в каждом конкретном центре относительно невелика, и зачастую в клинике трудно сформировать свои подходы к оценке риска.

2. Проведение многоцентровых исследований затруднено вследствие возможных различных диагностических и тактических подходов в разных клиниках.

3. Также часто решение по тактике лечения больных принимается в рамках мультидисциплинарных консилиумов, что крайне затрудняет проведение рандомизации, и может вести к эффекту смещения результатов.

4. Как следствие, в данной области немного исследований, отвечающих стандартам доказательной медицины, разработанных на основе изучения новых фармпрепаратов. Кроме того, часть проведенных рандомизированных клинических исследований оказались невысокого качества, а результаты других были отозваны после проверки научной целостности. Соответственно, в выработке рекомендаций приходится опираться на данные регистров, исследования отдельных научных центров и на мнения экспертов.

5. Разные группы экспертов приходят к различным вариантам рекомендаций, основываясь вроде бы на одних и тех же опубликованных данных [7,8,15,16]. С учетом национальных особенностей вполне логичным выглядит разработка отечественных рекомендаций по данному вопросу, что уже давно стоит в повестке дня.

Заключение

Оценка и коррекция риска кардиальных осложнений в настоящее время привлекает большое внимание ис-

следователей, различным аспектам данной проблемы посвящено много как оригинальных исследований, так и мета-анализов. Однако трудности в проведении рандомизированных клинических исследований в этом разделе медицины не позволяют получить однозначных выводов в большинстве случаев, что приводит к разночтениям и неясностям в рекомендациях различных групп экспертов и затрудняет их использование в клинической практике. Настоящий обзор поможет практическим врачам ориентироваться в данном во-

просе и формировать оптимальную диагностическую и лечебную стратегию перед выполнением некардиальных операций.

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

Disclosures. Author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015;373:2258-69. DOI:10.1056/NEJMr1502824.
- The Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *CMAJ.* 2019;191(30):E830-E837. DOI:10.1503/cmaj.190221.
- International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth.* 2016;117(5):601-9. DOI:10.1093/bja/aew316.
- Smilowitz N.R., Gupta N., Guo Y., et al. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2017;38(31):2409-17. DOI:10.1093/eurheartj/ehx313.
- Smilowitz N.R., Gupta N., Guo Y., et al. Trends in cardiovascular risk factor and disease prevalence in patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart.* 2018;104(14):1180-6. DOI:10.1136/heartjnl-2017-312391.
- Smilowitz N.R., Gupta N., Ramakrishna H., et al. Perioperative Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events Associated With Noncardiac Surgery. *JAMA Cardiol.* 2017;2(2):181-7. DOI:10.1001/jamacardio.2016.4792.
- Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D., et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;130:e278-333. DOI:10.1161/CIR.000000000000106.
- Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014;35:2383-431. DOI:10.1093/eurheartj/ehu282.
- Sumin A.N., Sumin D.A. Assessment and reduction of cardiac complications risk in non-cardiac operations: whether there are differences between European and American guidelines in 2014? *Kreativnaya Kardiologiya.* 2015;1:5-18 (In Russ.) [Сумин А.Н., Сумин Д.А. Оценка и снижение риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях: есть ли различия между европейскими и американскими рекомендациями 2014 года? Креативная Кардиология. 2015;1:5-18]. DOI:10.15275/kreatkard.2015.01.01.
- Khanna S., Argalious M. CON: Revised Cardiac Risk Index Should Be Used in Preference to American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Surgical Risk Calculator for Estimating Cardiac Risk in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(5):2420-2. DOI:10.1053/j.jvca.2018.06.031.
- Sankar A., Johnson S.R., Beattie W.S., et al. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. *Br J Anaesth.* 2014;113(3):424-32. DOI:10.1093/bja/aeu100.
- De Cassai A., Boscolo A., Tonetti T., et al. Assignment of ASA-physical status relates to anesthesiologists' experience: a survey-based national study. *Korean J Anesthesiol.* 2019;72(1):53-9. DOI:10.4097/kja.d.18.00224.
- Yap M.K.C., Ang K.F., Gonzales-Porciuncula L.A., Esposo E. Validation of the American College of Surgeons Risk Calculator for preoperative risk stratification. *Heart Asia.* 2018;10(2):e010993. DOI:10.1136/heartasia-2017-010993.
- Wijesundera D.N., Pearse R.M., Shulman M.A., et al. METS study investigators. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet.* 2018;391(10140):2631-40. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31131-0.
- Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol.* 2017;33(1):17-32. DOI:10.1016/j.cjca.2016.09.008.
- Gualandro D.M., Yu P.C., Caramelli B., et al. 3rd Guideline for Perioperative Cardiovascular Evaluation of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(3Suppl.1):1-104.
- Reeves T., Bates S., Sharp T., et al. Perioperative Exercise Testing and Training Society (POETTS). Cardiopulmonary exercise testing (CPET) in the United Kingdom—a national survey of the structure, conduct, interpretation and funding. *Periop Med (Lond).* 2018;7:2. DOI:10.1186/s13741-017-0082-3.
- Shulman M.A., Cuthbertson B.H., Wijesundera D.N., et al. Measurement of Exercise Tolerance for Surgery Study Investigators. Using the 6-minute walk test to predict disability-free survival after major surgery. *Br J Anaesth.* 2019;122(1):111-9. DOI:10.1016/j.bja.2018.08.016.
- Kalesan B., Nicewarner H., Intwala S., et al. Pre-operative stress testing in the evaluation of patients undergoing non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2019;14(7):e0219145. DOI:10.1371/journal.pone.0219145.
- Poldermans D., Bax J.J., Schouten O., et al. Should major vascular surgery be delayed because of pre-operative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;48(5):964-9. DOI:10.1016/j.jacc.2006.03.059.
- Sumin A.N. The assessment and reduction of cardiac events risk in noncardiac operations: is there a need for review of recommendations? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(5):570-6 (In Russ.) [Сумин А.Н. Оценка и снижение риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях: есть ли необходимость пересмотра рекомендаций? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(5):570-6]. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-5-570-576.
- Bouri S., Shun-Shin M.J., Cole G.D., et al. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of beta-blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart.* 2014;100:456-64. DOI:10.1136/heartjnl-2013-304262.
- Kaw R., Nagarajan V., Jaikumar L., et al. Predictive Value of Stress Testing, Revised Cardiac Risk Index, and Functional Status in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(4):927-32. DOI:10.1053/j.jvca.2018.07.020.
- Valle J.A., Graham L., Thiruvoipati T., et al. Facility-level association of preoperative stress testing and postoperative adverse cardiac events. *Heart.* 2018;104(24):2018-25. DOI:10.1136/heartjnl-2018-313047.
- Wijesundera D.N., Beattie W.S., Austin P.C., et al. Non-invasive cardiac stress testing before elective major non-cardiac surgery: population based cohort study. *BMJ.* 2010;340:b5526. DOI:10.1136/bmj.b5526.
- Levet D.Z.H., Jack S., Swart M., et al. Perioperative Exercise Testing and Training Society (POETTS). Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. *Br J Anaesth.* 2018;120(3):484-500. DOI:10.1016/j.bja.2017.10.020.
- Koshy A.N., Ha F.J., Gow P.J., et al. Computed tomographic coronary angiography in risk stratification prior to non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019;105(17):1335-42. DOI:10.1136/heartjnl-2018-314649.
- Sheth T., Chan M., Butler C., et al. Coronary Computed Tomographic Angiography and Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study Investigators. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1907. DOI:10.1136/bmj.h1907.
- Dowsley T.F., Sheth T., Chow B.J.W. Complementary pre-operative risk assessment using coronary computed tomography angiography and nuclear myocardial perfusion imaging in non-cardiac surgery: A VISION-CTA sub-study. *J Nucl Cardiol.* 2020;27(4):1331-7. DOI:10.1007/s12350-019-01779-9.
- Sumin A.N., Korok E.V., Panfilov S.D., et al. Comparison of two strategies to minimize the risk of cardiac complications following vascular surgeries: long-term results. *Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabolevaniy.* 2013;3:18-25 (In Russ.) [Сумин А.Н., Корок Е.В., Панфилов С.Д., и др. Сопоставление двух стратегий снижения риска кардиальных осложнений при сосудистых операциях: отдаленные результаты. Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний. 2013;3:18-25].
- Alekyan B.G., Pokrovsky A.V., Karapetyan N.G., Revishvili A.Sh. A multidisciplinary approach in determining of prevalence of coronary artery disease and treatment strategies in patients with pathology of the aorta and peripheral arteries. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(8):8-16 (In Russ.) [Алекян Б.Г., Покровский А.В., Карапетян Н.Г., Ревишвили А.Ш. Мультидисциплинарный подход в определении частоты выявления ишемической болезни сердца и стратегии лечения у пациентов с патологией аорты и периферических артерий. Российский Кардиологический Журнал. 2019;24(8):8-16]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-8-8-16.
- Devereaux P.J., Duceppe E., Guyatt G., et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391:2325-34. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30832-8.
- Newby D.E., Adamson P.D., Berry C., et al. SCOT-HEART Investigators. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2018;379:924-33. DOI:10.1056/NEJMoa1805971.

34. Rodseth R.N., Biccard B.M., Le Manach Y., et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:170-80. DOI:10.1016/j.jacc.2013.08.1630.
35. Zhang L.J., Li N., Li Y., et al. Cardiac Biomarkers Predicting MACE in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Front Physiol.* 2019;9:19-23. DOI:10.3389/fphys.2018.01923
36. Devereaux P.J., Biccard B.M., Sigamani A., et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2017;317:1642-51. DOI:10.1001/jama.2017.4360.
37. Devereaux P.J., Szczeklik W. Myocardial injury after non-cardiac surgery: diagnosis and management. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3083-91. DOI:10.1093/eurheartj/ehz301.
38. McFalls E.O., Ward H.B., Moritz T.E., et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med.* 2004;351:2795-804. DOI:10.1056/NEJMoa041905.
39. Illuminati G., Schneider F., Greco C., et al. Long-term results of a randomized controlled trial analyzing the role of systematic pre-operative coronary angiography before elective carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;49(4):366-74. DOI:10.1016/j.ejvs.2014.12.030.
40. Xia J., Qu Y., Yin C., Xu D. Preoperative rosuvastatin protects patients with coronary artery disease undergoing noncardiac surgery. *Cardiology.* 2015;131(1):30-7. DOI:10.1159/000371872.
41. Berwanger O., de Barros E., Silva P.G., et al. LOAD Investigators. Atorvastatin for high-risk statin-naïve patients undergoing noncardiac surgery: The Lowering the Risk of Operative Complications Using Atorvastatin Loading Dose (LOAD) randomized trial. *Am Heart J.* 2017;184:88-96. DOI:10.1016/j.ahj.2016.11.001.
42. Putzu A., de Carvalho E., Silva C.M.P.D., et al. Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annlntensive Care.* 2018;8(1):95. DOI:10.1186/s13613-018-0441-3.
43. Yu W., Wang B., Zhan B., et al. Statin therapy improved long-term prognosis in patients with major non-cardiac vascular surgeries: a systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol.* 2018;109:1-16. DOI:10.1016/j.vph.2018.06.015.
44. Berwanger O., Le Manach Y., Suzumura E.A., et al. Association between preoperative statin use and major cardiovascular complications among patients undergoing non-cardiac surgery: the VISION study. *Eur Heart J.* 2016;37(2):177-85. DOI:10.1093/eurheartj/ehv456.
45. Mohebi R., Rosenson R. Statins in the perioperative period [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research.* 2019;8(F1000 Faculty Rev):688. DOI:10.12688/f1000research.17572.1.
46. Jørgensen M.E., Andersson C., Venkatesan S., Sanders R.D. Beta-blockers in noncardiac surgery: Did observational studies put us back on safe ground? *Br J Anaesth.* 2018;121(1):16-25. DOI:10.1016/j.bja.2018.02.004.
47. Blessberger H., Lewis S.R., Pritchard M.W., et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9:CD013438. DOI:10.1002/14651858.CD013438.
48. Devereaux P.J. POISE-2 Investigators. Rationale and design of the Peri-Operative ISchemic Evaluation-2 (POISE-2) trial: an international 2 x 2 factorial randomized controlled trial of acetyl-salicylic acid vs. placebo and clonidine vs. placebo in patients undergoing noncardiac surgery. *Am Heart J.* 2014;167:804-809.e4. DOI:10.1016/j.ahj.2014.01.007.
49. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehx419.
50. Smilowitz N.R., Lorin J., Berger J.S. Risks of noncardiac surgery early after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2019;217:64-71. DOI:10.1016/j.ahj.2019.07.010.
51. Smith B.B., Warner M.A., Warner N.S., et al. Cardiac Risk of Noncardiac Surgery After Percutaneous Coronary Intervention With Second-Generation Drug-Eluting Stents. *Anesth Analg.* 2019;128(4):621-8. DOI:10.1213/ANE.0000000000003408.
52. Dargham B.B., Baskar A., Tejani I., et al. Intravenous Antiplatelet Therapy Bridging in Patients Undergoing Cardiac or Non-Cardiac Surgery Following Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20(9):805-11. DOI:10.1016/j.carrev.2018.11.018.
53. Childers C.P., Maggard-Gibbons M., Ulloa J.G., et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients undergoing non-cardiac surgery following coronary stent placement: a systematic review. *Syst Rev.* 2018;7(1):4. DOI:10.1186/s13643-017-0635-z.
54. Armstrong E.J., Graham L.A., Waldo S.W., et al. Incomplete Revascularization Is Associated With an Increased Risk for Major Adverse Cardiovascular Events Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(4):329-38. DOI:10.1016/j.jcin.2016.11.001.
55. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-64. DOI:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
56. Puelacher C., LuratiBuse G., Seeberger D., et al. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: incidence, mortality, and characterization. *Circulation.* 2018;137:1221-32. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.
57. Devereaux P.J., Xavier D., Pogue J., et al.; POISE (PeriOperativeISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154:523-8. DOI:10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003.
58. Parashar A., Agarwal S., Krishnaswamy A., et al. Percutaneous intervention for myocardial infarction after noncardiac surgery: patient characteristics and outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:329-38. DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.602.
59. Sheth T., Natarajan M.K., Hsieh V., et al. Incidence of thrombosis in perioperative and nonoperative myocardial infarction. *Br J Anaesth.* 2018;120:725-33. DOI:10.1016/j.bja.2017.11.063.
60. Buse G.L., Manns B., Lamy A., et al. Troponin T monitoring to detect myocardial injury after noncardiac surgery: a cost-consequence analysis. *Can J Surg.* 2018;61(3):185-94. DOI:10.1503/cjs.010217.

About the Author:

Alexei N. Sumin – MD, PhD, Chief of Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Сведения об Авторе:

Сумин Алексей Николаевич – д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Ассоциации артериального давления и частоты сердечных сокращений и их вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин в российской популяции 25-64 лет

Светлана Анатольевна Шальнова^{1*}, Владимир Александрович Куценко^{1,2},
Анна Владимировна Капустина¹, Елена Борисовна Яровая^{1,2},
Юлия Андреевна Баланова¹, Светлана Евгеньевна Евстифеева¹,
Асия Эмверовна Имаева¹, Сергей Алексеевич Максимов¹,
Галина Аркадьевна Муромцева¹, Наталья Валентиновна Кулакова³,
Ольга Николаевна Калачикова⁴, Татьяна Михайловна Черных⁵,
Ольга Анатольевна Белова⁶, Галина Владимировна Артамонова⁷,
Елена Владимировна Индукаева⁷, Юрий Исаевич Гринштейн⁸,
Роман Аронович Либис⁹, Дмитрий Викторович Дупляков¹⁰, Оксана Петровна Ротарь¹¹,
Ирина Анатольевна Трубачева¹², Виктория Николаевна Серебрякова¹²,
Алексей Юрьевич Ефанов¹³, Александра Олеговна Конради¹¹,
Сергей Анатольевич Бойцов¹⁴, Оксана Михайловна Драпкина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр. 3

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

³ Тихоокеанский государственный медицинский университет
Россия, 690002, Владивосток, просп. Острякова, 2

⁴ Вологодский научный центр Российской академии наук
Россия, 160014, Вологда, ул. Горького, 56а

⁵ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
Россия, 394005, Воронеж, ул. Студенческая, 10

⁶ Кардиологический диспансер
Россия, 153012, Иваново, пр. Шереметевский, 22

⁷ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
Россия, 650002, Кемерово, б-р Сосновый, 6

⁸ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

⁹ Оренбургский государственный медицинский университет
Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6

¹⁰ Самарский государственный медицинский университет, научно-исследовательский институт
кардиологии. Россия, 443070, Самара, ул. Аэродромная, 43

¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Россия, 194156, Санкт-Петербург, ул. Пархоменко, 15

¹² НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН
Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

¹³ Тюменский государственный медицинский университет
Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

¹⁴ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Цель. Изучение взаимосвязи артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в выборке мужчин и женщин 25-64 лет и их прогностическое значение для развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от всех причин.

Материал и методы. Материалом послужили когорты населения 25-64 лет из 11 регионов, за которыми проводилось проспективное наблюдение. В анализ включили 18 251 человека. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования. Все обследуемые были опрошены по стандартному вопроснику. Измерение АД проводилось на правой руке автоматическим тонометром. АД и ЧСС измерялись двукратно с интервалом 2-3 мин. При анализе учитывалось среднее из двух измерений. Пациенты были разделены на 4 группы: первая – те, у кого АД < 140/90 мм рт.ст. и ЧСС ≤ 80 уд/мин; вторая – АД < 140/90 мм рт.ст. и ЧСС > 80 уд/мин; третья – АД ≥ 140/90 мм рт.ст. и ЧСС ≤ 80 уд/мин; четвертая – АД ≥ 140/90 мм рт.ст. и ЧСС > 80 уд/мин. Анализировались также факторы риска и сердечно-сосудистый анамнез. За 6 лет наблюдения умерли: 393 человек, из них от ССЗ – 141. Статистический анализ проведен при помощи среды R 3.6.1 с открытым исходным кодом.

Результаты. ЧСС > 80 уд/мин выявлена у 26,3% лиц с АД ≥ 140/90 мм рт.ст., независимо от приема препаратов. Анализ ассоциаций ЧСС и АД показал, что на каждые 10 уд/мин ЧСС систолическое АД увеличивается на 3 мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Группа с ЧСС > 80 уд/мин и АД ≥ 140/90 мм рт.ст. имела самую короткую ожидаемую продолжительность жизни ($p < 0,001$). Добавление повышенной ЧСС к АД ≥ 140/90 мм рт.ст. существенно ухудшало прогноз больных. Схожие результаты были получены при анализе сердечно-сосудистой выживаемости. Установлено, что повышенное АД и повышенная ЧСС одинаково влияли на исходы, за исключением комбинированной конечной точки, где вклад повышенного АД был преобладающим. Однако их совместный эффект являлся наибольшим и высоко значимым для развития изучаемых исходов, даже после поправки на другие предикторы. При увеличении ЧСС на каждые 10 уд/мин риск смертности статистически значимо увеличивался на 22%.

Заключение. Распространенность ЧСС > 80 уд/мин у лиц с АД ≥ 140 мм рт.ст. составила 26,34%. Каждые 10 уд/мин значимо увеличивают риск смертности на 22%. Увеличение ЧСС при повышенном АД приводит к росту неблагоприятных исходов

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, артериальное давление, риск, смертность, сердечно-сосудистые осложнения.

Для цитирования: Шальнова С.А., Куценко В.А., Капустина А.В., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Кулакова Н.В., Калачикова О.Н., Черных Т.М., Белова О.А., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В., Гринштейн Ю.И., Либис Р.А., Дупляков Д.В., Ротарь О.П., Трубочева И.А., Серебрякова В.Н., Ефанов А.Ю., Конради А.О., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Ассоциации артериального давления и частоты сердечных сокращений и их вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин в российской популяции 25-64 лет. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):759-769. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-02

Associations of Blood Pressure and Heart Rate and Their Contribution to the Development of Cardiovascular Complications and All-Cause Mortality in the Russian Population of 25-64 Years

Svetlana A. Shalnova^{1*}, Vladimir A. Kutsenko^{1,2}, Anna V. Kapustina¹, Elena B. Yarovaia^{1,2}, Yulia A. Balanova¹, Svetlana E. Evstifeeva¹, Asiya E. Imaeva¹, Sergey A. Maksimov¹, Galina A. Muromtseva¹, Natalia V. Kulakova³, Olga N. Kalachikova⁴, Tatiana M. Chernykh⁵, Olga A. Belova⁶, Galina V. Artamonova⁷, Elena V. Indukaeva⁷, Yuri I. Grinshtein⁸, Roman A. Libis⁹, Dmitry V. Duplyakov¹⁰, Oxana P. Rotar¹¹, Irina A. Trubacheva¹², Victoria N. Serebryakova¹², Alexey Yu. Efanov¹³, Alexandra O. Konradi¹¹, Sergey A. Boytsov¹⁴, Oxana M. Drapkina¹

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

² Lomonosov Moscow State University. Leninskiye Gory 1, Moscow, 119991 Russia

³ Pacific State Medical University. Ostryakova prospect 2, Vladivostok, 690002 Russia

⁴ Vologda Research Center of the Russian Academy of Sciences. Gorkogo ul. 56a, Vologda, 160014 Russia

⁵ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko. Studencheskaya ul. 10, Voronezh, 394005 Russia

⁶ Ivanovo Regional Cardiology Clinic. Sheremetevsky prospect 22, Ivanovo, 153012 Russia

⁷ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Sosnoviy bulvar 6, Kemerovo, 650002 Russia

⁸ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

⁹ Orenburg State Medical University. Sovetskaya ul. 6, Orenburg, 123457 Russia

¹⁰ Samara State Medical University, Research Institute of Cardiology. Chapaevskaya ul. 89, Samara, 443099 Russia

¹¹ Almazov National Medical Research Centre. Parkhomenko ul. 2, St. Petersburg, 194156 Russia

¹² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
Kievskaya ul. 111a, Tomsk, 634012 Russia

¹³ Tyumen State Medical University. Odesskaya ul. 54, Tyumen, 625023 Russia

¹⁴ National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Aim. To study the relationship of blood pressure (BP) and heart rate (HR) in a sample of men and women 25-64 years old and their predictive value for the development of fatal and non-fatal cardiovascular diseases (CVD) and mortality from all causes.

Material and methods. Prospective observation was for cohorts of the population aged 25-64 years from 11 regions of the Russian Federation. 18,251 people were included in the analysis. Each participant gave written informed consent. All surveyed persons were interviewed with a standard questionnaire. BP was measured on the right hand with an automatic tonometer. BP and HR were measured twice with an interval of 2-3 min with the calculation of the average value. The patients were divided into 4 groups: the first group with BP < 140/90 mm Hg and HR ≤ 80 beats/min; the second group – BP < 140/90 mm Hg and HR > 80; the third group – BP ≥ 140/90 mm Hg and HR ≤ 80; the fourth group – BP ≥ 140/90 mm Hg and HR > 80 beats/min. Risk factors and cardiovascular history were analyzed as well. Deaths over 6 years of follow-up occurred in 393 people (141 – from CVD). Statistical analysis was performed using the open source R3.6.1 system.

Results. A HR > 80 beats/min was found in 26.3% of people with BP ≥ 140/90 mm Hg, regardless of medication. Analysis of the associations between HR and BP showed that for every increase in HR by 10 beats/min, systolic BP increases by 3 mm Hg. ($p < 0.0001$). The group with HR > 80 beats/min and BP ≥ 140/90 mm Hg had the shortest life expectancy ($p < 0.001$). Adding an increased HR to BP ≥ 140/90 mm Hg significantly worsened the prognosis of patients. Similar results were obtained in the analysis of cardiovascular survival. Elevated BP and elevated HR had the same effect on outcomes, except for the combined endpoint, where the contribution of elevated BP was predominant. However, their combined effect was the largest and highly significant for the development of the studied outcomes, even after adjusting for other predictors. With an increase in HR by every 10 beats/min, the risk of mortality increased statistically significantly by 22%.

Conclusion. The prevalence of HR > 80 beats/min in people with BP ≥ 140 mm Hg amounted to 26.34%. Every 10 beats/min significantly increases the risk of mortality by 22%. Increased HR with elevated BP leads to increased adverse outcomes.

Keywords: heart rate, blood pressure, risk, mortality, cardiovascular complications.

For citation: Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Yarovaya E.B., Balanova Y.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Kulakova N.V., Kalachikova O.N., Chernykh T.M., Belova O.A., Artamonova G.V., Indukaeva E.V., Grinshtein Y.I., Libis R.A., Duplyakov D.V., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Serebryakova V.N., Efanov A.Y., Konradi A.O., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Associations of Blood Pressure and Heart Rate and their Contribution to the Development of Cardiovascular Complications and All-Cause Mortality in the Russian Population of 25-64 Years. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):759-769. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-02

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): svetlanashalnova@yandex.ru

Received/Поступила: 24.08.2020

Accepted/Принята в печать: 07.09.2020

Введение

Многие годы исследователи, занимающиеся проблемой артериальной гипертензии (АГ), начинают свои статьи с описания ее последствий как одного из важнейших факторов риска, широко распространенного во всем мире и приводящего к развитию сердечно-сосудистых осложнений, и, как следствие, к увеличению инвалидизации и смертности населения [1-3]. Эти последствия и являются той причиной, заставляющей исследователей продолжать поиски факторов, которые так или иначе влияют на развитие АГ и ее осложнений. Однако, несмотря на все предпринимаемые меры, распространенность гипертензии в мире не уменьшается, и заболевание преподносит нам сюрпризы, увеличивая его частоту и стоимость лечения. Так, в 2011 г. P.A. Heidenreich с соавт. опубликовали статью, в которой предсказали увеличение распространенности АГ на 9,9% в США с 2010 по 2030 гг., что должно привести к увеличению прямых медицинских затрат на 189% [4]. В нашей стране в последние годы также отмечено увеличение частоты АГ в популяции 25-64 лет [5].

Особенностью АГ является и то, что, будучи фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), она является самостоятельным заболеванием, и имеет свои факторы риска, способствующие возникновению и прогрессированию заболевания. Одним из таких факторов риска является повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС). Взаимосвязь этих факторов, основанная на общности некоторых звеньев патогенеза, хорошо известна [6]. Активация симпатической нервной системы и снижение тонуса парасимпатической как раз и является пусковым механизмом данного процесса. Измерение частоты пульса может выполняться в любых условиях, но часто ее значение недооценивается, хотя результаты исследований свидетельствуют о важности уровня ЧСС в оценке сердечно-сосудистого риска.

Первая информация о прогностической роли повышенной ЧСС (≥ 100 уд/мин) была представлена R.L. Levy с соавт. в 1945 г. в журнале Американской медицинской ассоциации, которые показали, что наличие тахикардии у лиц с транзиторной АГ способ-

ствует возникновению устойчивой формы АГ и увеличению смертности от ССЗ [7]. Оценка данных Фремингемского исследования, сделанная M.W. Gillman с соавт., также предполагает связь ЧСС со смертностью у пациентов с АГ, не принимавших антигипертензивные препараты. Более того, авторы предложили рассматривать ЧСС в качестве независимого предиктора смертности при АГ [6].

Кроме того, значительное число крупных рандомизированных исследований, проведенных в начале 2000-х гг., показали предиктивную роль повышенной ЧСС у больных АГ, находящихся на антигипертензивной терапии, в том числе, с наличием сопутствующей патологии [8-10]. Так, исследование INVEST показало, что уровень ЧСС на лечении лучше предсказывает результаты, чем ЧСС до лечения [11]. Эти исследования подчеркивают важный факт: повышенная ЧСС на фоне антигипертензивной терапии является прогностическим фактором неблагоприятных исходов.

Вместе с тем, как оказалось, в различных исследованиях были использованы различные уровни ЧСС в качестве отрезной точки, выше которой показатель считался повышенным. Пороговая величина ЧСС при АГ варьировала от 100 уд/мин до 70 уд/мин и даже ниже при таких состояниях, как, например, стабильная стенокардия или хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса [12]. Однако в 2018 г. в рекомендациях по ведению больных АГ Европейского общества по гипертензии и по кардиологии, а также в Российских рекомендациях по АГ был обозначен повышенный уровень ЧСС > 80 уд/мин как фактор риска АГ [3].

Эпидемиологические публикации, посвященные изучению роли ЧСС в популяции, в нашей стране представлены единичными работами [13-15]. В одной из наших ранних работ были показаны ассоциации ЧСС и смертности от всех причин и ССЗ в когорте мужчин и женщин при коррекции на факторы риска [13]. В исследовании установлено статистически значимое увеличение смертности при уровне ЧСС выше 80 уд/мин, который приблизительно соответствовал пятому квинтилю распределения. Анализ осуществ-

лялся на основании данных, собранных в 1970-1980 гг. Следует, однако, заметить, что прогностическая роль ЧСС у больных АГ в популяционных исследованиях в России не изучалась.

Целью данной работы является изучение взаимосвязи артериального давления (АД) и ЧСС в выборке мужчин и женщин 25-64 лет и их прогностического значения для развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин.

Материал и методы

Материалом для анализа послужили представительные выборки населения Российской Федерации 25-64 лет из 11 регионов, в которых проводилось проспективное наблюдение за конечными точками. В исследовании ЭССЕ-РФ использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений. Отклик составил ~80%. Исследование было одобрено Этическими комитетами трех федеральных центров: Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины; Российский кардиологический научно-производственный комплекс; Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. Общее число включенных в анализ составило 18251 человек. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования.

Все обследуемые были опрошены по стандартному вопроснику, разработанному на основе адаптированных международных методик. Вопросник о наличии АГ включал осведомленность пациента о наличии у него заболевания и прием антигипертензивных препаратов. Измерение АД проводилось на правой руке обследуемого автоматическим тонометром (Omron, Япония) в положении сидя, после 5-минутного отдыха. Уровень АД измерялся двукратно с интервалом примерно 2-3 мин. Параллельно определялась ЧСС. При анализе учитывалось среднее из двух измерений. АГ определялась при уровне АД $\geq 140/\geq 90$ мм рт.ст., или при приеме антигипертензивных препаратов. За повышенное АД принимали уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., независимо от приема препаратов. Повышенная ЧСС определялась при уровне более 80 уд/мин. АД и ЧСС измеряли у 18251 обследованных, которые были разделены на 4 группы независимо от терапии: первая – те, у кого АД $< 140/90$ мм рт.ст. и ЧСС ≤ 80 уд/мин; вторая – АД $< 140/90$ и ЧСС > 80 ; третья – АД $\geq 140/90$ и ЧСС ≤ 80 ; четвертая – АД $\geq 140/90$ и ЧСС > 80 . Соответственно, эти группы обозначили: АД- и ЧСС-; АД- и ЧСС+; АД+ и ЧСС-; АД+ и ЧСС+.

В анализ также включались пол, возраст, уровень дохода (низкий, средний и выше), уровень образования (высшее, среднее, ниже среднего), место проживания (село/город), чрезмерное употребление алкоголя в неделю (> 168 г для мужчин и > 84 г для женщин), курение (не курит/бросил/курит), индекс массы тела (ИМТ), вычисляемый по формуле вес/рост², липидный профиль: холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПНП) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), а также наличие в анамнезе сахарного диабета (СД), инфаркта миокарда (ИМ), инсульта. Факторами риска липидного профиля считались уровни: ХС ЛПВП $\leq 1,0/1,2$ ммоль/л для мужчин и женщин, соответственно, ХС ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л и триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л.

За период наблюдения (6 лет) «потеряно» 274 человека (1,48%), умерло 393 человека (2,2%), из них от ССЗ умерло 141 (35,8%), в том числе от ишемической болезни сердца (ИБС) – 82, от инсульта – 39. Анализировались следующие конечные точки: смертность от всех причин и от ССЗ и комбинированная конечная точка – смертность от ССЗ и нефатальный ИМ и мозговой инсульт.

Статистический анализ проведен при помощи среды R 3.6.1 с открытым исходным кодом. Для оценки отклонения распределения от нормального использован коэффициент непараметрической асимметрии Пирсона. Он вычисляется как разность между средним и медианой, нормированная на стандартное отклонение. Если параметр был унимодальным и имел непараметрическую асимметрию меньше 0,2, то для него приведены среднее и стандартное отклонение ($M \pm sd$). Если хотя бы одно из условий нарушено, то для параметра приведены медиана и интерквартильный размах ($Me [Q25; Q75]$). Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах.

Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проводилась критерием Манна-Уитни, для дискретных – точным критерием Фишера. Для визуализации ассоциации между АД и ЧСС использована обобщенная аддитивная модель вида:

$$САД = f(ЧСС) + \beta_1 \cdot \text{Пол} + \beta_2 \cdot \text{Возраст} + \beta_0,$$

где f – сглаживающая функция (кубический сплайн). Для построения кривых выживаемости использовался метод Каплана-Мейера. Оценка вклада факторов риска в смертность проводилась с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Сравнение кривых выживаемости проводилось лог-ранговым критерием с поправкой Холма для множественных сравнений. Рассматривались три модели Кокса: однофакторная, с поправкой на пол и возраст,

со всеми изучаемыми факторами риска, см. конец предыдущей секции. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Исходные характеристики изучаемой популяции в четырех группах, в зависимости от уровня АД и ЧСС, представлены в табл. 1. Медиана возраста составила 48,0 [37,0;56,0]. Проведенный анализ множественных сравнений показал, что пациенты в группах с АД,

не превышающим 140/90 мм рт.ст., были существенно моложе лиц с повышенным АД независимо от уровня ЧСС. Значимых гендерных различий по ЧСС при повышенном АД не выявлено.

Отметим, что средняя ЧСС в выборке была равна 72,00 [66,00;79,00], в группе с нормальной ЧСС медиана составила 70,00 [65,00;75,00], а в группе с повышенной – 86,00 [83,00;91,00].

Среди лиц с повышенной ЧСС было значимо больше курящих, но имеющие повышенное АД курили

Table 1. Initial characteristics of the analyzed groups in the population

Таблица 1. Исходная характеристика анализируемых групп в популяции

Параметр	ЧСС≤80 уд/мин (n=14645)		ЧСС>80 уд/мин (n=3606)		Общее (n=18251)	Р-значение для общего различия
	АД<140/90 мм рт.ст. (n=9384; 64%)	АД≥140/90 мм рт.ст. (n=5261; 36%)	АД<140/90 мм рт.ст. (n=1722; 48%)	АД≥140/90 мм рт.ст. (n=1884; 52%)		
Возраст, лет	43,0 [33,0;53,0]	54,0 [48,0;60,0]	41,0 [32,0;51,8]	53,0 [44,0;58,0]	48,0 [37,0;56,0]	<0,001
Пол, % мужчины	38,5	42,6	31,2	43,6	39,5	<0,001
женщины	61,5	57,4	68,8	56,4	60,5	<0,001
Образование, %						
ниже среднего	3,4	5,3	3,1	5,7	4,1	<0,001
среднее	46,5	59,2	48,2	62,8	52,0	<0,001
высшее	50,1	35,5	48,7	31,5	43,9	<0,001
Место проживания, %						
город	84,7	80,3	80,3	78,1	82,3	<0,001
село	15,3	19,7	19,7	21,9	17,7	<0,001
Доход, %						
средний и выше	87,2	83,9	88,2	84,8	86,1	0,034
низкий	12,8	16,1	11,8	15,2	13,9	0,034
Курение, %						
не курил	57,3	61,6	57,2	56,3	58,5	0,001
бросил	19,3	19,6	14,5	16,9	18,7	<0,001
курит	23,3	18,8	28,3	26,8	22,8	<0,001
Чрезмерное потребление алкоголя в неделю, %	3,1	3,8	3,1	4,1	3,4	0,007
Лечение АГ, %	16,6	51,8	16,1	47,0	29,8	<0,001
Липидный профиль и ИМТ						
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,3±1,0	3,6±1,0	3,3±1,0	3,7±1,0	3,4±1,0	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,44±0,4	1,39±0,3	1,41±0,4	1,39±0,4	1,41±0,4	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,0 [0,8;1,5]	1,4 [1,0;2,0]	1,1 [0,8;1,6]	1,5 [1,0;2,1]	1,2 [0,8;1,7]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	26,5±5,2	30,4±5,6	26,7±5,8	30,9±6,4	28,1±5,8	<0,001
ОТ, см	85,0±13,5	95,1±13,7	85,4±14,9	96,7±14,9	89,2±14,8	<0,001
Глюкоза и СД						
Глюкоза, ммоль/л	5,0 [4,6;5,4]	5,3 [4,9;5,9]	5,1 [4,7;5,5]	5,5 [5,0;6,3]	5,2 [4,7;5,6]	<0,001
СД, %	2,6	7,5	3,8	10,7	5,0	<0,001
Сердечнососудистый анамнез, %						
ИМ	1,7	3,7	1,1	3,3	2,4	<0,001
ИБС	6,6	18,0	7,0	16,3	10,9	<0,001
Инсульт	1,5	3,6	1,3	3,9	2,3	<0,001

АД – артериальное давление, ИМ – инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ОТ – окружность талии, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды

меньше, чем те, у кого отмечалась только высокая ЧСС. Более высокие средние уровни САД и ДАД выявляются в группах с повышенным ЧСС. Из показателей липидного обмена лишь высокий уровень триглицеридов чаще встречается у лиц с повышенными уровнями АД и ЧСС, так же как ИМТ и высокие значения глюкозы и СД (табл. 1). Высокий уровень глюкозы значимо выше и в группе изолированной повышенной ЧСС. Чуть более одной четверти (26,34%) лиц с повышенным АД имеют повышенную ЧСС, тогда как всего 15,5% повышенной ЧСС регистрируется у лиц с АД менее 140/90 мм рт.ст.

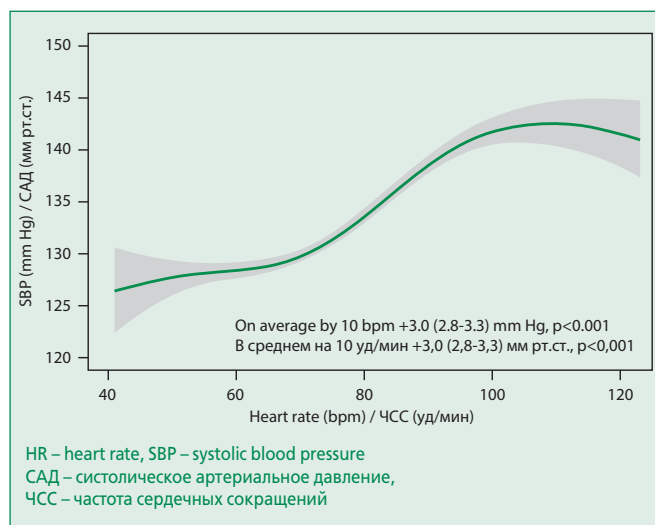


Figure 1. Associations of HR and SBP adjusted for gender and age

Рисунок 1. Ассоциации ЧСС и САД с поправкой на пол и возраст

Выявлена слабая статистически значимая связь между повышенным АД с ИМ, ИБС и инсультом. У лиц с повышенной ЧСС связи не выявлено.

Ассоциации между ЧСС (уд/мин) и САД (мм рт.ст.) представлены на рис. 1. При этом при ЧСС от 45 до 60 уд/мин связь почти отсутствует (плато на графике), от 65 до 110 уд/мин – наблюдается подъем АД, тогда как при ЧСС более 110 – небольшое снижение САД. Рисунок отражает естественные отношения между ЧСС и АД – в среднем на каждые 10 уд/мин частоты пульса САД увеличивается на 3 мм рт.ст. ($p < 0,0001$).

Кривые дожития на рис. 2 демонстрируют выживаемость в четырех изучаемых группах. Как можно было ожидать, дольше всего живут лица с АД, не превышающим 140/90 мм рт.ст. и ЧСС ≤ 80 уд/мин. Следует отметить, что кривая дожития в группе только с повышенной ЧСС расположена выше, чем кривая повышенного АД ($p = 0,031$). Это означает, что лица с повышенной ЧСС без АГ имеют лучше показатели выживаемости, чем лица с АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. При анализе сердечно-сосудистой выживаемости (рис. 2, правые графики) кривые Каплана-Мейера распределились аналогично общей выживаемости, однако статистические различия между кривыми с изолированными ЧСС и АД исчезли. Для того, чтобы выяснить влияние других возможных предикторов, полученные результаты анализировались с помощью модели пропорциональных рисков. В табл. 2 показано влияние ЧСС > 80 уд/мин на смертность от всех причин и от ССЗ, а также для комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (смертности от ССЗ и нефатальных сердечно-сосудистых событий, включавших

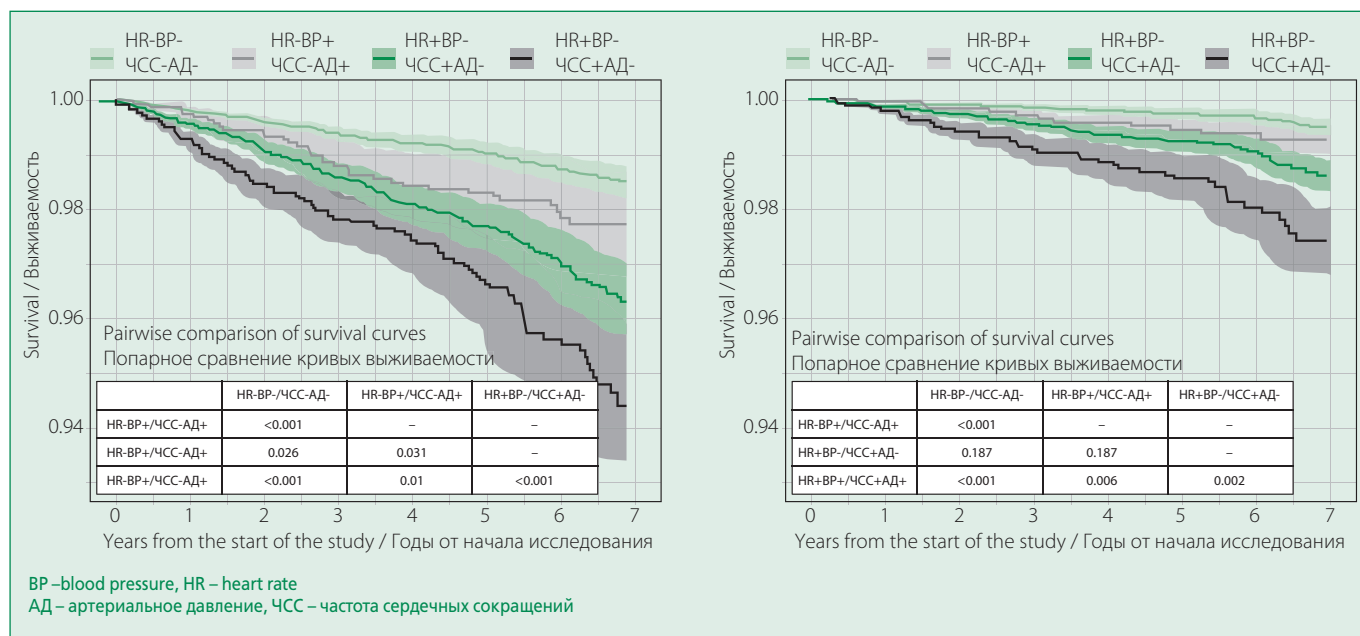


Figure 2. Survival curves for total mortality (left) and mortality from cardiovascular disease (right)

Рисунок 2. Кривые дожития для общей смертности (слева) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (справа)

Table 2. Influence of heart rate >80 beats/min on endpoints
Таблица 2. Влияние ЧСС>80 уд/мин на конечные точки

ЧСС>80	Число событий n, (%)	Однофакторная ОР (95%ДИ)	С поправкой на пол и возраст ОР (95%ДИ)	С поправкой на пол и возраст и АД+ ОР (95%ДИ)	С поправкой на полный список факторов* ОР (95%ДИ)
Общая смертность (n=393; 2,2 %)					
ЧСС≤80	278 (1,9)	референс	референс	референс	референс
ЧСС>80	115 (3,3) p<0,001	1,76 (1,42-2,19), p<0,001	1,80 (1,45-2,24), p<0,001	1,71 (1,37-2,13), p<0,001	1,58 (1,25-1,99), p<0,001
ССЗ-смертность (141; 0,8 %)					
ЧСС≤80	93 (0,6)	референс	референс	референс	референс
ЧСС>80	48 (1,4)	2,23 (1,57-3,16), p<0,001	2,27 (1,6-3,22), p<0,001	2,09 (1,47-2,97), p<0,001	1,96 (1,35-2,82), p=0,001
ИМ+инсульт+ССЗ-смерть (516; 2,8 %)					
ЧСС≤80	389 (2,7)	референс	референс	референс	референс
ЧСС>80	127 (3,5)	1,39 (1,13-1,69), p=0,001	1,43 (1,17-1,74), p=0,001	1,36 (1,11-1,66), p=0,003	1,26 (1,02-1,56), p=0,032
* Пол, возраст, повышенное АД, уровень дохода, уровень образования, место проживания, чрезмерное употребление алкоголя в неделю, статус курения, липидный профиль, объем талии, сахарный диабет, инфаркт миокарда в анамнезе, инсульт в анамнезе					
АД – артериальное давление, ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал					

ИМ и инсульт). Повышенная ЧСС сохраняет свой вклад в смертность от всех причин и от ССЗ при поправке на все факторы, включенные в анализ. Так, если риск смертности от всех причин составил 1,76 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,42-2,19; p<0,001) при однофакторном анализе, то при поправке на все факторы риск снизился до 1,58 (95% ДИ 1,25-1,99), оставаясь статистически значимым (p<0,001). Такая же закономерность выявлена в отношении смертности от ССЗ 2,23 (95%ДИ 1,57-3,16; p<0,001) до 1,96 (95% ДИ 1,35-2,82; p=0,001), соответственно. Оказалось, что даже при поправке на пол, возраст и другие показатели, включая сердечно-сосудистый анамнез, риск сердечно-сосудистых событий при повышенном ЧСС остался значимым (1,26, 95%ДИ 1,02-1,56; p=0,032). Таким образом, ЧСС является независимым фактором риска смертности, в том числе, смертности от ССЗ и фактором риска нефатальных сердечно-сосудистых событий. Влияние изолированного повышения ЧСС на общую сердечно-сосудистую смертность, а также на нефатальные конечные точки остается статистически значимым даже при поправке на все факторы риска. Более того, риск смерти при повышенной ЧСС в группе АД<140/90 мм рт.ст. совпадает с риском смерти в группе повышенного АД: отношения рисков равны 1,59 (95%ДИ 1,05-2,42) и 1,60 (95%ДИ 1,21-2,13), соответственно, при поправке на полный список факторов, включенных в анализ. Схожие результаты получены для риска смертности от ССЗ: 2,02 (1,02-4,01) и 2 (1,3-3,09), а также для риска наступления

комбинированной точки: 1,33 (95%ДИ 0,9-1,96) и 1,25 (95%ДИ 0,97-1,61). Установлен независимый от уровня АД вклад ЧСС в смертность.

Совместный эффект ЧСС и АД представлен в табл. 3. При поправке на возраст и пол значения повышенной ЧСС имели большее влияние на общую и сердечно-сосудистую смертность. Во всех случаях суммарный эффект ЧСС и АД для риска возникновения исходов был наибольшим. Таким образом, повышенное АД и повышенная ЧСС обладали едва ли не одинаковым влиянием на конечные точки, за исключением комбинированной конечной точки, где вклад повышенного АД был преобладающим по сравнению с повышенным ЧСС. Однако их совместный эффект являлся наибольшим и высоко значимым для развития изучаемых конечных точек, даже после поправки на другие предикторы.

Был проанализирован риск смерти с поправкой на пол и возраст от всех причин и от ССЗ при увеличении ЧСС, кратной 10 уд/мин и увеличении САД, кратным 10 мм рт.ст. Оказалось, что при увеличении ЧСС на каждые 10 уд/мин риск смерти от всех причин увеличивается на 22% (1,22; 95%ДИ 1,12-1,33), а риск смерти от ССЗ – на 21% (1,21; 95%ДИ 1,06-1,39). В то же время при увеличении САД на 10 мм рт.ст. аналогичные показатели растут на 10% (1,10 (95%ДИ 1,05-1,15) и на 17% (1,17; 95%ДИ 1,09-1,26), соответственно. Статистически значимых различий между вкладом ЧСС и вкладом АД выявлено не было.

Table 3. Combined effects of blood pressure and heart rate on the studied outcomes

Таблица 3. Совместные эффекты АД и ЧСС в изучаемых исходах

Параметр	Число событий, n (%)	Однофакторная ОР (95%ДИ)	С поправкой на пол и возраст ОР (95%ДИ)	С поправкой на полный список факторов* ОР (95%ДИ)
Общая смертность (n=393; 2,2%)				
ЧСС ≤ 80 уд/мин; АД < 140/90 мм рт.ст.	120 (1,3)	референс	референс	референс
ЧСС > 80 уд/мин; АД < 140/90 мм рт.ст.	34 (2,0)	1,62 (1,11-2,37), p=0,013	1,83 (1,25-2,68), p=0,002	1,56 (1,03-2,36), p=0,034
ЧСС ≤ 80 уд/мин; АД ≥ 140/90 мм рт.ст.	158 (3,0)	2,44 (1,93-3,1), p=0,000	1,42 (1,12-1,82), p=0,005	1,43 (1,1-1,87), p=0,007
ЧСС > 80 уд/мин; АД ≥ 140/90 мм рт.ст.	81 (4,4)	3,63 (2,73-4,81), p=0,000	2,35 (1,76-3,12), p=0,000	2,27 (1,67-3,09), p=0,000
ССЗ-смертность (141; 0,8 %)				
ЧСС ≤ 80 уд/мин; АД < 140/90 мм рт.ст.	36 (0,4)	референс	референс	референс
ЧСС > 80 уд/мин; АД < 140/90 мм рт.ст.	11 (0,7)	1,77 (0,9-3,48), p=0,097	2,03 (1,03-3,99), p=0,040	1,93 (0,97-3,84), p=0,060
ЧСС ≤ 80 уд/мин; АД ≥ 140/90 мм рт.ст.	57 (1,1)	2,94 (1,93-4,46), p=0,000	1,64 (1,07-2,52), p=0,022	1,55 (0,99-2,44), p=0,058
ЧСС > 80 уд/мин; АД ≥ 140/90 мм рт.ст.	37 (2,0)	5,6 (3,54-8,86), p=0,000	3,47 (2,18-5,52), p=0,000	3,05 (1,85-5,02), p=0,000
Фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые конечные точки (630; 3,4%)				
ЧСС ≤ 80 уд/мин; АД < 140/90 мм рт.ст.	210 (2,2)	референс	референс	референс
ЧСС > 80 уд/мин; АД < 140/90 мм рт.ст.	40 (2,3)	1,15 (0,79-1,66), p=0,469	1,31 (0,91-1,9), p=0,147	1,32 (0,9-1,93), p=0,163
ЧСС ≤ 80 уд/мин; АД ≥ 140/90 мм рт.ст.	278 (5,3)	2,44 (1,99-2,98), p=0,000	1,35 (1,1-1,66), p=0,004	1,39 (1,11-1,73), p=0,004
ЧСС > 80 уд/мин; АД ≥ 140/90 мм рт.ст.	102 (5,4)	2,97 (2,31-3,83), p=0,000	1,86 (1,44-2,4), p=0,000	1,72 (1,3-2,27), p=0,000
*Пол, возраст, уровень дохода, уровень образования, место проживания, чрезмерное употребление алкоголя в неделю, статус курения, липидный профиль, объем талии, сахарный диабет, инфаркт миокарда в анамнезе, инсульт в анамнезе				
АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал				

Обсуждение

Проведенный анализ подтвердил наличие ассоциации между АД и ЧСС, однако впервые в популяционном российском исследовании показано, что среди населения 25-64 лет каждое увеличение ЧСС на 10 уд/мин сопровождается увеличением САД на 3 мм рт.ст.

Кроме АД, с уровнями ЧСС значимо связаны такие показатели, как повышенный уровень ТГ, ожирение, уровень глюкозы плазмы или наличие СД. Во многих одномоментных исследованиях было обнаружено, что высокая частота пульса была связана с повышенным ИМТ, более высокими уровнями глюкозы и липидов, а также считалась ключевым фактором метаболического синдрома [16, 17]. Однако неясно, была ли более высокая ЧСС при метаболическом синдроме причиной, следствием или просто случайным явлением.

В нашем исследовании повышенная ЧСС > 80 уд/мин выявлена у 26,3% лиц с АГ (АД ≥ 140/90 мм рт.ст.), независимо от приема препаратов. В литературе это число колеблется от 15% до 30% и более. По данным E. Farinero с соавт. частота повышенной ЧСС (> 80 уд/мин) среди итальянской популяции пациентов с АГ может достигать 30% [18]. В исследовании HARVEST 15% молодых гипертоников имели ЧСС > 85 уд/мин и 27% – ЧСС > 80 уд/мин [19]. Исследованиями установлено, что повышенный уровень ЧСС является предиктором развития сердечно-сосудистых

заболеваний, в том числе, новых случаев АГ, и их осложнений [20-22].

При анализе выживаемости, как и ожидалось, лучшая продолжительность жизни выявлена у тех, кто не имел повышенных уровней АД и ЧСС. Более того, анализ попарных сравнений продемонстрировал статистически значимые различия между кривыми, а значит, и преобладание негативного эффекта повышенного уровня АД, при этом добавление ЧСС существенно увеличивает риск. Однако метод Каплана-Мейера позволяет обнаружить только прямые эффекты и не учитывает влияние других возможных факторов риска.

Анализ данных с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса позволил выявить поправленные на другие факторы взаимосвязи между ЧСС, АД и конечными точками. Важный результат состоит в том, что повышенное АД и повышенная ЧСС имеют практически сравнимый вклад в смертность от всех причин и смертность от ССЗ даже при поправке на пол, возраст, факторы риска и сердечно-сосудистый анамнез. Сочетание повышенного ЧСС и гипертонии приводит к наибольшему увеличению риска смертности и фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. Результаты нашего исследования показали, что каждые 10 уд/мин увеличивают риск смерти от всех причин на 22% и от ССЗ – на 21%. Весьма схожие

результаты были получены в исследовании LIFE у пациентов с АГ, в котором повышение ЧСС на 10 уд/мин было связано с повышением риска смертности от всех причин на 27% и увеличением риска сердечно-сосудистой смерти на 25% [10]. В недавнем анализе исследования VALUE [9] у пациентов с гипертонической болезнью, получавших терапию на основе валсартана или амлодипина, ЧСС более 79 уд/мин была значимым предиктором комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки после поправки на другие факторы риска. В работе по анализу данных Биобанка Великобритании, содержащих более полумиллиона биообразцов, были показаны гендерные различия в ассоциациях повышенной ЧСС и смертностью. Выявлено, что у мужчин на каждые 10 уд/мин увеличения ЧСС в покое составляло 22% ($p < 0,0001$) смертности всех причин и 17% ($p < 0,0001$) – сердечно-сосудистой смертности; для женщин соответствующие цифры составляли 19% ($p < 0,0001$) и 14% ($p < 0,0001$) [23].

Мы обнаружили, что пациенты, имеющие ЧСС > 80 уд/мин по сравнению с теми, у кого ЧСС была ≤ 80 уд/мин, имели статистически значимо больший риск развития фатальных и нефатальных событий. После поправки на изучаемые факторы повышенная ЧСС в покое (> 80 уд/мин) и повышенное АД ($\geq 140/90$ мм рт.ст.) продолжали вносить независимый значимый вклад в смертность от всех причин и от ССЗ, а также в развитие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, хотя и в меньшей степени.

Ограничения исследования

Нами представлен анализ для всей выборки без деления на гендерные группы, что вызвано небольшим числом конечных точек. Однако более детальный анализ ЧСС в зависимости от возраста выявил слабую статистически значимую разнонаправленность коэффици-

циента корреляции у мужчин ($+0,03$ уд/год, cor (ЧСС, возраст) $= 0,028$, $p = 0,017$) и у женщин ($-0,04$ уд/год, cor (ЧСС, возраст) $= -0,05$, $p < 0,001$). При этом не выявлено значимых различий рисков общей смертности при повышенном ЧСС между мужчинами (1,50; 95%ДИ 1,07-2,12) и женщинами (2,03; 95%ДИ 1,54-2,69). Полученные результаты подтверждают, что гендерные смещения в изучаемой выборке пренебрежимо малы и существенно не влияют на результаты исследования.

Заключение

Распространенность повышенной ЧСС (> 80 уд/мин) у лиц с АД ≥ 140 мм рт.ст составила 26,34%. Каждые 10 уд/мин значимо увеличивают риск смертности – на 22%. Повышение ЧСС на фоне повышенного АД приводит к росту неблагоприятных исходов. На сегодняшний день существует множество доказательств того, что тахикардию больше не следует рассматривать как невинную клиническую особенность. Необходимо учитывать достаточно высокую распространенность повышенной ЧСС среди пациентов с АГ, что может иметь серьезное значение для прогноза фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин.

Благодарности. Авторы выражают признательность участникам исследования ЭССЕ-РФ, усилиями которых были собраны российские данные, использованные в этой статье.

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. Flint A.C., Conell C., Ren X., et al. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med.* 2019;381(3):243. DOI:10.1056/NEJMoa1803180.
2. Huffman M.D., Lloyd-Jones D.M. Global burden of raised blood pressure: Coming into focus. *JAMA.* 2017;317:142. DOI:10.1001/jama.2016.19685.
3. 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;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy33.
4. Heidenreich P.A., Trogdon J.G., Khavjou O.A., et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:933-44. DOI:10.1161/CIR.0b013e31820a55f5.
5. Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A., et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 year old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ESSD. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(4):4-14 (In Russ.). [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2014;14(4):4-14]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
6. Gillman M.W., Kannel W.B., Belanger A., D'Agostino R.B. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1993;125(4):1148-54. DOI:10.1016/0002-8703(93)90128-v
7. Levy R.L., White P.D., Strod W.D., et al. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA.* 1945;129:585-8.
8. Palatini P. Role of Elevated Heart Rate in the Development of Cardiovascular Disease in Hypertension. *J Hypertens.* 2011;58:745-50. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173104.
9. 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 of Cardiol.* 2012;109(5):685-92. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.10.025.
10. Okin P.M., Kjeldsen S.E., Julius S., et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2271-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehq225.
11. Kolloch R., Legler U.F., Champion A., et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: Findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J.* 2008;29(10):1327-34. DOI:10.1093/eurheartj/ehn123.
12. Böhm M., Swedberg K., Komajda M., et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9744):886-94. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61259-7.
13. Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Factors influencing cardiovascular mortality in russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2005;4(1):4-9 (In Russ.). [Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2005;4(1):4-9].
14. Shalnova S.A., Deev A.D., Belova O.A., et al. Heart rate and its association with the main risk factors in the population of men and women of working age. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):819-26 (In Russ.). [Шальнова С.А., Деев А.Д., Белова О.А. и др. Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин

- трудоспособного возраста. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2017;13(6):819-26]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-6-819-826.
15. Shabalin V.V., Grinshtein Y.I., Ruf R.R., Shtrikh A.Yu. Interrelations between heart rate, hypertension, and the other cardiovascular risk factors in Krasnoyarsk Krai population. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2019;34(3):179-85 (In Russ.) [Шабалин В.В., Гринштейн Ю.И., Руф Р.Р., Штрих А.Ю. Взаимосвязь частоты сердечных сокращений с артериальной гипертензией и другими кардиоваскулярными факторами риска в популяции Красноярского края. Сибирский Журнал Клинической и Экспериментальной Медицины. 2019;34(3):179-85]. DOI:10.29001/2073-8552-2019-34-3-179-185.
16. Rogowski O., Steinvil A., Berliner S., et al. Elevated resting heart rate is associated with the metabolic syndrome. Cardiovasc Diabet. 2009;8:55. DOI:10.1186/1475-2840-8-55.
17. Schroeder E.B., Chambless L.E., Liao D., et al. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate Variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Diabetes Care. 2005;28(3):668-74. DOI:10.2337/diacare.28.3.668.
18. Farinero E., Stranges S., Guglielmucci G., et al. Heart rate as a risk factor in hypertensive individuals: the Italian Tensiopulse Study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 1999;9:196-202.
19. Palatini P., Dorigatti F., Zaetta V. et al. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: the HARVEST Study. J Hypertens. 2006;24:1873-80. DOI:10.1097/01.hjh.0000242413.96277.5b.
20. Vazir A., Claggett B., Cheng S., et al. Association of Resting Heart Rate and Temporal Changes in Heart Rate With Outcomes in Participants of the Atherosclerosis Risk in Communities Study. JAMA Cardiol. 2018;3(3):200-6. DOI:10.1001/jamacardio.2017.4974.
21. Dalal J., Dasbiswas A., Sathyamurthy I., et al. Heart Rate in Hypertension: Review and Expert Opinion. Int J Hypertens. 2019;2019:2087064. DOI:10.1155/2019/2087064.
22. Zhang D., Shen X., Qi X. Resting Heart Rate and all cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. CMAJ. 2016;188(3):E53-63. DOI:10.1503/cmaj.150535.
23. Raisi-Estabragh Z., Cooper J., Judge R., et al. Age, sex and disease-specific associations between resting heart rate and cardiovascular mortality in the UK BIOBANK. PLoS ONE. 2020;15(5):e0233898. DOI:10.1371/journal.pone.0233898.

About the Authors:

Svetlana A. Shalnova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Vladimir A. Kutsenko – Junior Researcher, Laboratory of Biostatistics, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Post-Graduate Student, Chair of Probability Theory, Department of Mathematics, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University

Anna V. Kapustina – Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Elena B. Yarovaya – PhD (Physics and Mathematics), Professor, Head of Laboratory of Biostatistics, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Associate Professor, Chair of Probability Theory, Department of Mathematics, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University

Yulia A. Balanova – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Svetlana E. Evstifeeva – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Asiya E. Imaeva – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Sergey A. Maksimov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Galina A. Muromtseva – PhD (Biology), Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Natalia V. Kulakova – MD, PhD, Associate Professor, Pacific State Medical University

Olga N. Kalachikova – PhD (Economics), Deputy Director for Research, Head of Department for Research on the Level and Lifestyle of the Population, Vologda Research Center of the Russian Academy of Sciences

Tatiana M. Chernykh – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy and Endocrinology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

Olga A. Belova – MD, Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Ivanovo Regional Cardiology Clinic

Galina V. Artamonova – MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research, Head of Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Elena V. Indukaeva – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Сведения об авторах:

Шальнова Светлана Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦТПМ

Куценко Владимир Александрович – м.н.с., лаборатория биostatистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦТПМ; аспирант, кафедра теории вероятностей, отделение математики, механико-математический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова

Капустина Анна Владимировна – с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦТПМ

Яровая Елена Борисовна – д.ф.м.н., профессор, руководитель лаборатории биostatистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦТПМ; доцент, кафедра теории вероятностей, Отделение математики, Механико-математический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова

Баланова Юлия Андреевна – к.м.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦТПМ

Евстифеева Светлана Евгеньевна – к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦТПМ

Имаева Асия Эмверовна – к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦТПМ

Максимов Сергей Алексеевич – д.м.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦТПМ

Муромцева Галина Аркадьевна – к.б.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦТПМ

Кулакова Наталья Валентиновна – к.м.н., доцент, Тихоокеанский государственный медицинский университет

Калачикова Ольга Николаевна – к.э.н., зам. директора по научной работе, зав. отделом исследования уровня и образа жизни населения, Вологодский научный центр РАН

Черных Татьяна Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

Белова Ольга Анатольевна – зам. главного врача по организационно-методической работе, Ивановский кардиологический диспансер

Артамонова Галина Владимировна – д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, зав. отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Индукеева Елена Владимировна – к.м.н., с.н.с., лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, отдел оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Yurii I. Grinshtein – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

Roman A. Libis – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Orenburg State Medical University

Dmitry V. Duplyakov – MD, PhD, Professor, Director of Research Institute of Cardiology, Samara State Medical University

Oxana P. Rotar – MD, PhD, Chief Researcher, Research Laboratory of Epidemiology of Non-Communicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre

Irina A. Trubacheva – MD, PhD, Head of Department of Population Cardiology, Deputy Director for Scientific and Organizational Work, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

Victoria N. Serebryakova – MD, PhD, Head of Laboratory of Registers of Cardiovascular Diseases, High-Tech Interventions and Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

Alexey Yu. Efanov – MD, PhD, Head of Center for International Education, Tyumen State Medical University

Alexandra O. Konradi – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director General for Research, Almazov National Medical Research Centre

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center of Cardiology

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Гринштейн Юрий Исаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, Институт последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Либис Роман Аронович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Оренбургский государственный медицинский университет

Дупляков Дмитрий Викторович – д.м.н., профессор, директор НИИ кардиологии, Самарский государственный медицинский университет

Ротарь Оксана Петровна – д.м.н., гл.н.с., НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова

Трубачева Ирина Анатольевна – д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии, зам. директора по научно-организационной работе, НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН

Серебрякова Виктория Николаевна – к.м.н., зав. лабораторией регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН

Ефанов Алексей Юрьевич – д.м.н., руководитель Центра международного образования, Тюменский государственный медицинский университет

Конради Александра Олеговна – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, зам. генерального директора по научной работе, НМИЦ им.В.А. Алмазова

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор НМИЦ кардиологии

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НМИЦТПМ

Приверженность к антигипертензивной терапии: систематический обзор российских проспективных исследований с 2000 по 2019 гг.

Елена Викторовна Бочкарева, Екатерина Кронидовна Бутина*,
Ирина Витальевна Ким, Анна Васильевна Концевая, Оксана Михайловна Драпкина
Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр. 3

Россия относится к странам с высокой распространенностью артериальной гипертонии (АГ), являющейся основной причиной преждевременной смертности в российской популяции. Несмотря на принимаемые меры, уровень артериального давления (АД) контролируют менее трети больных, что может быть обусловлено плохой приверженностью к врачебным рекомендациям и нерегулярным приемом лекарственных препаратов. В статье представлен обзор исследований по оценке/изучению эффективности мероприятий по улучшению приверженности к антигипертензивной терапии (АГТ).

Цель. Подготовить систематический обзор российских исследований по оценке эффективности мероприятий по повышению приверженности к АГТ, определить/охарактеризовать основные направления проводимого вмешательства и методический уровень.

Материал и методы. Поиск полнотекстовых статей по приверженности к АГТ, опубликованных на русском языке в период с 2000 по 2019 гг., проводился в основных российских и международных электронных базах данных eLIBRARY.ru, Embase, Russian Medicine (ЦНМБ), MEDLINE. Из 563 найденных публикаций в обзор было включено 20.

Результаты. В 14 исследованиях приверженность оценивали с помощью 4-балльной шкалы Мориски-Грина (МГ-4), в остальных исследованиях – разработанные вопросники или подсчет таблеток. В 2 исследованиях изучали факторы, ассоциированные с приверженностью. Длительность наблюдения составила от 6 нед до 12 мес, численность участников 30-2435 чел. Более высокая приверженность отмечена у женщин, лиц старше 50 лет, с высшим образованием, работающих, с сопутствующим сахарным диабетом и инфарктом миокарда в анамнезе. Эффективными мероприятиями по улучшению приверженности являлись обучение пациентов (в частности, в исследованиях, улучшение по шкале МГ-4 с 1,8 до 3,9 балла, $p=0,0002$ или от 2,80 до 3,79 балла, $p<0,0001$), телефонные напоминания ($p<0,0001$), обучение самостоятельному измерению АД ($p<0,05$) и фиксированные комбинации лекарственных препаратов ($p<0,05$).

Заключение. Наиболее эффективные способы улучшения приверженности – обучение пациентов и использование фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. В большинстве исследований применялись субъективные методы оценки приверженности.

Ключевые слова: артериальная гипертония, приверженность к лечению, систематический обзор.

Для цитирования: Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Ким И.В., Концевая А.В., Драпкина О.М. Приверженность к антигипертензивной терапии: систематический обзор российских проспективных исследований с 2000 по 2019 год. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):770-779. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-20

Adherence to Antihypertensive Therapy: A Systematic Review of Russian Prospective Studies from 2000 to 2019

Elena V. Bochkareva E.V., Ekaterina K. Butina*, Irina V. Kim, Anna V. Kontsevaya, Oxana M. Drapkina
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Petroverigskiy per. 10, Moscow, 101990 Russia

Russia belongs to countries with a high prevalence of arterial hypertension (AH), which is the main cause of premature death in the Russian population. The level of blood pressure (BP) is controlled in less than a third of patients, which may be due to poor adherence to medical recommendations and irregular medication. The manuscript provides a review of studies evaluating the effectiveness of measures to improve adherence to antihypertensive therapy (AHT).

Aim. To prepare a systematic review of Russian studies to assess the effectiveness of measures to increase adherence to AHT, to determine/describe the main directions of the intervention and the methodological level.

Material and methods. The search for full-text articles on adherence to AHT published in Russian in the period from 2000 to 2019 was carried out in the main Russian and international electronic databases eLIBRARY.ru, Embase, Russian Medicine, MEDLINE. Of the 563 publications found, 20 were included in the review.

Results. In 14 studies, adherence was assessed using the 4-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4), other studies used bespoke questionnaires or pill counts. Two studies examined factors associated with adherence. The observation period was up to 6 weeks to 12 months, the number of participants is 30-2435 people. A higher adherence was noted in women, people over 50 years old, with higher education, working, with concomitant diabetes mellitus and a history of myocardial infarction. Patient education was effective interventions to improve adherence (in particular, in studies, improvement on the MMAS-4 from 1.8 to 3.9 points, $p=0.0002$ or from 2.80 to 3.79 points, $p<0.0001$), telephone reminders ($p<0.0001$), training in self-measurement of blood pressure ($p<0.05$) and fixed combinations of drugs ($p<0.05$).

Conclusion. The most effective ways to improve adherence are patient education and the use of drugs fixed combinations. In most studies, subjective methods of adherence assessing were used.

Keywords: arterial hypertension, adherence to treatment, systematic review.

For citation: Bochkareva E.V., Butina E.K., Kim I.V., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M. Adherence to Antihypertensive Therapy: A Systematic Review of Russian Prospective Studies from 2000 to 2019. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):770-779. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-20

Received/Поступила: 16.07.2020
Accepted/Принята в печать: 17.08.2020

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
ebutina@gnicpm.ru

Введение

Россия относится к числу стран с высокой распространенностью артериальной гипертензии (АГ), частота которой в популяции взрослого населения составляет 44% [1]. Гипертензия является основной причиной преждевременной смертности в российской популяции, несмотря на существование большого числа эффективных антигипертензивных препаратов, менее трети больных контролируют артериальное давление (АД) [1].

Одна из причин неудовлетворительного контроля АД – недостаточная приверженность больных врачебным рекомендациям и нерегулярный прием лекарственных препаратов [2]. Приверженность к антигипертензивной терапии (АГТ) со временем постепенно снижается, это приводит к тому, что примерно 10% пациентов периодически пропускают прием очередной дозы препарата, и около половины пациентов через 1 год прекращают лечение [3]. Плохая приверженность к АГТ ассоциируется с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и служит основной причиной неэффективности лечения и повторных госпитализаций [4]. В противоположность этому хорошая приверженность сопровождается снижением числа неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Клиническая значимость проблемы побуждает к разработке эффективных стратегий, направленных на повышение приверженности больных АГ к рекомендованному лечению и, прежде всего – АГТ. В настоящее время в мире опубликовано значительное количество работ, посвященных факторам, связанным с плохой приверженностью, и разработке подходов к ее улучшению. Однако не все результаты зарубежных исследований могут быть применимы в российских условиях из-за имеющихся отличий в условиях оказания медицинской помощи между национальными системами здравоохранения, в представлениях населения о здоровье и необходимости длительного приема лекарств при асимптомном и малосимптомном течении заболевания.

Цель: подготовить систематический обзор российских исследований по оценке эффективности мероприятий по повышению приверженности к АГТ, определить/охарактеризовать основные направления проводимого вмешательства и методический уровень.

Материал и методы

Систематический обзор подготовлен в соответствии с руководством по представлению отчетности (PRISMA) [6].

Характеристика исследований. В обзор включали проспективные исследования, выполненные россий-

скими исследователями на российской популяции среди лиц старше 18 лет с диагнозом АГ 1-3 степени, принимающих АГТ. Ограничений по объему выборки, характеру вмешательств, направленных на повышение приверженности, продолжительности наблюдения, лекарственным препаратам в группе сравнения и исходам не было.

Характеристика публикаций. Включались опубликованные полнотекстовые оригинальные статьи в журналах, сборниках трудов/материалах конференций, на русском языке. Поиск проводился среди работ, опубликованных в период с 2000 по 2019 гг.

Источники информации. Поиск исследований проводился в период с 22.10.2019 г. по 14.11.2019 г. (дата последнего поиска) в крупных российских и зарубежных электронных базах данных (БД). Проведены систематические поиски следующих электронных БД:

1. Российская научная электронная библиотека «eLIBRARY.ru», к 22.10.2019 г. было получено 364 публикации;
2. Центральная научная медицинская библиотека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (ЦНМБ), к 25.10.2019 г. было получено 72 публикации;
3. MEDLINE (PubMed), к 14.11.2019 г. было получено 37 публикаций;
4. Embase, к 10.11.2017 г. было получено 88 публикаций.

Стратегия поиска. Поиск в eLIBRARY.ru выполнялся в несколько этапов. На 1 этапе выполнялся поиск результатов по следующей формуле:

«Что искать» (формула поиска): комплае* OR комплай* OR приверженност* OR complianc* OR noncomplianc*.

«Где искать»: в названии публикации, в аннотации, в ключевых словах.

«Тип публикации»: статьи в журналах, книги, материалы конференции, депонированные рукописи, диссертации, отчеты, патенты.

На 2 этапе проводился поиск среди найденных результатов по следующей формуле:

«Что искать»: антигипертенз* OR гипертенз* OR гипертон* OR гипотензивн*.

«Где искать»: в названии публикации, в аннотации, в ключевых словах.

«Тип публикации»: статьи в журналах, книги, материалы конференции, депонированные рукописи, диссертации, отчеты, патенты.

«Параметры»: искать в результатах предыдущего запроса.

2. Поиск в ЦНМБ проводился с помощью Электронного каталога «Российская медицина» (<http://www.scsml.rssi.ru/entermma.html?n=0>).

Применялось следующее «поисковое выражение»:
[[[FT *комплае*] OR [FT *комплаи*] OR [FT *приверженност*] OR [FT *COMPLIANC*] OR [FT *NONCOMPLIANC*] OR [FT *COMPLIANT*] OR [FT *NONCOMPLIANT*] OR [FT * ADHERENCE *] OR [FT * NONADHERENCE *] OR [FT * ADHERENT*] OR [FT * NONADHERENT *] OR [FT * ADHERENCE *]]] AND [[[[FT антигипертенз*] OR [FT гипертенз*] OR [FT гипертон*]]].

3. Поиск в «Embase» проводился с помощью Библиографического ресурса на базе ЦНМБ (<https://www.embase.com/>).

Поисковое выражение было представлено следующим образом: antihypertens* AND russia* AND `patient compliance` OR adherence OR `russia:ca`.

4. Поиск в MEDLINE проводился на платформе PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Поисковая формула: drugs AND increase OR decrease AND compliance OR adherence AND hypertension AND Russia - ["pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ["pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]] OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "drugs"[All Fields]] AND increase[All Fields] OR decrease[All Fields] AND ["patient compliance"[MeSH Terms] OR ["patient"[All Fields] AND "compliance"[All Fields]] OR "patient compliance"[All Fields] OR "compliance"[All Fields] OR "compliance"[MeSH Terms]] OR adherence[All Fields] AND ["hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields]] AND ["russia"[MeSH Terms] OR "russia"[All Fields]]

Отбор исследований для последующей оценки осуществлялся следующим образом:

Работа с БД осуществлялась тремя членами рабочей группы. Производился отбор подходящих исследований из указанных БД по заголовку (идентификация), затем были загружены и изучены резюме всех выбранных публикаций, после чего выбраны необходимые полнотекстовые публикации (скрининг). Полнотекстовые работы, объединялись, дубликаты – исключались (рис. 1).

Извлечение данных. Разработана специальная матрица – электронная таблица Excel для извлечения данных. Каждый член группы осуществлял извлечение данных из 1/3 отобранных работ. В случае возникновения спорных вопросов проводилось обсуждение между участниками группы и принималось согласованное решение.

Извлекались следующие данные:

1. Характеристика публикации: название статьи, авторы, дата публикации/год выпуска статьи или проведения исследования, регион РФ, тип медицинской организации;
2. Характеристика больных АГ, включенных в исследование: численность группы, социально – демографическая характеристика: пол, возраст, образо-

- вание, семейное положение, уровень дохода, трудовой статус (работает/не работает/инвалидность);
3. Клиническая характеристика пациентов: факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), стадия, степень и длительность АГ, наличие ассоциированных клинических состояний, имеющиеся сопутствующие заболевания, данные инструментальных методов обследования;
4. Медикаментозная терапия: группа, конкретное наименование препарата (МНН и торговое), режим приема, доза, лекарственная форма;
5. Тип исследования (дизайн) – рандомизированное или нерандомизированное, ослепление – слепой или открытый способ отнесения участников испытания к той или иной группе;
6. Цель исследования;
7. Продолжительность исследования;
8. Способ/метод оценки приверженности: тест Мориски-Грина, разработанный авторами или модифицированный опросник, подсчет таблеток, другие;
9. Способы повышения приверженности: оптимизация режима приема препаратов; количество назначенных препаратов; улучшение коммуникаций медработника с пациентом, в том числе, более частые визиты к врачу; мотивационные беседы с пациентом; проведение «школ здоровья»; самоконтроль АД; письменные инструкции для пациента и другие;
10. Условия проведения вмешательства, длительность вмешательства;
11. Факторы, потенциально влияющие на приверженность;
12. Основные результаты исследования, показатели приверженности, динамика АД, достижение целевых показателей АД;
13. Детали статистического анализа, достоверность;
14. Основные положения авторского резюме и выводов;
15. Причина исключения статьи.

Результаты

В указанный период при первичном поиске было найдено 563 источника, среди которых только 20 статей соответствовали заявленной теме и критериям отбора, в этих работах отражены материалы 19 исследований. Схема последовательности отбора исследований по приверженности к АГТ у взрослого населения отражена на рис. 1.

Характеристики исследований представлены в табл.1. Всего включено 8 рандомизированных и 11 проспективных интервенционных исследований (в том числе, 5 многоцентровых исследований).

Общее количество пациентов в анализируемых исследованиях составило 10920, при этом количество пациентов, включенных в исследования, варьировалось от 30 до 2435 участников.

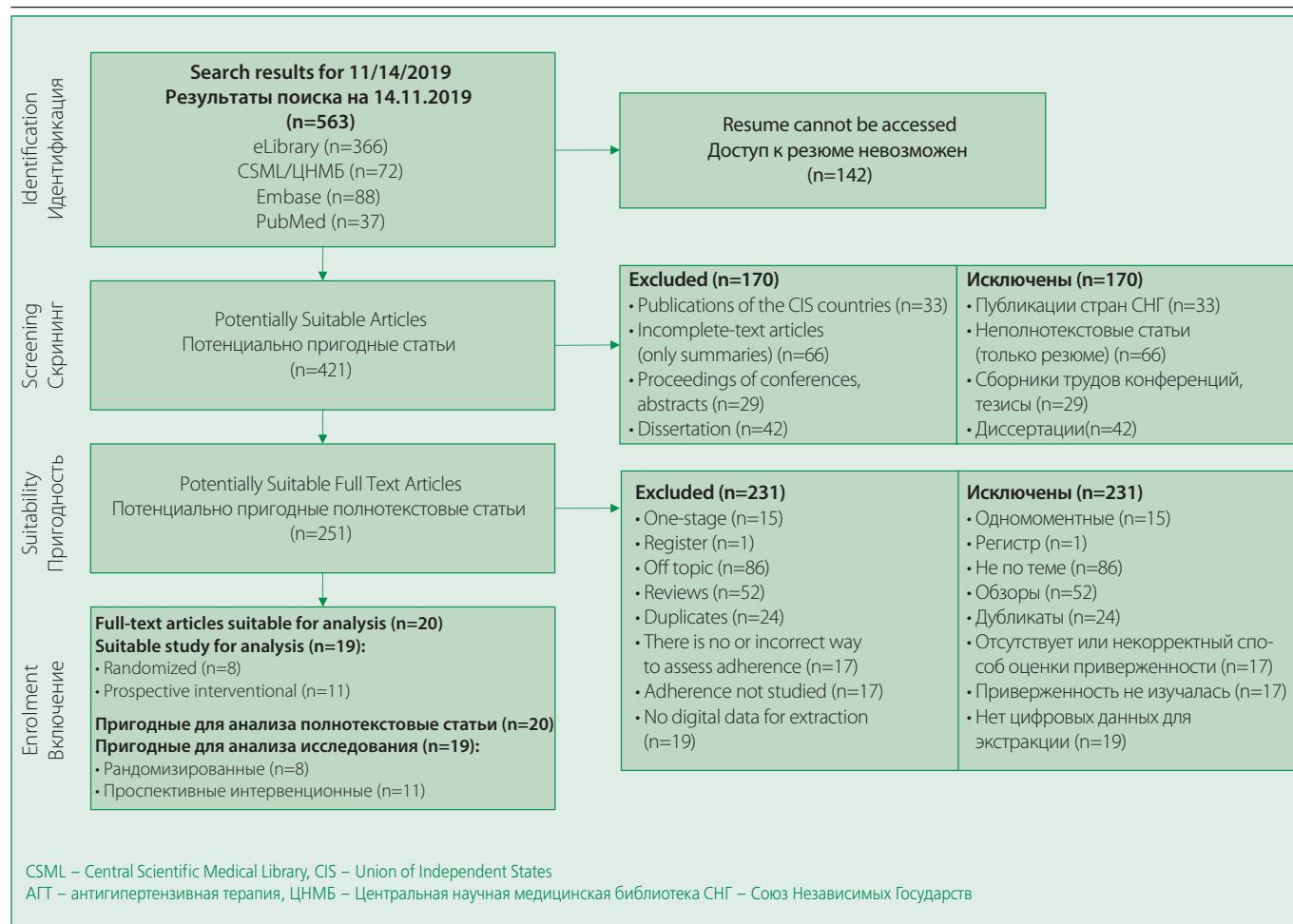


Figure 1. Selection scheme for Russian prospective studies on adherence to antihypertensive therapy in the adult population from 2000 to 2019

Рисунок 1. Схема последовательности отбора российских проспективных исследований по приверженности к АГТ у взрослого населения с 2000 по 2019 гг.

Продолжительность наблюдения варьировала от 6 нед до 12 мес.

Способы оценки приверженности

В 14 из 19 исследований приверженность АГТ оценивали с использованием вопросника МГ-4, при этом в одном из них МГ-4 был модифицирован 2 дополнительными вопросами. В 4 исследованиях использовался разработанный авторами оригинальный опросник, или один вопрос о регулярности приема лекарств. Однако не было никакой информации о валидации разработанных вопросников.

Оценка приверженности с помощью подсчета таблеток осуществлялась в 4 исследованиях, в 3 исследованиях использовалось более одного метода.

Ни в одном из исследований не использовались объективные методы оценки приверженности, например, определение препаратов в биологических жидкостях (моча, кровь, слюна), или электронные дозаторы терапевтических единиц/таблеток.

Факторы, ассоциированные с приверженностью к антигипертензивной терапии

В 2 исследованиях, была изучена связь между приверженностью и некоторыми социально-демографическими и клиническими факторами. Отмечена более высокая приверженность у женщин [7,8], лиц в возрасте > 50 лет [7], работающих [7], с высшим образованием [7]. Более высокая приверженность отмечена при наличии сахарного диабета [8] и перенесенного инфаркта миокарда [7]. Прием нескольких антигипертензивных препаратов (2 и более) сопровождался снижением приверженности [8].

Виды вмешательства, направленные на повышение приверженности

Для повышения приверженности применялись различные формы обучения пациентов в 6 исследованиях [9-15], либо оптимизация схемы назначения препарата в 11 исследованиях [7-11,16-22], в 9 из них использовали ФК антигипертензивных препаратов

Table 1. The effectiveness of interventions to increase adherence to antihypertensive therapy in hypertensive patients according to Russian studies in 2000-2019

Таблица 1. Эффективность вмешательств по повышению приверженности к АГТ у больных АГ по данным российских исследований 2000-2019 гг.

Исследования	Дизайн	n	Возраст пациентов (лет)	Степень повышения АД	Длительность наблюдения	Характер вмешательства	Способы определения приверженности	Основные результаты, (баллы по шкале МГ-4, % приверженных)
Чеснокова И.В., 2019 [26]	рандомизированное	92	45-65	2-3	12 мес	ФК амлодипин/периндоприл	МГ-4	Увеличение показателя приверженности с $2,65 \pm 1,19$ до $3,57 \pm 0,71$ балла; $p < 0,05$
Володина И. В. и соавт. [32]	рандомизированное	70	$80,7 \pm 2,7$ (жен) $80,3 \pm 2,5$ (муж)	1-2	3 мес	ФК амлодипин/лизиноприл	подсчет таблеток	Увеличение приверженных к терапии с 43% до 84%, $p < 0,0001$
Смирнова М.Д. и соавт. [31]	рандомизированное	60	45-75	1-2	3 мес	Обеспечение домашним тонометром	МГ-4, подсчет таблеток	Увеличение показателя приверженности в группе вмешательства по МГ-4: с $1,7 \pm 1,2$ до $3,0 \pm 1,1$ баллов, $p = 0,000$; По подсчету таблеток: с 5% до 96,4%, $p < 0,001$
Ощепкова Е.В. и соавт. [37]	рандомизированное	30	30-71	1-2	12 мес	Самоконтроль АД, обучение пациентов	Разработанный опросник	Приверженность в основной группе составила – 84% , в контрольной группе - 27%, $p < 0,05$
Агеев Ф.Т. и соавт. [11]	рандомизированное	60	$62,5 \pm 2,2$	1-2	6 мес	ФК энalapрил/гидрохлортиазид	МГ-4	Увеличение показателя приверженности в основной группе с $1,62 \pm 0,27$ до $3,53 \pm 0,21$ балла, $p = 0,00001$. Статистически значимых различий между основной и контрольной группами не получено.
Кобалава Ж.Д. и соавт. [12, 13]	рандомизированное, многоцентровое	906	$56,2 \pm 10,6$ (жен) $54,9 \pm 10,9$ (муж)	Неконтролируемая АГ	12 мес	Первая упаковка периндоприла бесплатно+обучение пациентов+телефонные напоминания	МГ-4	Соотношение приверженных пациентов в основной и контрольной группах: 52,2% и 71,7% соответственно, $p < 0,0001$
Сарычева А.А. и соавт. [14]	рандомизированное	150	40-65	нет данных	12 мес	Электронная версия SCORE	МГ-4	Через 6 мес: показатели приверженности в основной и контрольной группах: 2,75 и 1,88 балла соответственно, $p < 0,001$; Через 12 мес: основная группа: 2,14 балла, контрольная – 1,27 балла, $p < 0,001$
Фофанова Т.В. и соавт. [15]	рандомизированное	60	$61,2 \pm 1,8$ (жен) $61,8 \pm 2,1$ (муж)	1-2	6 мес	ФК энalapрил /индапамид в одном блистере	МГ-4	Увеличение показателя приверженности в основной группе с $2,11 \pm 0,22$ до $3,37 \pm 0,19$, $p = 0,00006$ Увеличение % пациентов получивших 4 балла по шкале МГ-4 в основной группе с 11,1 до 59,3, $p = 0,0003$
Котовская Ю.В. и соавт. [35]	Проспективное наблюдательное	2435	$59,3 \pm 11,2$	Неконтролируемая АГ	3 мес	ФК периндоприл/амлодипин	МГ модифицирован	Увеличение показателя приверженности в основной группе с $3,12 \pm 0,86$ до $3,6 \pm 0,74$ баллов, $p < 0,05$. Увеличение % пациентов получивших 4 балла по шкале МГ-4 с 44,2% до 82,8%, p – уровень значимости не указан.
Карпов Ю.А. и соавт. [16]	Проспективное наблюдательное многоцентровое	2120	22-88 лет	2-3	3 мес	ФК периндоприл/индапамид+более частые визиты к врачу	МГ-4	Увеличение показателя приверженности по МГ-4: с $2,78 \pm 1,39$ до $3,61 \pm 0,77$ балла, $p = 0,00001$

Table 1. The effectiveness of interventions to increase adherence to antihypertensive therapy in hypertensive patients according to Russian studies in 2000-2019

Таблица 1. Эффективность вмешательств по повышению приверженности к АГТ у больных АГ по данным российских исследований 2000-2019 гг. (Продолжение)

Исследования	Дизайн	n	Возраст пациентов (лет)	Степень повышения АД	Длительность наблюдения	Характер вмешательства	Способы определения приверженности	Основные результаты, (баллы по шкале МГ-4, % приверженных)
Глезер М.Г. и соавт. [17]	Проспективное наблюдательное многоцентровое	957	56,5±11,5	1-2	3 мес	Новая лекарственная форма: перорально распадающаяся таблетка периндоприла аргинина	МГ-4	Увеличение показателя приверженности по МГ-4: с 2,76±1,25 до 3,57±0,89 балла, p<0,00001
Глезер М.Г. и соавт. [18]	Проспективное наблюдательное многоцентровое	1351	59,4±11,1	эссенциальная	3 мес	ФК периндоприл/амлодипин	МГ-4	Увеличение показателя приверженности по МГ-4: с 2,95±1,22 до 3,59±0,94 балла, p<0,05
Глезер М.Г. и соавт. [19]	Проспективное наблюдательное многоцентровое	1969	60,1±0,3	Нет данных	3 мес	ФК эналаприл/индапамид+ обучение пациентов	МГ-4	Увеличение показателя приверженности по МГ-4: с 2,80 до 3,79, p<0,0001
Свириев Ю.В. и соавт. [33]	Проспективное наблюдательное	115	51,3±9,6	1-2	6 мес	ФК эналаприл/индапамид в одном блистере+первая упаковка препарата бесплатно	МГ-4, подсчет таблеток	Увеличение % пациентов получивших 4 балла по шкале МГ-4 с 38% до 90%, p<0,001; Увеличение приверженных пациентов до 97%
Каграманян И.Н. [20]	Проспективное наблюдательное	50	64,06±0,49 (жен) 61,88±1,28 (муж)	1-3	6 мес	Обучение пациентов	Разработанный опросник	Увеличение % приверженных к терапии с 27% до 67%, p<0,05
Каскаева Д.С. и соавт. [21]	Проспективное наблюдательное	250	20-64 (муж)	1-3	6 мес	Обучение пациентов	МГ-4	Увеличения приверженных к терапии пациентов с 38,6±5,2% до 57,7±5,3%, p=0,04
Панов А.В. и соавт. [36]	Проспективное наблюдательное	60	57,65±1,59	1-2	12 мес	ФК амлодипин/лизиноприл+ бесплатная упаковка препарата +более частые визиты к врачу	Разработанный опросник, Подсчет таблеток	Соотношение приверженных к терапии пациентов в основной и контрольной группах: 93% и 80% соответственно, p - уровень значимости не указан; По подсчету таблеток – нет данных
Ушакова С.Е. и соавт. [22]	Проспективное наблюдательное	52	50,08±7,25	2	6 мес	Обучение пациентов	Разработанный опросник	Увеличение доли пациентов ежедневно принимающих лекарства с 38,5% до 82,7%, p<0,05. Повышение готовности пациентов платить деньги за гипотензивные препараты с 230±199,6 до 327±272 руб, p<0,05.
Чазова И.Е. и соавт. [23]	Проспективное наблюдательное	193	60,3±8,0	нет данных	6 недель	Обучение пациентов	МГ-4	Увеличение показателя приверженности в основной группе: с 1,8±0,9 до 3,9±0,1 баллов, p=0,0002

АГТ – антигипертензивная терапия, АГ – артериальная гипертензия, ФК – фиксированная комбинация, МГ-4 – опросник Мориски-Грина по приверженности, состоящий из 4-х вопросов

[7,8,11,16-18,20-22]. В одном исследовании применяли мотивационную технологию: пациентам демонстрировали электронную версию шкалы SCORE, при этом врач показывал пациенту возможность снижения сердечно-сосудистого риска при выполнении рекомендаций по отказу от курения, контролю АД и снижению уровня холестерина [23]. В двух исследованиях [24,25] пациенты обучались мониторингу АД в домашних условиях. В 6 исследованиях использовали более одного метода повышения приверженности.

Эффективность вмешательства по данным рандомизированных исследований

В 2-х исследованиях [9,10] проводилось многоплановое вмешательство, включавшее повышение информированности пациентов в рамках образовательной программы, бесплатную выдачу первой упаковки антигипертензивного препарата, регулярные визиты к врачу и телефонные напоминания, что способствовало значительному улучшению приверженности. Через 12 мес доля приверженных пациентов с показателем 4 балла по шкале МГ-4 в группе вмешательства составила 71,7%, в контрольной группе – 52,2% ($p<0,0001$) (табл. 1). Демонстрация электронной версии шкалы SCORE позволяла достичь более высокой приверженности в основной группе, чем в контрольной группе, с показателем среднего балла по шкале МГ-4 через 6 мес 2,75 и 1,88 балла, соответственно ($p<0,001$), а через 12 мес 2,14 и 1,27 балла, соответственно ($p<0,001$) [23].

Обучение пациентов домашнему мониторингу АД приводило к значительному улучшению приверженности, с сохранением эффекта в течение 1 года [25].

Предоставление пациенту автоматического тонометра для измерения АД в домашних условиях также позволяло значительно увеличить приверженность к АГТ, при этом в группе вмешательства показатель по шкале МГ-4 увеличивался с $1,7\pm 1,2$ до $3,0\pm 1,1$ балла ($p<0,000$), а доля приверженных больных – с 5 до 96,4%, соответственно ($p<0,001$) [24].

При назначении ФК в рандомизированных исследованиях наблюдалась лучшая приверженность к АГТ по данным шкалы МГ-4 [16,17] и подсчета таблеток [21].

В двух исследованиях [16,17] авторы делают вывод о преимуществе ФК, но данные, представленные в публикациях, это заключение не подтверждают.

Нерандомизированные интервенционные исследования

В пяти исследованиях оценивались обучающие программы, позволяющие повысить информированность пациентов [11-15]. При этом приверженность к

терапии по шкале МГ-4 повышалась, в частности, с 2,80 до 3,79 баллов ($p<0,0001$) [11], или с 1,8 до 3,9 баллов ($p=0,0002$) [15], а доля приверженных пациентов с показателем 4 балла увеличилась с 38,6 до 57,9% ($p=0,04$) [13]. Приверженность, оцениваемая по разработанному оригинальному опроснику, увеличилась с 27 до 67% ($p<0,05$) [12]. Доля пациентов, ежедневно измеряющих АД, увеличилась с 28,8 до 65,4% ($p<0,05$), ежедневно принимающих антигипертензивные препараты – с 38,5 до 82,7% ($p<0,05$) [14].

Влияние приема ФК антигипертензивных препаратов на приверженность оценивалось в 7 нерандомизированных исследованиях [7,8,11,18-20,22]. Применение ФК ассоциировалось со значительным увеличением приверженности, измеренной по шкале МГ-4, по сравнению с исходным уровнем [7,8,11,18-20].

При использовании разработанного опросника также была показана стабильно высокая приверженность при лечении ФК (ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и блокатора кальциевых каналов) у 97 и 93% больных через 6 и 12 мес наблюдения, соответственно [22].

Связь показателей приверженности с антигипертензивным эффектом

Улучшение приверженности к приему препаратов сопровождалось достоверным снижением уровня АД [15,17,19,24,26]. Наблюдалось снижение как средних показателей/значений АД [17,19,26], так и увеличение доли больных, достигших целевого уровня АД [15,24,26].

Критическая оценка качества исследований

Имеется весьма небольшое количество рандомизированных исследований, ни одно из которых не было слепым. Нерандомизированные исследования характеризуются гетерогенностью групп пациентов, высокой частотой сопутствующей патологии, используются только субъективные методы оценки приверженности (вопросники), встречается неполное или выборочное представление результатов.

Обсуждение

Данное исследование является первым систематическим обзором российских проспективных исследований по проблеме приверженности к АГТ.

Включенные в анализ исследования существенно различались по размерам выборки: некоторые включали от нескольких сотен до нескольких тысяч человек [8-11,18-20], другие – намного меньше, от 30 до 70 человек [12,14,16,17,21,22,24,25]. Период наблюдения также значительно варьировал – от 6 нед

[15] до 12 мес [9,10, 22, 25]. Одно исследование имело общую продолжительность 4 года [18], но для анализа были доступны только данные за 3 мес наблюдения.

Для оценки эффекта вмешательства наиболее часто – в 14 исследованиях использовали шкалу МГ-4, значительно реже – разработанный опросник или подсчет таблеток (табл. 1).

Практически во всех исследованиях были получены статистически значимые положительные результаты проведенного вмешательства, что, возможно, обусловлено тенденцией к опубликованию более успешных работ, и может являться причиной системной ошибки (publication bias).

Наиболее часто для повышения приверженности применялась оптимизация режима приема лекарств, которая заключалась в назначении ФК вместо приема нескольких лекарственных препаратов [7,8,11,16-18,20-22,26]. Показана эффективность данного подхода – увеличение среднего балла по шкале МГ-4, доли приверженных пациентов по шкале МГ-4 и по данным оригинального опросника, повышение комплаентности при подсчете таблеток, что согласуется результатами аналогичных зарубежных исследований [27].

Достаточно часто мероприятия по повышению приверженности представляют собой обучение пациентов по специально разработанным образовательным программам [9-15]. Программы включают, как правило, несколько компонентов: информирование пациентов о заболевании и его лечении, обучение навыкам контроля АД и т.п., однако значимость различных элементов программы для достижения оптимального эффекта не изучалась.

Повышению приверженности к приему лекарств способствовало наличие у пациентов аппаратов для автоматического домашнего измерения АД [24,25], что является практически важным наблюдением, и должно учитываться врачами первичного звена здравоохранения, осуществляющими наблюдение за больными АГ.

Применение электронной версии шкалы SCORE с демонстрацией возможностей по снижению сердечно-сосудистого риска в результате коррекции АД, апробированное в исследовании [23], также может служить хорошим инструментом для практического врача, позволяющим мотивировать пациентов к регулярному приему антигипертензивных препаратов.

Вместе с тем в двух рандомизированных исследованиях было замечено отсутствие различий между основной и контрольной группой как по показателям приверженности, так и по степени снижения АД [21,24], при этом положительная динамика наблюдалась как в основной, так и в контрольной группе. Это могло быть связано с особенностями дизайна ис-

следования, в результате чего тактика ведения пациентов была оптимизирована в обеих группах (более частые визиты к врачу, выдача дневников самоконтроля, памяток по изменению образа жизни и т.п.), а также с недостаточной численностью групп больных (60 и 70 человек).

Антигипертензивный эффект оценивали по динамике средних показателей АД, либо по частоте достижения целевых показателей. Параметры суточного мониторингирования АД оценивали только в одном исследовании [26].

Ограничения

Ни одно из рандомизированных исследований не было слепым. Для оценки приверженности практически во всех работах использовались вопросники, т.е. субъективные методики, в том числе, разработанные самими авторами, сведения о тестировании или валидации которых не приводятся. Численность пациентов в группах вмешательства и контроля могла различаться [25], в некоторые исследования включали только неприверженных пациентов [9,10], в двух рандомизированных не слепых контролируемых исследованиях не сообщались исходные показатели приверженности (неполное представление данных) [23,25]. Единственный объективный метод, используемый для оценки приверженности, был косвенным, и заключался в подсчете таблеток [7,21,22,24].

Субъективные методы оценки приверженности, основанные на оценке пациента (вопросники), следует использовать с осторожностью, поскольку показатели приверженности при этом завышены на 20% по сравнению с объективной оценкой [28]. К объективным косвенным методам оценки приверженности относятся подсчет таблеток, а также различные электронные дозаторы [29]. В российских условиях, к сожалению, пока невозможно использовать для оценки приверженности электронные базы данных о выписанных рецептах и приобретении препаратов в аптеках, что является одним из методов оценки приверженности за рубежом [30-32]. «Золотым стандартом» для оценки приверженности является измерение концентрации лекарственных препаратов в биологических жидкостях, например, в крови или моче [33], что не было использовано ни в одном из исследований, представленных в настоящем обзоре.

Однако проблема качества проведения исследований по приверженности к АГТ является актуальной не только для России, но и за рубежом. В Кохрейновском обзоре исследований по улучшению приверженности 2014 г. [34] было найдено только 13 исследований по АГТ, которые были пригодны для включения. Был отмечен неудовлетворительный (плохой) общий уровень (качество) таких исследований, и подчеркнута

необходимость использования объективных показателей приверженности. Для этой цели был разработан проект «Accelerating Barriers for Compliance» [35], а также рекомендации Emerge для решения проблемы использования стандартных методов оценки приверженности [36].

Анализ публикаций показывает, что интерес к вопросам приверженности к АГТ среди российских исследователей возрастает. В период с 2013 по 2019 гг. публикаций по данной проблеме было на 85% больше, чем за предыдущие 5 лет.

Закключение

Таким образом, в целом опубликованные работы дают объективную картину неудовлетворительной

приверженности медикаментозному лечению АГ, что, безусловно, является серьезной проблемой, учитывая существенное экономическое бремя для пациентов и системы здравоохранения, связанное с этим заболеванием. Очевидна необходимость внедрения новых для нашей страны типов вмешательства по улучшению приверженности, признанных перспективными и хорошо зарекомендовавших в зарубежных исследованиях [37–39].

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. Balanova Yu.A., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., et al. Life quality of persons with arterial hypertension in Russia – is there relation to treatment? (by data from populational study ESSE-RF). *Russ J Cardiol.* 2016;9(137):7–13 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., и др. Качество жизни лиц с артериальной гипертензией в России – есть ли связь со статусом лечения? (по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ). *Российский Кардиологический Журнал.* 2016;9(137):7–13]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-9-7-13.
2. Burnier M. Managing 'resistance': is adherence a target for treatment? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23:439–43. DOI:10.1097/MNH.0000000000000045.
3. Vrijens B., Vincze G., Kristanto P., et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ.* 2008;336:1114–7. DOI:10.1136/bmj.39553.670231.25.
4. Kolandaivelu K., Leiden B.B., O'Gara P.T., Bhatt D.L. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J.* 2014;35:3267–76. DOI:10.1093/eurheartj/ehu364.
5. Chowdhury R., Khan H., Heydon E., et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013;34:2940–8. DOI:10.1093/eurheartj/ehs295.
6. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:e1–34. DOI:10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
7. Sviryaev Y.V., Zvartau N.E., Rotari O.P., et al. New perspectives of improving of compliance - results of open study of adherence of patients to treatment with fixed in one blister combinations of enalapril and indapamide. *Arterial Hypertension.* 2006;12(3):262–7 (In Russ.) [Свириев Ю.В., Звартан Н.Э., Ротарь О.П., и др. Новые возможности улучшения комплаентности – результаты открытого исследования приверженности больных к лечению фиксированной в одном блистере комбинации эналаприла и индапамида. *Артериальная Гипертензия.* 2006;12(3):262–7].
8. Kotovskaya Yu. V., Villevalde S.V., Tigai Zh.G., Kobalava Zh.D., on behalf of physicians participating in the CONSTANTA program. Hypertensive patients' adherence, motivation, and awareness during fixed-dose perindopril A and amlodipine combination treatment (results of the CONSTANTA trial). *Ter Arkhiv.* 2015;87(2):64–9. DOI:10.17116/terarkh201587264-69 (In Russ.) [Котовская Ю.В., Виллеальде С.В., Тигай Ж.Г., Кобалава Ж.Д., от имени врачей-участников программы КОНСТАНТА. Приверженность, мотивация и осведомленность больных артериальной гипертензией при лечении фиксированной комбинацией периндоприла А и амлодипина (результаты исследования КОНСТАНТА). *Терапевтический Архив.* 2015;87(2):64–9].
9. Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Isikova K.V. Impact of educational programs and rational use of perindopril on motivation and adherence in arterial hypertension. Results of the PRISMA study. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;20(4):15–21 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Виллеальде С.В., Искова К.В. Эффективность структурированных образовательных программ и рационального применения ингибитора АПФ Перестариума в отношении повышения приверженности и мотивации к антигипертензивной терапии. Результаты исследования ПРИЗМА. *Клиническая Фармакология и Терапия.* 2011;20(4):15–21].
10. Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Isikova K.V. Elevation of compliance and motivation to antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension through educational programs and rational use of angiotensin converting enzyme perindopril. Results of the PRISMA study. *Consilium Medicum.* 2011;5:15–22 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Виллеальде С.В., Искова К.В. Повышение приверженности и мотивации антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией путем образовательных программ и рационального применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента Перестариума. Результаты исследования ПРИЗМА. *Consilium Medicum.* 2011;(5):15–22].
11. Glezer M.G., Deev A.D., on behalf of the participants of the program FORSAZH. How to increase the effectiveness of antihypertensive therapy in clinical practice: results of the Russian observational program FORSAZH. *Kardiologia.* 2016;1:18–24 (In Russ.) [Глезер М.Г., Деев А.Д., от имени участ-

- ников программы ФОРСАЖ. Как увеличить эффективность антигипертензивной терапии в реальной клинической практике: результаты российской наблюдательной программы ФОРСАЖ. *Кардиология.* 2016;56:18–24]. DOI:10.18565/cardio.2016.1.13-24.
12. Kagramanyan I.N. The role of compliance in improving quality of medical care. *Remedium.* 2015;5:25–9 (In Russ.) [Каграманян И.Н., Значение комплаенса в повышении качества медицинской помощи. *Ремедиум.* 2015;5:25–9].
13. Kaskaeva D.S., Petrova M.M., Krylova E.J., et al. Assessment of compliance hypertensive patients at 6 months follow-up, dynamic railway workers. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2015;4:50–2 (In Russ.) [Каскаева Д.С., Петрова М.М., Крылова Е.Ю., и др. Оценка комплаентности больных артериальной гипертензией через 6 месяцев динамического наблюдения у работников железнодорожного транспорта. *Международный Журнал Прикладных и Фундаментальных Исследований* 2015;4:50–2].
14. Ushakova S.E., Kontsevaya A.V., Knyazhevskaya O.V., et al. Therapeutic education and treatment compliance in hypertensive patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2005;4(1):32–5 (In Russ.) [Ушакова С.Е., Концевая А.В., Княжевская О.В. и др. Эффект терапевтического обучения пациентов с артериальной гипертензией на приверженность лечению. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2005;4(1):32–5].
15. Chazova I.E., Ageev F.T., Fofanova T.V., et al. Education and self-education of the patients is an important step towards increasing patients acceptance of therapy. *Systemic Hypertension.* 2014;3:7–10 (In Russ.) [Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., и др. Обучение и самообразование пациента – важный шаг на пути повышения приверженности пациента лечению. *Системные Гипертензии.* 2014;3:7–10].
16. Ageev F.T., Drobizhev M.B., Smirnova M.D., et al. Free or fixed combination of enalapril and hypothiazide in real ambulatory practice: what is better for a patient with arterial hypertension? *Kardiologia.* 2008;5:10–5 (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Дробижев М.Б., Смирнова М.Д., и др. Свободная или фиксированная комбинация эналаприла и гидрохлортиазид в реальной амбулаторной практике: что лучше для больного артериальной гипертензией? Сравнение эффективности и приверженности к лечению. *Кардиология.* 2008;5:10–5].
17. Fofanova T.V., Plisyuk A.G., Smirnova M.D., et al. Evaluation of treatment effectiveness and adherence to therapy of the combined Enziks preparation and a free combination of enalapril and indapamide in patients with arterial hypertension in the outpatient setting. *Serdtshe.* 2008;5(7):298–302 (In Russ.) [Фофанова Т.В., Плисюк А.В., Смирнова М.Д., и др. Оценка эффективности лечения и приверженности к терапии комбинированного препарата Энзискс и свободной комбинации эналаприла и индапамида у больных с артериальной гипертензией в амбулаторных условиях. *Сердце.* 2008;5(7):298–302].
18. Karpov Yu.A., on behalf of the FORTISSIMO program participants. The FORTISSIMO program: advantages of fixed full dose combination of perindopril arginine and Indapamide in the treatment of poorly controlled arterial hypertension. *Kardiologia.* 2013;3:37–43 (In Russ.) [Карпов Ю.А., от имени участников программы ФОРТИССИМО. Программа ФОРТИССИМО: преимущества фиксированной полноразовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида в лечении плохо контролируемой артериальной гипертензии. *Кардиология.* 2013;3:37–43].
19. Glezer M.G., on behalf of the OPTIMUM program participants. Evaluation of antihypertensive efficacy and patient adherence to treatment with the new formulation Perindopril arginine (orally disintegrating tablet) in general clinical practice: OPTIMUM Program. *Kardiologia.* 2016;56(4):36–41 (In Russ.) [Глезер М.Г. Оценка антигипертензивной эффективности и приверженности пациентов лечению при использовании новой лекарственной формы периндоприла аргинина в общей клинической практике: программа ОПТИМУМ. От лица участников программы ОПТИМУМ. *Кардиология.* 2016;56(4):36–41]. DOI:10.18565/cardio.2016.4.36-41.
20. Glezer M.G., on behalf of program participants. The use of fixed Perindopril A/Amlodipine combination provides high compliance to therapy, effective and safe arterial pressure lowering in patients with previous ineffective therapy. The POTENTIAL Program. *Kardiologia.* 2015;12:17–24 (In Russ.) [Глезер М.Г., от лица участников программы ПОТЕНЦИАЛ. Программа ПОТЕНЦИАЛ: использование фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина обеспечивает высокую

- приверженность к терапии, эффективное и безопасное снижение артериального давления у пациентов с ранее неэффективной комбинированной терапией. Кардиология. 2015;12:17-24].
11. Volodina I., Poroshina E., Rozov A., Simonova O. Combined therapy in old patients with coronary heart disease and arterial hypertension. Vrach. 2009;4:32-6 (In Russ.) [Володина И., Порошина Е., Розов А., Симонова О. Комбинированная терапия больных старческого возраста с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Врач. 2009;4:32-6].
12. Panov A.V., Alugishvili M.Z., Abesadze I.T., et al. The antihypertensive effect of the fixed combination of Lisinopril and amlodipine in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting. Kardiologia. 2015;6:27-33 (In Russ) [Панов А.В., Алугшвили М.З., Абесадзе И.Т. и др. Антигипертензивные эффекты фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. Кардиология. 2015;6:27-33].
13. Sarycheva A.A., Nebieridze D.V., Kamysheva T.V. Is it possible to improve the adherence to treatment of hypertension and dyslipidemia in patients without clinical manifestations of atherosclerosis? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):602-8 (In Russ.) [Сарычева А.А., Небиридзе Д.В., Камышева Т.В. Можно ли улучшить приверженность к лечению артериальной гипертензии и дислипидемий у пациентов без клинических проявлений атеросклероза? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):602-8]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-602-608.
14. Smirnova M.D., Cygareishvili E.V., Ageev F.T., et al. The availability of a home tonometer as a factor that increases therapy compliance in outpatients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2012;4:44-9 (In Russ.) [Смирнова М.Д., Цыгарейшвили Е.В., Агеев Ф.Т. и др. Наличие домашнего тонометра как фактор, повышающий приверженность терапии больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях. Результаты исследования ВОПРОС. Системные Гипертензии. 2012;4:44-9].
15. Oschepkova E.V., Cagareishvili E.V., Rogoza A.N. Self-monitoring of blood pressure by patients increases adherence to the treatment of arterial hypertension (1 year observation). Systemic Hypertension. 2004;2:32-7 (In Russ.) [Ощепкова Е.В., Цыгарейшвили Е.В., Порожа А.Н. Самоконтроль артериального давления пациентами повышает приверженность к лечению артериальной гипертензии (наблюдение 1 год). Системные Гипертензии. 2004;2:32-7].
16. Chesnokova I.V. Achieving target values of arterial pressure in hypertensive disease through fixed combination of amlodipine and perinopril arginine. International Research Journal 2019;1(79):138-14 (In Russ.) [Чеснокова И.В. Достижение целевых значений артериального давления при гипертонической болезни с помощью фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла аргинина. Международный Научно-Исследовательский Журнал. 2019;1(79):138-14. DOI: 10.23670/IRJ.2019.79.1.027.
17. Tsioufika K., Kreutz B.G., Sykara G., et al. Impact of single-pill combination therapy on adherence, blood pressure control, and clinical outcomes: a rapid evidence assessment of recent literature. J Hypertens. 38:1016-28. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002381.
18. Nguyen T.M., Caze A.L., Cottrellet N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2014;77:427-45. DOI:10.1111/bcp.12194.
19. El Alii M., Vrijens B., Demonceau J., et al. A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system [MEMS] with alternative methods for measuring medication adherence. Br J Clin Pharmacol. 2016;82:268-79. DOI: 10.1111/bcp.12942.
20. Forbes C.A., Deshpande S., Sorio-Vilela F., et al. A systematic literature review comparing methods for the measurement of patient persistence and adherence. Curr Med Res Opin. 2018;34(9):1613-25. DOI: 10.1080/03007995.2018.1477747.
21. Despres F., Perreault S., Lalonde L., et al. Impact of drug plans on adherence to and the cost of anti-hypertensive medications among patients covered by a universal drug insurance program. Can J Cardiol. 2014;30(5):560-7. DOI:10.1016/j.cjca.2013.11.032.
22. Corrao G., Zambon A., Parodi A., et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. J Hypertens. 2008;26:819-24. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7.
23. Tomaszewski M., White C., Patel P., et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) urine analysis. Heart. 2014;100(11):855-61. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305063.
24. Nieuwlaet R., Wilczynski N., Navarro T., et al. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev. 2014;11:CD000011. DOI: 10.1002/14651858. CD000011.pub4.
25. Ascertaining Barriers for Compliance: policies for safe, effective and cost effective use of medicines in Europe. Final Report of the ABC project. June 2012 [cited by Jun 01, 2020]. Available from: <http://abcproject.eu/img/ABC%20Final.pdf>.
26. De Geest S., Zullig L.L., Dunbar-Jacob J., et al. ESPACOMP medication adherence reporting guideline (EMERGE). Ann Intern Med. 2018;169(1):30-5. DOI:10.7326/M18-0543.
27. Conn V.S., Ruppert T.M., Chase J.D., et al. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. Curr Hypertens Rep. 2015;17(12):94. DOI:10.1007/s11906-015-0606-5.
28. Conn V.S., Ruppert T.M. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: systematic review and meta-analysis. Prev Med. 2017;99:269-76. DOI:10.1016/j.ypmed.2017.03.008.
29. Xu R., Xie X., Lia S., et al. Interventions to improve medication adherence among Chinese patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Pharm Pract. 2018;26(4):291-301. DOI:10.1111/jipp.12452.

About the Authors:

Elena V. Bochkareva – MD, PhD, Head of Laboratory of Drug Prevention in the Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Ekaterina K. Butina – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Drug Prevention in the Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Irina V. Kim – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Drug Prevention in the Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Anna V. Kontsevaya – MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Analytical Work, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Сведения об Авторах:

Бочкарева Елена Викторовна – д.м.н., руководитель лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ТПМ

Бутина Екатерина Крониловна – к.м.н., с.н.с., лаборатория медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ТПМ

Ким Ирина Витальевна – к.м.н, н.с., лаборатория медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ТПМ

Концевая Анна Васильевна – д.м.н, зам. директора по научной и аналитической работе, НМИЦ ТПМ

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ ТПМ

Ведение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике Республики Карелия по данным 10-летнего регистра

Инга Сергеевна Скопец^{1*}, Наталья Николаевна Везикова¹,
Андрей Викторович Малафеев², Александр Николаевич Малыгин²,
Виолетта Александровна Литвинова²

¹ Петрозаводский государственный университет. Россия, 185910, Петрозаводск, пр. Ленина, 33

² Республиканская больница им. В.А. Баранова. Россия, 185019, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3

Цель. Изучить особенности течения, лечения и исходов при остром коронарном синдроме со стойким подъемом сегмента ST (ОКСнСТ) в реальной клинической практике

Материал и методы. В исследование включены 5694 пациента, последовательно госпитализированных в Региональный сосудистый центр в период с 01.01.2009 по 01.01.2019 гг. по поводу ОКСнСТ, включенных в Федеральный госпитальный регистр. Преобладали мужчины (65,8%), средний возраст 68 лет. 14,1% пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда. Были проанализированы особенности реперфузионных вмешательств, объем медикаментозной терапии, а также риски развития осложнений и исходы в реальной клинической практике Республики Карелия.

Результаты. В исследуемой группе при лечении ОКСнСТ отмечен высокий процент реперфузионных вмешательств (83,5%) с преобладанием чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ; 76,2%), а также проведение оптимальной медикаментозной терапии у большинства пациентов. Так, аспирин получали 99,4% пациентов, клопидогрел – 82,8%, антикоагулянты – 91,1%, бета-адреноблокаторы – 91,6%, статины – 95,6%, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента/блокаторы рецепторов к ангиотензину II – 94,2%. Была проведена оценка риска госпитальной и 6-месячной летальности по шкале GRACE. Распределение риска госпитальной летальности оказалось следующим: низкий риск (49-125 баллов) имели 25,7%, средний (126-154 балла) – 33,7%, высокий (более 154 баллов) – 40,6% пациентов. Риск 6-месячной летальности у половины пациентов (51,6%) оказался низким (27-99 баллов), средний риск (100-127 баллов) определен у 23,0% пациентов, высокий риск (более 127 баллов) – у 25,5%. Жизнеугрожающие осложнения развились на стационарном этапе лечения у 38,1% больных, наиболее частым из которых в реальной практике оказались нарушения ритма, выявленные у 31,5%. Варианты исходов при выписке из стационара оказались следующими: 1432 пациента (63,5%) перенесли Q-образующий инфаркт миокарда, 390 (17,3%) – инфаркт миокарда без зубца Q, у 76 (3,4%) пациентов диагностирована нестабильная стенокардия, у 21 пациента (0,9%) – инфаркт миокарда неуточненной локализации, у 317 больных (14,1%) – повторный инфаркт миокарда. Госпитальная летальность составила 5,85%.

Заключение. По результатам 10-летнего госпитального регистра пациентов с ОКСнСТ отмечается высокий процент реперфузионных вмешательств с преобладанием ЧКВ и проведение оптимальной медикаментозной терапии у большинства пациентов, однако с целью повышения эффективности лечения необходима минимизация временных потерь как на догоспитальном этапе, так и при проведении реперфузии.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, анти тромботическая терапия, сердечно-сосудистые заболевания, чрескожное коронарное вмешательство, ишемическая болезнь сердца.

Для цитирования: Скопец И.С., Везикова Н.Н., Малафеев А.В., Малыгин А.Н., Литвинова В.А. Ведение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике Республики Карелия по данным 10-летнего регистра. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):780-786. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-14

Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome with ST Segment Elevation in Clinical Practice of the Republic of Karelia: the Results of 10-year Register

Inga S. Skopets^{1*}, Natalia N. Vezikova¹, Andrey V. Malafeev², Alexander N. Malygin², Violetta A. Litvinova²

¹ Petrozavodsk State University. Lenina pr. 33, Petrozavodsk, 185910 Russia

² Republic Hospital named after V.A. Baranov. Pirogova ul. 3, Petrozavodsk, 185019 Russia

Aim. To study the clinical course, treatment, and outcomes in the patients with ST segment elevation acute coronary syndrome (STeACS) in real clinical practice

Material and methods. Our study is based on data of 5694 patients who were sequentially hospitalized in the Regional Vascular Center from 01.01.2009 to 01.01.2019 due to STeACS and included in the Federal Hospital Register. Men prevailed (65.8%); the average age was 68 years old. 14.1% of the patients had the history of myocardial infarction (MI) before this hospitalization. The reperfusion strategy, drug therapy, as well as the risks of complications and outcomes in real clinical practice of the Republic of Karelia were analyzed. Descriptive statistics methods were used to evaluate the results.

Results. In the study group a high frequency of reperfusion interventions (83.5%) with a predominance of percutaneous coronary intervention (PCI; 76.2%) was revealed, as well as optimal drug therapy in most patients. Thus, 99.4% of patients took aspirin, 82.8% – clopidogrel, 91.1% – anticoagulants, 91.6% – beta-blockers, 95.6% – statins, 94.2% – angiotensin-converting-enzyme inhibitors/angiotensin II receptors blockers. A risk assessment of hospital and 6-month mortality was performed using GRACE score. The distribution of the hospital risk mortality were the following: 25.7% of patients had a low (49-125 points), 33.7% an average (126-154 points), and 40.6% of patients had a high risk (more than 154 points). At the same time, the risk of 6-month mortality in a half of the patients (51.6%) was low (27-99 points), the average risk (100-127 points) was determined in 23.0% of patients and the high risk (more than 127 points) – in 25.5% of patients. Life threatening complications developed in 38.1% of patients and the most frequent ones were arrhythmias (31.5%). The outcomes at the discharge from the hospital were as follows: 1432 patients (63.5%) had Q MI, 390 (17.3%) – non Q MI, 76 (3.4%) – unstable angina, 21 (0.9%) – MI of unspecified localization and 317 patients (14.1%) – repeated myocardial infarction.

Conclusion. According to the results of a 10-year hospital registry of patients with STeACS, a high frequency of reperfusion interventions and an optimal drug therapy in most patients was revealed. However, to increase the effectiveness of treatment, it is necessary to minimize temporary losses both at the prehospital treatment and during reperfusion.

Keywords: acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, antithrombotic therapy, cardiovascular diseases, percutaneous coronary intervention, ischemic heart disease.

For citation: Skopets I.S., Vezikova N.N., Malafeev A.V., Malygin A.N., Litvinova V.A. Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome with ST Segment Elevation in Clinical Practice of the Republic of Karelia: the Results of 10-year Register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):780-786. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-14

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): inga.skopets@gmail.com

Received/Поступила: 24.12.2019

Accepted/Принята в печать: 26.02.2020

Кардиоваскулярная патология на протяжении многих лет остается одной из наиболее актуальных проблем российского здравоохранения в связи с высоким показателем смертности среди взрослого населения. Так, по сведениям Российской государственной службы статистики в 2018 г. данный показатель составил 573,6 на 100 тыс. населения [1], что существенно превышает данные развитых стран Европы и Северной Америки, а по данным Всемирной Организации Здравоохранения стандартизованный коэффициент смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России остается одним из самых высоких в Европейском регионе [2]. В Республике Карелия этот показатель в 2018 г. оказался выше общероссийского и составил 710,9 на 100 тыс. населения [2].

С целью улучшения ситуации в 2008 г. в России была инициирована программа модернизации системы оказания помощи пациентам, переносящим инфаркт миокарда, с организацией в стране сети сосудистых центров. Подобные модели оказания неотложной помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) эффективно функционируют в странах Европы и Северной Америки [3-5]. Это привело к снижению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС), однако очевидно, что в нашей стране проблема ССЗ остается по-прежнему актуальной.

С целью мониторинга эффективности программ по улучшению качества оказания помощи пациентам с ИБС и разработке дальнейших мер первичной и вторичной профилактики необходима оценка особенностей ведения пациентов с ОКС в реальной клинической практике. Одним из таких направлений является создание регистров, позволяющих оценить успешность лечения, выявить ключевые причины неэффективности профилактических и лечебных мероприятий и оптимизировать тактику ведения пациентов, что приведет к дальнейшему снижению смертности от ССЗ в нашей стране.

С целью анализа лечения пациентов с инфарктом миокарда в реальной клинической практике создан Федеральный регистр ОКС, данные которого позволяют провести оценку клинического течения заболевания, тактику и исходы при этой патологии. В статье представлены особенности ведения пациентов, перенесших ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСнST), в реальной клинической практике Республики Карелия по данным Федерального регистра.

Цель: изучить особенности течения, тактику и исходы при ОКСнST в реальной клинической практике.

Материал и методы

В Региональный сосудистый центр (г. Петрозаводск) в период с 01.01.2009 по 01.01.2019 гг. по поводу ОКС были госпитализированы 5694 пациента, включенных в Федеральный регистр. Из них ОКСнST имели 2256 (39,6%) пациентов, данные которых вошли в исследование.

Критерии включения: возраст пациента ≥ 18 лет, предварительный диагноз «острый коронарный синдром», «инфаркт миокарда» или «нестабильная стенокардия» на момент госпитализации.

Критерии исключения: перевод из других стационаров Республики в период более суток от момента диагностики ОКС.

На основании данных регистра проведена оценка особенностей течения заболевания, рисков госпитальной и 6-месячной летальности, медикаментозной терапии, частоты и сроков выполнения реперфузионных вмешательств, объема осложнений, в том числе – фатальных. При анализе результатов использовались методы описательной статистики.

Результаты

Среди 2256 пациентов с ОКСнST преобладали мужчины (65,8%), средний возраст был 68 лет, 14,1% пациентов ранее переносили инфаркт миокарда.

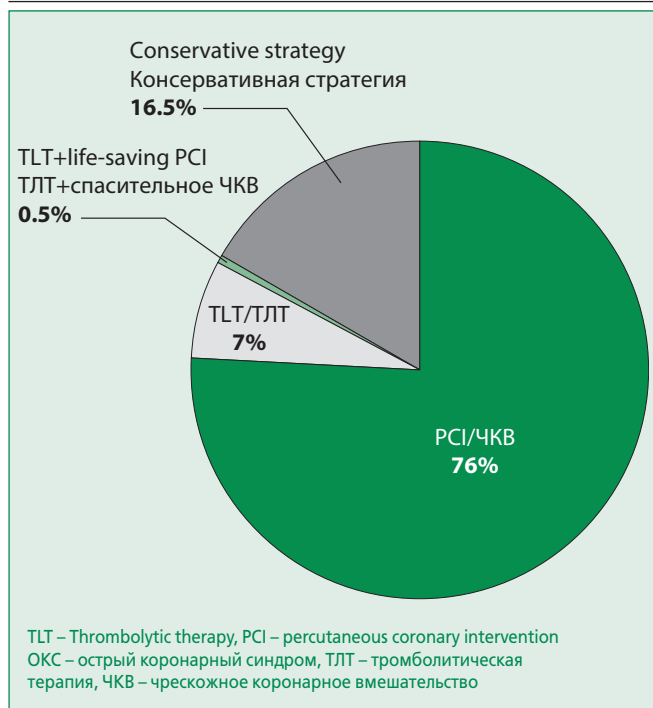


Figure 1. Reperfusion strategy in patients with ST-elevation acute coronary syndrome (n=2256)

Рисунок 1. Реперфузионная стратегия у пациентов с ОКС с подъемом ST (n=2256)

Реперфузионная стратегия

В исследуемой нами выборке пациентов с ОКСпST (n=2256) реперфузионные вмешательства были выполнены в 83,5% случаев. Следует отметить, что в реальной клинической практике Регионального сосудистого центра преимущественным методом восстанов-

ления коронарного кровотока было чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ; 76,2%). Среднее время от начала клинических проявлений ОКС до проведения эндоваскулярного лечения составило 240 мин, в 82% ЧКВ было выполнено в период ≤ 90 мин с момента поступления в стационар. Тромболитическая терапия (ТЛТ) была проведена 165 пациентам (7,3%), среди них в 15 случаях (0,6%) ввиду ее неэффективности потребовалось выполнение спасительного ЧКВ. У 67,3% пациентов системный фибринолиз выполнен в период 30 мин с момента первого контакта со службой здравоохранения.

Консервативное лечение острого инфаркта миокарда (ОИМ) без реперфузионных вмешательств проводилось в 16,5% случаев, что чаще всего было связано с поздним обращением пациентов за медицинской помощью. Распределение пациентов по варианту реперфузионной стратегии представлено на рис. 1.

Для жителей районов Республики из-за удаленности от Регионального сосудистого центра наиболее распространенным методом неотложной реперфузии является ТЛТ – по причине отсутствия возможности выполнения экстренного ЧКВ.

В 2018 г. в Республике Карелия ТЛТ по поводу ОИМ проведена 204 пациентам, 196 пациентов были в дальнейшем переведены из первичных сосудистых центров в Региональный для выполнения ЧКВ.

Анализ объема реперфузии у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST продемонстрировал рост числа вмешательств с 76,6% до 83,1% в динамике с 2014 по 2018 гг., что связано не только с повышением до-

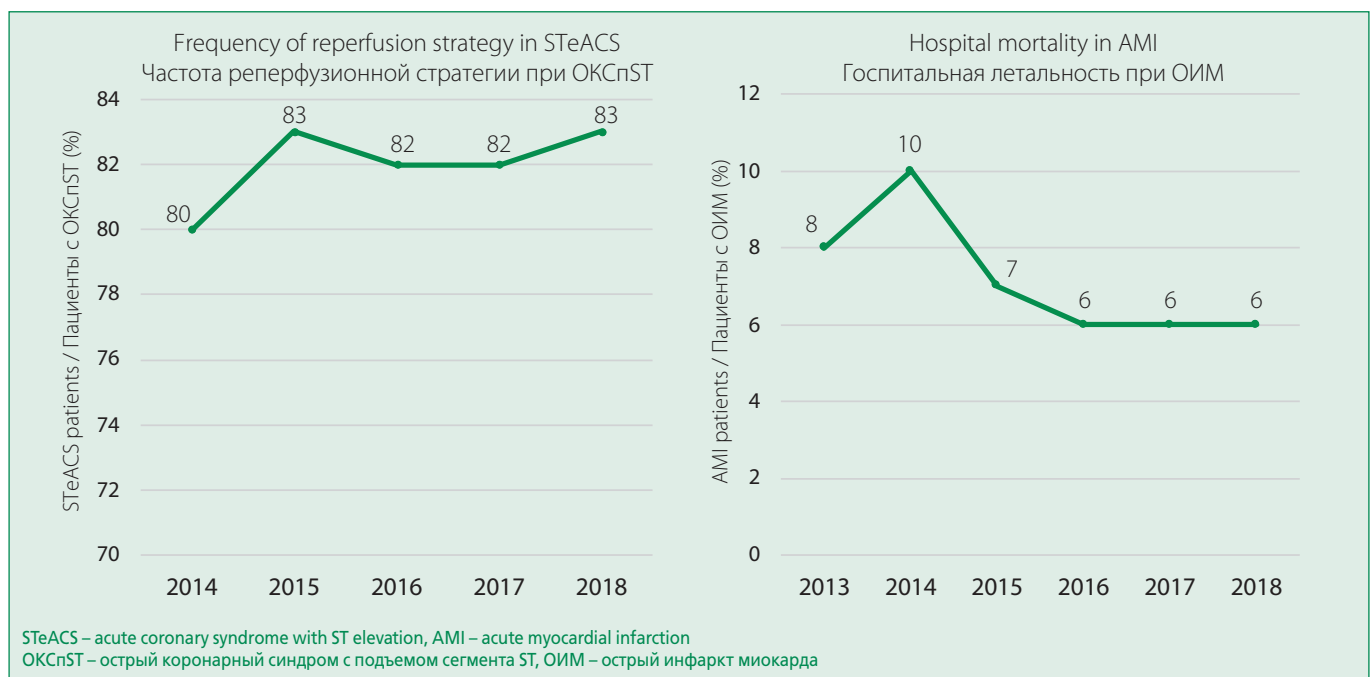


Figure 2. Frequency of reperfusion interventions and changes in hospital mortality in patients

Рисунок 2. Частота реперфузионных вмешательств и динамика госпитальной летальности у пациентов

ступности неотложной помощи при ОКС, но и с улучшением осведомленности населения о симптомах и тактике при развитии ОИМ, поскольку основной причиной невыполнения реперфузионных вмешательств в реальной практике является позднее обращение за медицинской помощью. Следует отметить, что, наряду с более активным внедрением реперфузионной стратегии, выявлена отчетливая тенденция по снижению госпитальной летальности от ОИМ (рис. 2)

Медикаментозная терапия на госпитальном этапе

В ходе исследования была проведена оценка медикаментозной терапии у больных с ОКС с подъемом ST на госпитальном этапе. Установлено, что аспирин получали 99,4% пациентов, клопидогрел – 82,8%, антикоагулянты – 91,1%, бета-адреноблокаторы – 91,6%, статины – 95,6%, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) – 94,2%. В целом медикаментозная терапия проводилась в большинстве случаев согласно рекомендациям по ведению пациентов с ОИМпST [6]. Следует отметить, что более низкий процент назначения P2Y12-ингибиторов объясняется тем, что, согласно критериям, данные по применению тикагрелора в регистре не учитывались.

Результаты оценки риска летальности

Инфаркт миокарда, несомненно, является заболеванием с серьезным непосредственным и отдаленным прогнозом. В реальной практике важно оценивать индивидуальный риск госпитальной и 6-месячной летальности с целью оптимизации тактики ведения пациентов. Наиболее часто оценка рисков при ОКС проводится с использованием шкалы GRACE [7].

В нашем исследовании был рассчитан риск госпитальной и 6-месячной летальности по шкале GRACE у 1403 пациентов, госпитализированных по поводу ОКС с подъемом ST. Распределение риска госпитальной летальности оказалось следующим: низкий риск (49-125 баллов) имели 25,7%, средний (126-154 балла) – 33,7%, высокий (более 154 баллов) – 40,6% пациентов. Максимальный балл по GRACE при оценке риска госпитальной летальности составил 319. В то же время риск 6-месячной летальности у половины пациентов (51,6%) оказался низким (27-99 баллов), средний риск (100-127 баллов) определен у 23,0% пациентов, высокий риск (более 127 баллов) – у 25,5%.

Осложнения и исходы ОКС

Жизнеугрожающие осложнения ОКС были диагностированы у 38,1% пациентов с ОКСпST. Наиболее частые осложнения включали нарушения ритма

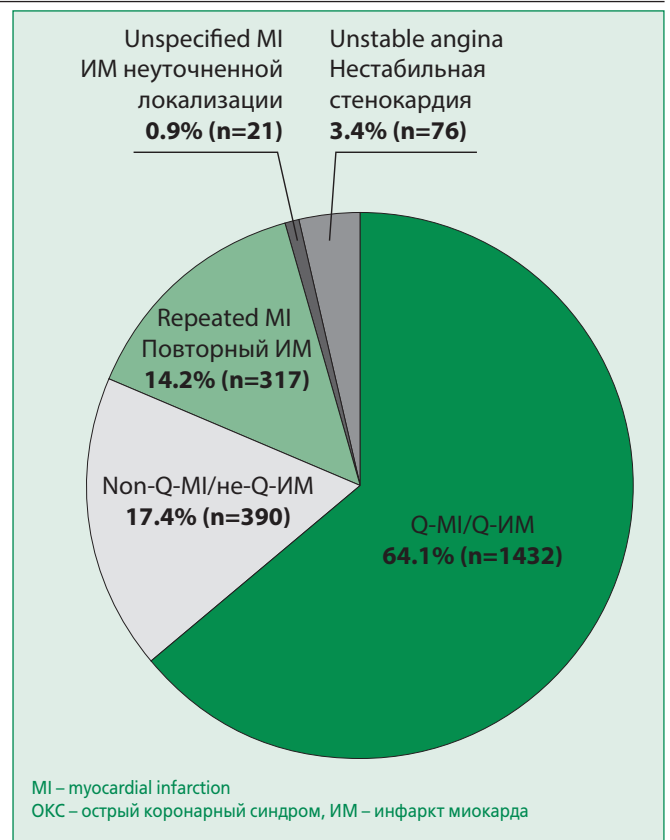


Figure 3. Outcomes in patients with ST-elevation acute coronary syndrome (n=2236)

Рисунок 3. Исходы у пациентов с ОКС с подъемом ST (n=2236)

(31,5%). У 7,0% пациентов диагностирован отек легких, 6,9% – остановка кровообращения, 4,9% – кардиогенный шок, 0,7% – разрыв миокарда.

Варианты исходов при выписке из стационара представлена на рис. 3. Наиболее часто (63,5%) имел место Q-образующий инфаркт миокарда. Госпитальная летальность при ОИМпST в исследуемой группе составила 5,85%.

Обсуждение

В работе представлены результаты ведения пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST по данным Федерального регистра. Проанализированы особенности течения заболевания, а также ведение пациентов с данной патологией в реальной клинической практике Республики Карелия.

Реперфузионная стратегия при ОКС со стойким подъемом ST в реальной клинической практике

Основным методом лечения пациентов, переносящих ИМ с подъемом ST, безусловно, является незамедлительная реперфузия миокарда. Согласно действующим рекомендациям методом выбора у данной категории пациентов, является ЧКВ при его своевременной доступности [6,8-10]. Предпочтение систем-

ной ТЛТ следует отдавать в случае, если ожидаемое время до выполнения эндоваскулярного лечения превысит 120 мин [6,9-13]. Согласно полученным результатам в Региональном сосудистом центре первичное ЧКВ было выполнено в 76,2% случаев, тогда как ТЛТ проведена в 7,3%. Фармакологическая реперфузия в реальной практике нашей клиники осуществляется в случае отказа пациента от хирургического лечения, либо при ожидаемом времени выполнения вмешательства свыше 90 мин, что чаще всего имеет место при развитии ИМ у пациента, находящегося на удаленном расстоянии от ЧКВ-центра, либо при занятости или неисправности ангиографического оборудования. Последняя проблема решена в Региональном сосудистом центре в 2018 г. с введением в работу второй рентгенэндоваскулярной операционной.

С учетом географических особенностей региона для жителей удаленных районов в случае развития ОИМ не теряет своей актуальности ТЛТ. При этом важным этапом в лечении ОИМспST у пациентов, перенесших системную ТЛТ, является выполнение рутинного ЧКВ с пластикой клинко-определяющей артерии и определением объема атеросклеротического поражения в других бассейнах с целью дальнейшей риск-стратификации и формирования индивидуальной тактики ведения, в том числе – с выполнением последующей реваскуляризации миокарда методом стентирования или шунтирования коронарных артерий [9,10]. По результатам нашего исследования в Республике Карелия в 2018 г. ТЛТ была проведена 204 пациентам, 196 (96%) из которых были переведены в Региональный сосудистый центр для ЧКВ.

В целом отмечается позитивная тенденция к увеличению объема реперфузионных вмешательств у пациентов с ОКСпST, что характерно и для других российских регионов [14, 15], а также стран Европы и Серверной Америки [12]. Этот важный показатель ассоциирован не только со снижением госпитальной летальности, но и с улучшением отдаленного прогноза [16-19].

Однако следует отметить, что у 16,5% пациентов исследуемой группы реперфузионные вмешательства не проводились. Чаще всего это было связано с поздним обращением больных за медицинской помощью. Хорошо известно, что сроки проведения ТЛТ и ЧКВ определяют объем спасенного миокарда и коррелируют с прогнозом у пациентов, переносящих ОИМ [6,8]. В поздние сроки от развития ОИМ эффективность реперфузионных вмешательств значительно снижается [20], при этом возрастает риск развития осложнений, в первую очередь – нарушений ритма, разрывов миокарда и геморрагических событий [13,21]. С учетом этого выполнение ТЛТ не рекомендовано позднее 12 ч от начала клинической симпто-

матики, а ЧКВ нецелесообразно в течение 48 ч от развития ОИМпST [6,11,21]. В то же время консервативное ведение пациентов с ОИМ сопряжено с повышенным риском развития осложнений, в том числе, фатальных, в остром периоде, а также ассоциировано с развитием серьезных отдаленных последствий ОКС [16-19]. Таким образом, важным фактором для эффективного лечения ОИМпST является своевременное обращение пациентов за медицинской помощью при данном заболевании. С целью улучшения ситуации необходимо повышение осведомленности населения о симптомах и тактике при развитии ОИМ.

Медикаментозная терапия ОКС с подъемом ST

Основными препаратами, применяемыми для лечения ОКС, являются дезагреганты, статины, иАПФ/БРА, антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы. Медикаментозная терапия ОИМ направлена, в первую очередь, на предотвращение и лечение жизнеугрожающих осложнений и улучшение прогноза [6].

По данным нашего исследования в реальной клинической практике основные препараты, рекомендованные для лечения ОКС с подъемом ST, назначались с частотой свыше 90%. Исключение составил клопидогрел, доля применения которого оказалась 82,5%. Это объясняется появлением и внедрением в клиническую практику новых, более эффективных ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов – прасугрела и тикагрелора [22, 23], однако их использование в Федеральном регистре не учитывалось. Следует отметить, что неназначение основных препаратов для лечения ОИМ чаще всего было связано с наличием у пациентов противопоказаний, либо развитием нежелательных явлений на фоне терапии.

Оценка риска летальности по шкале GRACE

Проведенный анализ риска по шкале GRACE установил, что 40% больных, госпитализированных по поводу ОКСпST, имели высокий риск госпитальной летальности. Этот показатель оказался сопоставим с частотой развития жизнеугрожающих осложнений (38,1%) в реальной клинической практике, что отражает высокую прогностическую ценность данной шкалы у пациентов с ОИМ. В то же время на фоне высокой частоты выполнения своевременных эндоваскулярных вмешательств и оптимальной медикаментозной терапии госпитальная летальность при ОИМпST составила 5,85%, что свидетельствует об их высокой эффективности. Однако следует отметить, что у четверти больных риск смерти в ближайшие 6 мес после перенесенного ИМ оказался высоким, это подтверждает имеющиеся данные о серьезном ближайшем и

отдаленном прогнозе у пациентов с ОИМ и обуславливает необходимость эффективного лечения в остром периоде и адекватной вторичной профилактики на амбулаторном этапе [17].

Сроки реперфузии и исходы ОКС с подъемом ST

Наиболее частым исходом ОКСпST ожидаемо оказалось формирование Q-инфаркта миокарда. В то же время у 17,3% больных диагностирован не-Q-инфаркт миокарда, и у 76 пациентов некротизирования миокарда не произошло. Известно, что минимизация зоны некроза является первостепенной задачей в лечении пациентов, переносящих ОКС со стойким подъемом ST, реализуемой посредством экстренной реперфузии окклюзированной коронарной артерии [6,8,11,12]. Оптимальным временем для восстановления коронарного кровотока в случае развития ОИМ являются первые 60 минут, после которых эффективность реперфузии уменьшается обратно пропорционально времени от начала клинических проявлений до проведения вмешательства. По результатам нашего исследования отмечалась высокая частота выполнения ЧКВ и/или ТЛТ (84,5%) и преимущественная эффективность данных вмешательств (неэффективность ТЛТ констатирована лишь в 0,6% случаев). Оценка временных потерь на этапе оказания медицинской помощи выявила, что в 82% случаев ЧКВ было выполнено в период ≤ 90 мин с момента поступления в стационар, а ТЛТ 67,3% пациентов проведена в период ≤ 30 мин с момента первого контакта со службой здравоохранения. При этом среднее время от начала клинических проявлений ОКС до проведения эндоваскулярного лечения составило 240 мин. По данным крупного исследования J.S. Shavadia с соавт., включавшего более 19,5 тыс. пациентов с ОИМпST из 707 центров, ранняя реперфузия в реальной практике

была выполнена лишь в 22% случаев, а среднее время от первого контакта с медицинской службой до интервенции составило 79 мин. При этом было вновь продемонстрировано клиническое преимущество ранних реперфузионных вмешательств [20]. В целом в реальной клинической практике реперфузия нередко осуществляется отсрочено, что приводит к формированию обширной зоны некроза миокарда и, как следствие, высокой частоте развития жизнеугрожающих осложнений и отдаленных неблагоприятных последствий.

Заключение

По результатам 10-летнего госпитального регистра пациентов с ОКСпST отмечается высокий процент реперфузионных вмешательств с преобладанием ЧКВ и проведение оптимальной медикаментозной терапии у большинства пациентов, однако с целью повышения эффективности лечения необходима минимизация временных потерь как на догоспитальном этапе, так и при проведении реперфузии. Несмотря на высокий расчетный риск по шкале GRACE на фоне оптимальной терапии и высокого процента выполнения ЧКВ показатель госпитальной летальности оказался невысоким, и составил 5,85%. Однако четверть пациентов имели высокий расчетный риск 6-месячной смертности, что отражает риск развития отдаленных последствий инфаркта, в том числе – фатальных, и обуславливает необходимость проведения эффективной вторичной профилактики у данной когорты пациентов.

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. Federal states statistics service. The demographic yearbook of Russia. Statistical handbook. Moscow: Rosstat; 2017. (In Russ.) [Демографический ежегодник России (2017). Москва: Росстат; 2017].
2. Boytsov S.A., Demkina A.E., Oshchepkova E.V., et al. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiya*. 2019;59(3):53-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., и др. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-59]. DOI:10.18087/cardio.2019.3.10242.
3. Makki N., Brennan T.M., Girotra S. Acute coronary syndrome. *Intensive Care Med*. 2015;30(4):186-200. DOI:10.1177/0885066613503294.
4. Gach O., El H.Z., Lancellotti P. Acute coronary syndrome. *Rev Med Liege*. 2018;73(5-6):243-250.
5. Radecki R.P., Foley K.F., Elzinga T.S., et al. Pilot of urgent care center evaluation for acute coronary syndrome. *Am J Manag Care*. 2019;25(5):e160-e164.
6. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
7. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J., et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091. DOI:10.1136/bmj.38985.646481.55.
8. Reed G.W., Rossi J.E., Cannon C.P., et al. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2017;389(10065):197-210. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30677-8.
9. Vogel B., Claessen B.E., Arnold S.V. ST-segment elevation myocardial infarction. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):39. DOI:10.1038/s41572-019-0090-3.
10. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394.
11. Switaj T.L., Christensen S.R., Brewer D.M. Acute Coronary Syndrome: Current Treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(4):232-40.
12. Rentrop K.P., Feit F. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction: Concepts and controversies from inception to acceptance *Am Heart J*. 2015;170(5):971-80. DOI:10.1016/j.ahj.2015.08.005.
13. Hao W., Lu S., Guo R. Risk factors for cardiac rupture complicating myocardial infarction: a PRISMA meta-analysis and systematic review. *J Investig Med*. 2019;67(4):720-8. DOI:10.1136/jim-2018-000841.
14. Erlikh A.D. How "Real Life" Treatment of Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Has Changed During Recent Several Years (Data From a Series of the Russian RECORD Registries). *Kardiologiya*. 2018;58(7):23-31 (In Russ.) [Эрлих А.Д. Как за последние несколько лет изменилось лечение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в клинической практике (данные серии российских регистров «РЕКОРД»). *Кардиология*. 2018;58(7):23-31]. DOI:10.18087/cardio.2018.7.10140.
15. Kontsevaya A.V., Bates K., Goryachkin E.A., et al. Hospital Stage of Myocardial Infarction Treatment in 13 Regions of Russian Federation by Results of the International Research. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):474-87 (In Russ.) [Концевая А.В., Бейтс К., Горячкин Е.А. и др. Госпитальный этап лечения инфаркта миокарда в 13 регионах Российской Федерации по результатам международного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(4):474-87]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-4-474-487.
16. Malay N., Solokhina L.V., Bukhonkina Y.M. Characteristic features, treatment and hospital outcomes in patients with acute myocardial infarction: Khabarovsk Register data. Part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):56-62 (In Russ.) [Манай Л.Н., Солохина Л.В., Бухонкина Ю.М., и др. Характеристика больных и госпитальные исходы у пациентов с острым инфарктом миокарда: данные регистра (г.Хабаровск). Часть 1. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(1):56-62]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-1-56-62.
17. Erlikh A.D. Twelve month outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the national registry RECORD-3. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(3):23-30 (In Russ.) [Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр «РЕКОРД-3». *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;(3):23-30]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-3-23-30.
18. Liu Y., Yao Y., Tang X.F., et al. Evaluation of a novel score for predicting two-year outcomes in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *J Chin Med Assoc*. 2019;82(8):616-22. DOI:10.1097/JCMA.000000000000124.
19. Piironen M., Ukkola O., Huikuri H., et al. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(3):274-80. DOI:10.1177/2047487316679522.
20. Shavadia J.S., Chen A.Y., Fanaroff A.C., et al. Intensive Care Utilization in Stable Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Rapid Reperfusion. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(8):709-17. DOI:10.1016/j.jcin.2019.01.230.
21. Park J., Choi K.H., Lee J.M. Prognostic Implications of Door-to-Balloon Time and Onset-to-Door Time on Mortality in Patients with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(9):e012188. DOI:10.1161/JAHA.119.012188.
22. Orenes-Piñero E., Esteve-Pastor M.A., Ruiz-Nodar J.M., et al. Under-prescription of novel antiplatelet drugs in patients with acute coronary syndrome and previous cardiovascular disease. *Minerva Med*. 2019;110(5):410-8. DOI: 10.23736/S0026-4806.19.05859-2.
23. Paravattil B., Elewa H. Strategies to Optimize Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Artery Stenting in Acute Coronary Syndrome *J CardiovascPharmacolTher*. 2017;22(4):347-55. DOI:10.1177/1074248416683048.

About the Authors:

Inga S. Skopets – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Petrozavodsk State University
Natalia N. Vezikova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Petrozavodsk State University
Andrey V. Malafeev – MD, Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, Republic Hospital named after V.A. Baranov
Alexander N. Malygin – MD, Head of Cardiology Department, Republic Hospital named after V.A. Baranov
Violetta A. Litvinova – MD, Cardiologist, Republic Hospital named after V.A. Baranov

Сведения об Авторах:

Скопец Инга Сергеевна – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии, Петрозаводский государственный университет
Везикова Наталья Николаевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Петрозаводский государственный университет
Малафеев Андрей Викторович – зам. главного врача по терапевтической помощи, Республиканская больница им. В.А. Баранова
Малыгин Александр Николаевич – зав. кардиологическим отделением, Республиканская больница им. В.А. Баранова
Литвинова Виолетта Александровна – врач-кардиолог, Республиканская больница им. В.А. Баранова

Одинаков ли риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин у российских мужчин со стенокардией и/или с перемежающейся хромотой?

Данные популяционного проспективного исследования

Светлана Анатольевна Шальнова^{1*}, Елена Борисовна Яровая^{1,2},
Юлия Константиновна Макарова^{1,2}, Владимир Александрович Куценко^{1,2},
Анна Владимировна Капустина¹, Юлия Андреевна Баланова¹,
Асия Эмверовна Имаева¹, Галина Аркадьевна Муромцева¹

¹ Национальный медицинский научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
Россия, 119991, Москва, ул. Колмогорова, 1

Цель. Изучить распространенность перемежающейся хромоты (ПХ) и/или стенокардии (СТ) и оценить риск сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин в популяции российских мужчин с болевым синдромом различной степени выраженности в ходе более чем 30-летнего наблюдения.

Материал и методы. В работе использованы данные, полученные из представительных выборок обследованных в различные периоды в Москве и Ленинграде (сейчас Санкт-Петербург) с 1975 по 1986 гг. с откликом 75%. Обследование мужчин (n=10953) в возрасте 35-71 лет (средний возраст 48,81±6,61 лет) проводилось по единому протоколу, включавшему стандартный опрос, биохимию крови, измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, антропометрию и регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях. Для определения ПХ и СТ использовался оригинальный вопросник Роуза, согласно которому были выделены пять категорий болевого синдрома (БС) различной степени выраженности. Первая – нет БС; вторая – смешанный БС в нижних конечностях и/или в груди, в том числе, связанный с усилием, но без типичных синдромов ПХ и СТ; третья – только ПХ без СТ; четвертая – только классическая СТ без ПХ; и, наконец, пятая – сочетание ПХ и СТ. Медиана периода наблюдения составила 21,9 лет, интерквартильный размах 13,4-33,5 лет. Всего умерло 7893 человек, в том числе, от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – 4220 человек. Для оценки ассоциаций между категориями БС и выживаемостью использовали метод Каплана-Мейера. Риск смерти, в том числе, от ССЗ, оценивали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. Всего мужчин с БС было 38,7%. Распространенность ПХ без СТ в изучаемой выборке мужчин составила 0,7%. СТ без ПХ выявлена у 5,8%, сочетание ПХ и СТ выявлено у 0,3% мужчин. Распространенность обоих показателей увеличивалась с возрастом. Как и ожидалось, дольше всего живут мужчины без БС. Для них медиана продолжительности жизни, под которой понимается момент, когда умирает 50% популяции, составила 24,9 лет. По сравнению с группой без БС потеря продолжительности жизни у лиц только с ПХ составила 10,9 лет, у лиц только с СТ – 9,2 года, у лиц с сочетанной патологией – 17,9 лет. При проведении многофакторного анализа выявлен статистически значимый вклад в смертность как СТ, так и ПХ с поправкой на стандартные факторы риска, среди которых повышенное АД, курение, наличие ишемических и других изменений на ЭКГ, инфаркта миокарда в анамнезе. При этом кривые выживаемости в группах с изолированными СТ и ПХ статистически значимо не различались, что свидетельствует о равнозначном вкладе в смертность заболеваний артерий нижних конечностей и коронарных артерий. Схожие данные получены для смертности от ССЗ.

Заключение. Распространенность изолированных ПХ и СТ у российских мужчин в возрасте 35-71 лет составила 0,7% и 5,8%. Оба показателя являются независимыми предикторами смертности от всех причин и от ССЗ, в частности. Однако в группах только ПХ и только СТ не выявлено статистически значимого преобладания риска смертности от всех причин и от ССЗ. Наличие сочетанной патологии увеличивает риск смертельного исхода до 5,3 при однофакторном и до 2,5 – при многофакторном анализе, и сокращает медиану продолжительности жизни на 17,9 лет по сравнению с лицами без БС.

Ключевые слова: перемежающаяся хромота, стенокардия, мужчины, факторы риска, смертность.

Для цитирования: Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Макарова Ю.К., Куценко В.А., Капустина А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Муромцева Г.А. Одинаков ли риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин у российских мужчин со стенокардией и/или с перемежающейся хромотой? Данные популяционного проспективного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):787-797. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-01

Are Russian Men with Intermittent Claudication and/or Angina Pectoris Have the Same Cardiovascular and All-Cause Mortality Risks? The Data of the Prospective Population-Based Study

Svetlana A. Shalnova^{1*}, Elena B. Yarovaia^{1,2}, Yulia K. Makarova^{1,2}, Vladimir A. Kutsenko^{1,2}, Anna V. Kapustina¹, Yulia A. Balanova¹, Asiya E. Imaeva¹, Galina A. Muromtseva¹

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

² Lomonosov Moscow State University. Kolmogorova ul. 1, Moscow, 119991 Russia

Aim. To investigate the distribution of the intermittent claudication (IC) and/or angina pectoris (AP) and to evaluate the risk of cardiovascular and all-cause mortality in Russian male population with pain syndrome of varying severity during more than 30-year observation period.

Material and methods. The data were obtained from representative samples observed in Moscow and Saint-Petersburg (former Leningrad) from 1975 to 1986 with 75% response. Men (n=10953) aged 35-71 years (mean age 48.8±6.6 years) were examined by the same protocol which includes standard questionnaire, blood biochemistry, blood pressure (BP) and heart rate measurements, anthropometry and electrocardiography (ECG) in 12 leads. The original Rose questionnaire to determine the IC and AP was used. There were defined five risk groups with different pain features. The first group – no pain; the second group – mixed pain in legs and/or in chest including the pain connected with the effort, but without

typical IC and AP features; the third group – only IC without AP; the fourth group – only AP without IC; finally, the fifth group – both IC and AP. The median follow-up period was 21.9 years with interquartile range of 13.4–33.5 years. During the follow-up 7893 all-cause deaths including 4220 cardiovascular deaths were found. The Kaplan-Meier method was applied to find out the associations between risk groups and survival. Mortality risk, including cardiovascular mortality, was evaluated by the Cox proportional hazard model.

Results. There were 38.7% men with any pain. The prevalence of IC without AP was 0.7% and the prevalence of AP without IC was 5.8%. Only 0.3% of the population had both IC and AP. The prevalence of both parameters increased with age. As expected, men with no pain live longer than others. Median of the survival time in this group, which means the point when half of the population dies, was 24.9 years. Only in this group the value when 75% of population dies was not reached. Compared to no pain group, loss of the life expectancy of only IC group was 10.9 years, only AP group – 9.2 years, IC and AP group – 17.9 years. Both IC and AP had statistically significant contribution to mortality adjusted for high blood pressure, smoking, presence of ECG disturbances, history of myocardial infarction. Survival curves of isolated IC and AP groups did not have statistically significant difference which means that both diseases have the same contribution to mortality. Similar results were obtained for cardiovascular mortality.

Conclusion. The prevalence of IC without AP was 0.7% and the prevalence of AP without IC was 5.8%. IC and AP are independent factors of all-cause and cardiovascular mortality among the Russian male population aged 35–71 years. However, no statistically significant difference was found between groups only with IC and only with AP for cardiovascular and all-cause deaths. The presence of both conditions in combination reduces the median survival time by 17.9 years compared to the group with no pain.

Keywords: intermittent claudication, angina pectoris, men, risk factors, mortality.

For citation: Shalnova S.A., Yarovaya E.B., Makarova Y.K., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Muromtseva G.A. Are Russian Men with Intermittent Claudication and/or Angina Pectoris Have the Same Cardiovascular and All-Cause Mortality Risks? The Data of the Prospective Population-Based Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):787–797. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-01

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sshalnova@yandex.ru

Received/Поступила: 08.07.2020

Accepted/Принята в печать: 27.08.2020

Введение

Смертность от болезней кровообращения (БСК) в России за последние 15 лет снизилась от 927,5 до 587,6 на 100000 населения, оставаясь, тем не менее, существенно выше, чем в странах Европы. Ежегодно около миллиона россиян гибнут от заболеваний сердца и сосудов [1]. При этом общая заболеваемость БСК составляла в 2018 г. более 35 млн, из которых больных с впервые установленным диагнозом БСК зарегистрировано более 4,5 млн человек [2]

Атеросклероз лежит в основе патофизиологических механизмов большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3,4]. Это прогрессирующая патология характеризуется нарушением функции эндотелия, вяло текущим воспалением, накоплением липидов и образованием бляшек в интима артериальной сосудистой стенки [5]. Эрозия или разрыв бляшки может провоцировать возникновение тромбов и последующую окклюзию сосудов, приводящих к развитию сердечно-сосудистых осложнений, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, ишемию конечностей и сердечно-сосудистую смерть [6].

ИБС часто сопровождается стенокардией (СТ), которая представляет собой клинический синдром, проявляющийся чувством дискомфорта или болью в грудной клетке, описанный Геберденом еще в 1768 г. Болевой синдром при СТ чаще всего обусловлен проходящей ишемией миокарда, основой которой является несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по коронарным артериям. Патоморфологическим субстратом СТ практически

всегда являются атеросклеротические сужения коронарных артерий. Российская популяция больных ИБС, по данным регистра CLARIFY, характеризуется весьма высокой частотой болевого синдрома: 75% в России против 20% в Европе [7]. Как показали результаты сравнения данных регистра частота стабильной СТ колеблется от 10% в странах Среднего Востока до 77% в Восточной Европе [8]. Стенокардия рассматривается, главным образом, как предвестник надвигающегося ИМ или летального исхода при поражении коронарной артерии. Например, вопросник Роуза по выявлению стенокардии, разработанный для эпидемиологического исследования, был опробован главным образом как предиктор заболеваемости и смертности при поражении коронарных сосудов [9,10]

Перемежающаяся хромота (ПХ) также чаще всего является симптомом атеросклеротического сужения артерий нижних конечностей, или болезни периферических артерий (БПА), вызывающим значительную боль при движении из-за дисбаланса между снабжением кислородом и его потребностью в скелетных мышцах ног. ПХ является признанным маркером атеросклеротического сосудистого заболевания и повышенного риска смертности, в первую очередь от сердечно-сосудистых причин [11,12].

Существование БПА и ИБС является не столь уж редким явлением. Известно, что БПА ухудшает прогноз пациентов независимо от наличия ИБС. Оба этих состояния (БПА и ИБС) имеют общий патогенез и факторы риска (ФР) развития (например, курение, дислипидемия, гипертония и сахарный диабет). По данным крупного регистра REACH у 18–35% пациентов с БПА

и у 46-68% пациентов с ИБС было дополнительно выявлено заболевание в одном или нескольких сосудах бассейна [12]. Использование лекарств для контроля модифицируемых ФР сердечно-сосудистых заболеваний варьировалось в зависимости от страны, например, во Франции реже, чем в Канаде [13]. При этом статины и аспирин наиболее широко используются для вторичной профилактики пациентов с хроническими ССЗ. Поражение более чем одного сосудистого бассейна является отражением распространенного диффузного атеросклероза и имеет худший прогноз, чем при поражении одного сосуда [14]. В недавнем обзоре R. Bauersachs с соавт. представили эти два синдрома – как разные проявления одного и того же процесса [15]. Авторы сообщают, что достижения современной медицины способствовали улучшению показателей выживания, однако увеличилась потребность в улучшении качества жизни таких пациентов. Кроме того, экономическое бремя атеротромботических заболеваний остается высоким и, как ожидается, будет повышаться с увеличением продолжительности жизни и старением населения [15]. Несмотря на общую этиологию, последствия прогрессирования обоих этих симптомов или сравнение их друг с другом редко изучаются в популяции [16-18].

Цель настоящего исследования: изучить распространенность ПХ и/или СТ и оценить риск сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин в популяции российских мужчин с болевым синдромом различной степени выраженности в ходе более чем 30-летнего наблюдения.

Такой анализ проводится впервые и позволяет сравнить риски смертности при наличии ПХ и/или СТ.

Материал и методы

В анализ включали результаты обследования представительной выборки мужчин 35-70 лет из 10953 участников (средний возраст $48,81 \pm 6,61$ лет), проживающих в Москве и Ленинграде (сейчас Санкт-Петербург) и обследованных по одному протоколу с 1975 по 1986 гг. Отклик на обследование составил 75%. Работа выполнялась в рамках сотрудничества СССР и США по проблеме №1 «Патогенез атеросклероза».

Дизайн исследования: когортное проспективное с наблюдением за смертностью. Анализировали следующие показатели: возраст, образование (ниже среднего, среднее, выше среднего); семейное положение (никогда не был женат, женат, разведен, вдовец); статус курения (никогда не курил, бросил, курит в настоящее время); статус потребления алкоголя (употреблял чрезмерно – более 168 г этанола в неделю; не употреблял чрезмерно); частота сердечных сокращений (ЧСС); систолическое артериальное давление

(САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), которые определялись после 5 мин покоя на правой руке в положении сидя. АД считалось повышенным при 140 и/или 90 мм рт.ст. и выше, пульс считался повышенным при ЧСС > 80 уд./мин. Из показателей липидного спектра определяли холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицериды (ТГ). ХС ЛПНП и ТГ считались повышенными при уровне 3,0 ммоль/л и выше и 1,7 ммоль/л и выше, соответственно; ХС ЛПВП считался пониженным при уровне 1,0 ммоль/л и ниже. Рост и вес измеряли в легкой одежде и без обуви. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали, как отношение веса в кг к квадрату роста в метрах. За ожирение считали значения ИМТ 30,0 кг/м² и выше.

Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали в положении лежа со скоростью протяжки ленты 25 мм/сек, кодирование осуществлялось с помощью Миннесотского кода (МК) двумя независимыми специалистами с привлечением третьего в случае несогласия. Большие зубцы Q-QS определяли, как категории МК: 111-127; депрессия ST-T кодировалась как МК: 41-42 и/или 51-52, без гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ); серьезные нарушения ритма и проводимости (НРП) – 61-62 и/или 71 и/или 83; гипертрофия левого желудочка – 31 или 33. Инфаркт миокарда в анамнезе (ИМАН) и стенокардию определяли по вопроснику Роуза для выявления ИБС. Другой оригинальный вопросник Роуза использовался для определения ПХ. Согласно вопросам были выделены пять групп риска. Первая группа (Нет БС) – отсутствие боли в грудной клетке и ногах; вторая (смешанный БС) – боль в нижних конечностях и/или в груди, в том числе, связанная с усилием, но без типичных синдромов ПХ и стенокардии; третья (только СТ) – наличие стенокардии и отсутствие перемежающейся хромоты; четвертая (только ПХ) – наличие классической перемежающейся хромоты, отсутствие стенокардии напряжения; наконец, пятая (ПХ и СТ) – перемежающаяся хромота и классическая стенокардия напряжения. Медиана периода наблюдения составила 21,9 лет с интерквартильным размахом 13,4-33,5 лет. Всего умерло более чем за 30-летний период наблюдения 7893 человек, в том числе, от ССЗ – 4220 человек (53,5%).

Статистический анализ данных

При обработке результатов использовали пакет статистических программ SPSS v. 20, среду статистического анализа R 3.6.1 с открытым исходным кодом, а также язык программирования Python 3. Для непрерывных показателей проверка гипотезы о нормальном распределении признаков проводилась с использо-

ванием коэффициента непараметрической асимметрии Пирсона, который вычисляется как разность между выборочными средним и медианой, нормированная на стандартное отклонение. Если значение коэффициента непараметрической асимметрии для унимодального распределения непрерывного параметра было меньше 0,2, то распределение считалось незначительно отклоняющимся от нормального, и параметр описывался средним и стандартным отклонением. Если эти условия нарушались, то распределение параметра считалось отклоняющимся от нормального, и для параметра приводились медиана и интерквартильный размах. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах с соответствующими доверительными интервалами. Для сравнения распределения непрерывных признаков в группах с различным уровнем БС применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения распределения категориальных признаков в этих же группах применялся точный тест Фишера. В обоих случаях проводилась поправка на множественные сравнения методом Холма.

Сравнение кривых выживаемости Каплана-Мейера для пяти групп риска проведено с помощью лог-рангового теста также с учетом поправок Холма на множественные сравнения. Ассоциации между параметрами и выживаемостью определялись с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

Более 60% обследованных не имели БС (табл. 1). Около трети пациентов (32,0%) имели БС смешанного типа. Только ПХ имели 0,7%, только СТ имели 5,8%. Поражение артерий в обоих изучаемых бассейнах (сердце и нижние конечности) составило чрезвычайно малую величину – всего 0,3% (n=32).

С возрастом увеличивалась доля пациентов с изолированной СТ (с 2,3% в возрастной группе 35-44 до 11,7% в группе 55-71 лет) и изолированной ПХ (с 0,3% в возрастной группе 35-44 до 1,4% в группе

55-70 лет), а также доля суммарного показателя от 0,03% в группе 35-44 года до 0,9% в группе 55-71 лет. Таким образом, отсутствие БС чаще выявлялось в молодом возрасте. Поражения двух сосудистых бассейнов были сосредоточены, в основном, в старшей возрастной группе 55-71 лет.

Ассоциации между ФР и статусом БС представлены в табл. 2. Группы с изолированными ПХ и СТ были практически одного возраста 53,0 [48,5-56,0] и 53,0 [48,0-58,0]. При этом лица с наличием двух сосудистых поражений, как артерий нижних конечностей, так и коронарных артерий, были значимо старше 56,5 [50,5-59,0], $p < 0,001$.

Наибольшая доля курящих была выявлена в группе с наличием только ПХ (62,0%), наименьшая – при наличии только СТ (46,5%), в группе СТ больше бросивших курить. Доля чрезмерно потребляющих алкоголь несколько уменьшается с увеличением тяжести болезни. А частота широких и глубоких зубцов Q-QS, которые являются отражением рубцовых изменений в миокарде, увеличивается с 1,1% в группе без БС до 15,6% в группе ПХ и СТ, так же как ИМАН, частота которого увеличивается с 1,7% в группе без БС до 50% у лиц с поражением двух артериальных бассейнов. Несколько выше частота НРП (6,3%) и ГЛЖ (12,5%) в группе ПХ и СТ по сравнению с группой без БС (НРП – 0,4% и ГЛЖ – 6,4%). Наблюдалась тенденция к более частым изменениям на ЭКГ, связанным с коронарными поражениями у лиц только с СТ, чем только с ПХ.

На рис. 1 (А и В) представлены кривые дожития Каплана-Мейера, описывающие общую (А) и сердечно-сосудистую (В) выживаемость у мужчин 35-71 лет. С применением поправки Холма на множественные сравнения к попарному лог-ранговому тесту установлено, что лица без БС живут статистически значимо дольше ($p < 0,0001$), чем лица со смешанным БС. Медиана продолжительности жизни в группе без БС (момент времени, когда умирает 50% популяции) составила 24,9 лет, момент времени, когда умирает 25%

Table 1. Distribution of pain syndrome due to intermittent claudication and chest pain in age groups
Таблица 1. Распределение болевого синдрома при ПХ и боли в груди по возрастным группам

Параметр	Возрастные группы (лет)			
Группы БС, n(%)	35-44	45-54	55-71	35-71
Низкий, n(%)	2314 (74,2)	3288 (59,8)	1107 (47,4)	6709 (61,3)
Смешанный, n(%)	721 (23,1)	1878 (34,1)	900 (38,6)	3499 (32,0)
Только ПХ, n(%)	10 (0,3)	37 (0,7)	32 (1,4)	79 (0,7)
Только СТ, n(%)	72 (2,3)	288 (5,2)	274 (11,7)	634 (5,8)
ПХ и СТ, n(%)	1 (0,03)	10 (0,2)	21 (0,9)	32 (0,3)
Всего, n	3118	5501	2334	10953
БС – болевой синдром, СТ – стенокардия, ПХ – перемежающаяся хромота				

Table 2. Initial characteristics of the sample depending on the status of pain syndrome

Таблица 2. Исходная характеристика выборки в зависимости от статуса БС

Факторы	Нет БС n=6709	Смешанный БС n=3499	Только ПХ n=79	Только СТ n=634	ПХ и СТ n=32
Возраст, лет	47,0 [43,0;52,0]	50,0 [45,0;55,0]	53,0 [48,5;56,0]	53,0 [48,0;58,0]	56,5 [50,5;59,0]
Образование, n(%)					
начальное	2154 (32,1)	1568 (44,8)	37 (46,8)	259 (40,9)	14 (43,75)
среднее	1724 (25,7)	893 (25,5)	18 (22,8)	166 (26,2)	10 (31,25)
высшее	2831 (42,2)	1038 (29,7)	24 (30,4)	209 (32,9)	8 (25,0)
Семейный статус, n(%)					
не был женат	247 (3,7)	90 (2,6)	4 (5,1)	13 (2,1)	1 (3,1)
женат	5872 (87,5)	3092 (88,4)	69 (87,3)	570 (90,0)	29 (90,6)
в разводе	521 (7,8)	265 (7,6)	5 (6,3)	36 (5,7)	1 (3,1)
вдовец	69 (1,0)	52 (1,5)	1 (1,3)	15 (2,4)	1 (3,1)
САД, мм рт.ст.	135,2±21,5	137,8±22,9	145,7±25,1	145,7±27,0	149,8±31,2
ДАД, мм рт.ст.	89,0±12,4	89,7±12,4	89,8±11,4	91,4±13,9	89,5±16,9
АД≥140/90 мм рт.ст., n(%)	3500 (52,5)	1915 (54,7)	55 (69,6)	407 (64,2)	20 (62,5)
ЧСС, уд/мин	71,8±10,4	71,9±10,7	74,6±11,7	72,7±10,9	78,0±10,7
ТГ, ммоль/л	1,11 [0,80;1,56]	1,13 [0,83;1,62]	1,37 [1,03;2,04]	1,29 [0,96;1,92]	1,25 [0,88;1,94]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,38±0,42	1,38±0,44	1,29±0,45	1,30±0,43	1,27±0,54
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,75±0,99	3,69±0,98	3,67±1,08	4,01±1,05	4,42±1,43
ИМТ, кг/м ²	25,7±3,4	26,1±3,8	26,1±4,3	26,9±3,9	26,1±3,1
Курение, n(%)					
не курил	1685 (25,1)	658 (18,8)	5 (6,3)	99 (15,6)	2 (6,2)
бросил	1458 (21,7)	803 (22,9)	21 (26,6)	203 (32,0)	11 (34,4)
курит	3253 (48,5)	1847 (52,8)	49 (62,0)	295 (46,5)	17 (51,1)
Алкоголь, n(%)					
≥168 г/нед	828 (12,3)	419 (11,2)	7 (8,9)	44 (6,9)	1 (3,13)
Признаки ССЗ, n(%)					
ИМАН	113 (1,7)	212 (6,1)	9 (11,4)	199 (31,4)	16 (50,0)
ГЛЖ	431 (6,4)	228 (6,5)	3 (3,8)	70 (11,0)	4 (12,5)
НРП	29 (0,4)	20 (0,6)	0 (0,0)	13 (2,1)	2 (6,2)
Депрессия ST-T	104 (1,6)	87 (2,5)	4 (5,1)	67 (10,6)	7 (21,9)
Большие зубцы Q-QS	71 (1,1)	67 (1,9)	3 (3,8)	52 (8,2)	5 (15,6)

БС – болевой синдром, СТ – стенокардия, ПХ – перемежающаяся хромота, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМАН – инфаркт миокарда в анамнезе, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, НРП – нарушения ритма и проводимости

популяции, составил 15,9 лет, значение, когда умирает 75% популяции достигнуто не было. Продолжительность жизни лиц со смешанным БС статистически значимо отличается от продолжительности жизни больных с поражением только одного сосудистого бассейна (только ПХ: $p<0,0001$; только СТ: $p<0,0001$). Самой тяжелой группой ожидаемо оказалась группа с поражением двух бассейнов, которая статистически значимо отличалась от других групп ($p<0,0001$ для только ПХ и только СТ). Медиана продолжительности жизни в этой группе составила 7,0 лет, момент времени, когда умирает 25% популяции, составил 4,2 года, момент времени, когда умирает 75% популяции, составил 13,6 лет. Таким образом, медиана продол-

жительности жизни для мужчин этой категории уменьшается более чем на 17,9 лет по сравнению с теми, кто не имеет симптомов.

Было установлено, что кривые изолированных ПХ и СТ статистически значимо не различаются между собой как для смертности от всех причин ($p=0,217$), так и для смертности от ССЗ ($p=0,156$).

Несмотря на большее распространение изолированной СТ (5,8%) по сравнению с изолированной ПХ (0,7%), различий в выживаемости не обнаружено. Мы проанализировали также выживаемость отдельно в двух возрастных категориях 35-54 и 55-71 лет. Оказалось, что у более молодых (35-54 лет) кривые ПХ и СТ практически совпадают ($p=0,492$). В старшей

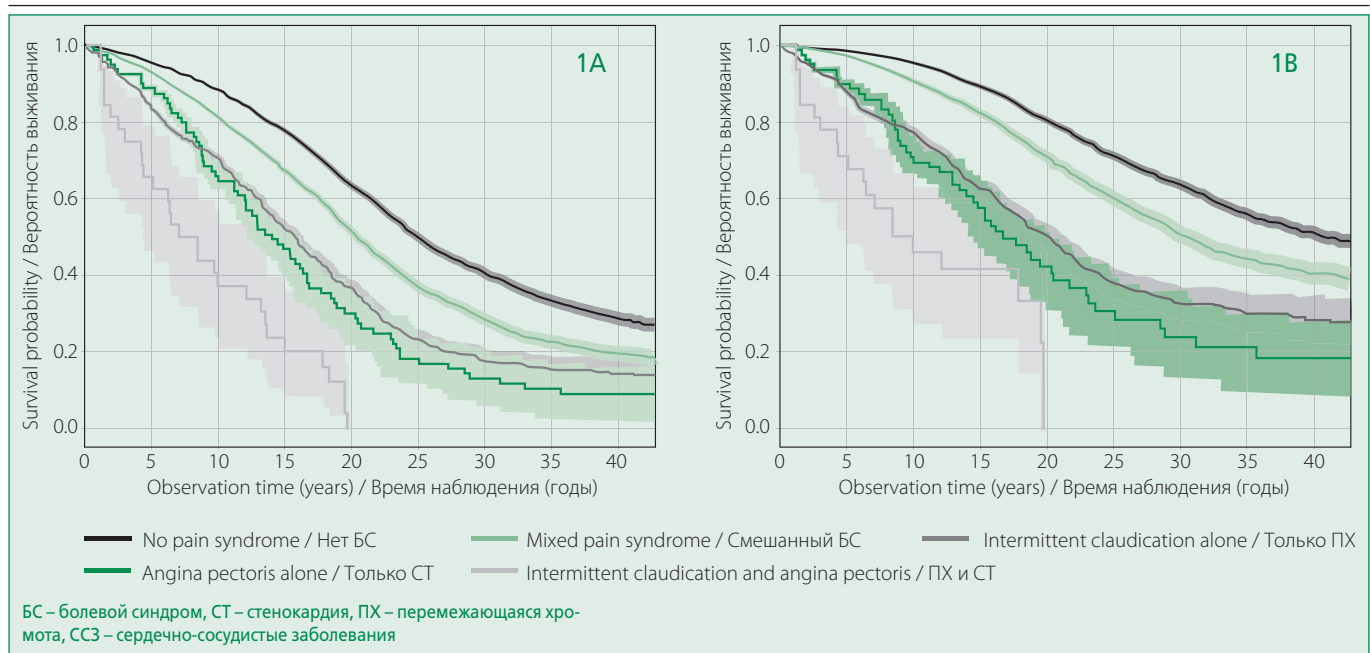


Figure 1. Survival curves for death from all causes (A) and for death from cardiovascular diseases (B) in a cohort of 35-71-year-old men depending on different categories of pain syndrome

Рисунок 1. Кривые выживаемости при смерти от всех причин (А) и при смерти от ССЗ (В) в когорте мужчин 35-71 года в зависимости от различных категорий болевого синдрома

группе различия кривых визуально выражены больше, хотя статистические значимые различия также не выявлены ($p=0,224$).

Кривые выживаемости для ССЗ схожи с выживаемостью от всех причин. Однако различие между кривыми дожития без БС и с поражением двух бассейнов составило более 20 лет (рис. 1В). На рисунке хорошо видно, что группа с сочетанной патологией сильно отличается от других, и демонстрирует наименьшую выживаемость, несмотря на малое число случаев наблюдений в группе. В этом анализе также установлено отсутствие статистической значимости между кривыми выживаемости в группах только СТ и только ПХ, как для лиц молодого возраста ($p=0,384$), так и в старшей возрастной группе ($p=0,219$).

В табл. 3 представлены результаты однофакторного и многофакторного анализа, выявляющие ассоциации риска общей смертности при различных вариантах БС и изучаемых показателей. Надо отметить, что оба вида анализа позволили установить, что пациенты с наличием любого БС имели существенно более высокий риск умереть по сравнению с теми, кто не испытывал типичных болей в ногах и в груди. При однофакторном анализе выявлен повышенный риск смерти в группах с симптоматикой только ПХ (в 2 раза) и только СТ (в 1,75 раз) по сравнению с лицами без БС. Больные с локализацией боли в двух сосудистых бассейнах имели риск умереть в 5,3 раз выше, чем лица без БС. Однофакторный анализ показал значимость практически всех включенных переменных. В многофакторном ана-

лизе при введении в модель таких переменных как ИМАН, выраженные изменения на ЭКГ, нарушения ритма и проводимости, и сильных и независимых ФР – курение, повышенное давление, повышенная ЧСС, риск смерти от ПХ и СТ снизился по сравнению с результатами однофакторных моделей, но остался в пределах статистической значимости ($p<0,005$). Следует отметить, что при многофакторном анализе не ассоциировались со смертностью употребление алкоголя (более 168 г/нед) и повышенные уровни ТГ и ХС ЛПНП.

Схожие результаты были получены при анализе смертности от ССЗ (табл. 4). Следует также отметить выраженный риск для всех категорий БС, особенно, для лиц с поражением обоих сосудистых бассейнов. Даже при многофакторном анализе риск умереть от ССЗ составил максимальное значение для этой категории больных отношение риска (ОР) (95% доверительный интервал [ДИ]) 2,54 [1,53-4,20]. Хотя надо отметить, что группы с наличием любого из БС статистически значимо отличались от группы с отсутствием БС. Из показателей семейного статуса менее подвержены риску умереть те мужчины, которые никогда не были женаты, а больший риск имеют овдовевшие или находящиеся в разводе к началу исследования. По-видимому, состояние «не в браке» является неоднородным, и никогда не бывшие женатыми отличаются от разведенных и овдовевших. Такой ФР, как курение, был статистически значим в однофакторной модели и сохранял свою значимость в многофакторной ре-

Table 3. Mortality from all causes
Таблица 3. Смертность от всех причин

Показатели	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	ОР	95% ДИ	р	ОР	95% ДИ	р
Болевой синдром						
нет БС	референс	–		референс	–	–
смешанный БС	1,26	[1,23-1,35]	<0,005	1,15	[1,09-1,21]	<0,005
только ПХ	2,05	[1,62-2,59]	<0,005	1,55	[1,21-1,99]	<0,005
только СТ	1,75	[1,60-1,91]	<0,005	1,29	[1,17-1,43]	<0,005
ПХ и СТ	5,31	[3,71-7,61]	<0,005	2,48	[1,68-3,68]	<0,005
Возраст (лет)						
35-44	референс	–	–	референс	–	–
45-54	1,15	[1,10-1,20]	<0,005	1,73	[1,63-1,84]	<0,005
55-71	2,08	[1,98-2,19]	<0,005	2,99	[2,78-3,22]	<0,005
Образование						
среднее	референс	–	–	референс	–	–
начальное	1,66	[1,58-1,73]	<0,005	1,23	[1,16-1,31]	<0,005
высшее	0,62	[0,59-0,65]	<0,005	0,82	[0,77-0,87]	<0,005
Семейное положение						
женат	референс	–	–	референс	–	–
не был женат	0,86	[0,76-0,99]	0,03	1,22	[1,06-1,40]	0,01
в разводе	1,29	[1,19-1,40]	<0,005	1,34	[1,23-1,47]	<0,005
вдовец	1,60	[1,32-1,93]	<0,005	1,23	[1,01-1,50]	0,04
Курение						
не курил	референс	–	–	референс	–	–
бросил	0,90	[0,85-0,95]	<0,005	1,10	[1,02-1,18]	0,01
курит	1,53	[1,46-1,60]	<0,005	1,73	[1,63-1,85]	<0,005
Алкоголь						
<168 г/нед	референс	–	–	референс	–	–
≥168 г/нед	1,14	[1,07-1,22]	<0,005	1,01	[0,94-1,09]	0,73
Клинико-лабораторные показатели						
АД≥140/90 мм рт.ст.	1,64	[1,57-1,72]	<0,005	1,40	[1,33-1,47]	<0,005
ЧСС>80 уд/мин	1,55	[1,46-1,64]	<0,005	1,34	[1,25-1,43]	<0,005
ТГ≥1,7 ммоль/л	1,14	[1,08-1,21]	<0,005	1,03	[0,97-1,10]	0,27
ХС ЛПВП≤1,0 ммоль/л	1,10	[1,04-1,17]	<0,005	1,09	[1,02-1,16]	0,01
ХС ЛПНП≥3,0 ммоль/л	0,94	[0,89-1,00]	0,04	0,99	[0,93-1,04]	0,61
ИМТ≥30,0 кг/м ²	1,23	[1,15-1,31]	<0,005	1,12	[1,04-1,20]	<0,005
Признаки ССЗ						
ИМАН	2,01	[1,83-2,21]	<0,005	1,32	[1,18-1,47]	<0,005
ГЛЖ	1,44	[1,33-1,57]	<0,005	1,37	[1,25-1,49]	<0,005
НРП	3,13	[2,42-4,05]	<0,005	2,21	[1,66-2,94]	<0,005
Депрессия ST-T	2,77	[2,44-3,15]	<0,005	1,91	[1,65-2,21]	<0,005
Большие зубцы Q-QS	2,66	[2,29-3,09]	<0,005	1,56	[1,32-1,85]	<0,005

БС – болевой синдром, СТ – стенокардия, ПХ – перемежающаяся хромота, АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМАН – инфаркт миокарда в анамнезе, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, НРП – нарушения ритма и проводимости

грессии Кокса. Установлено, что риск смерти у бросивших курить переставал статистически значимо отличаться от некурящих. Неумеренное потребление алкоголя в однофакторной модели не сказывалось на риске смерти.

Обсуждение

Распространенность ПХ в исследуемой когорте мужчин 35-71 лет была невысока, и составила 0,9%, изолированная ПХ была выявлена только у 0,7%. Частота изолированного синдрома СТ значительно

Table 4. Mortality from cardiovascular diseases

Таблица 4. Смертность от ССЗ

Показатели	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	ОР	95% ДИ	р	ОР	95% ДИ	р
Болевой синдром						
нет БС	референс	–	–	референс	–	–
смешанный БС	1,29	[1,21-1,37]	<0,005	1,17	[1,09-1,25]	<0,005
только ПХ	2,83	[2,15-3,73]	<0,005	2,16	[1,60-2,91]	<0,005
только СТ	2,28	[2,04-2,54]	<0,005	1,45	[1,27-1,64]	<0,005
ПХ и СТ	7,17	[4,62-11,15]	<0,005	2,54	[1,53-4,20]	<0,005
Возраст (лет)						
35-44	референс	–	–	референс	–	–
45-54	1,15	[1,09-1,22]	<0,005	1,91	[1,75-2,09]	<0,005
55-71	2,45	[2,29-2,62]	<0,005	3,51	[3,17-3,88]	<0,005
Образование						
среднее	референс	–	–	референс	–	–
начальное	1,59	[1,49-1,69]	<0,005	1,30	[1,20-1,41]	<0,005
высшее	0,67	[0,62-0,71]	<0,005	0,86	[0,79-0,94]	<0,005
Семейное положение						
женат	референс	–	–	референс	–	–
не был женат	0,70	[0,57-0,85]	<0,005	0,98	[0,79-1,21]	0,84
в разводе	1,16	[1,04-1,31]	0,01	1,29	[1,14-1,46]	<0,005
вдовец	1,70	[1,32-2,19]	<0,005	1,24	[0,96-1,62]	0,10
Курение						
не курил	референс	–	–	референс	–	–
бросил	1,01	[0,94-1,08]	0,85	1,09	[0,99-1,19]	0,09
курит	1,37	[1,28-1,45]	<0,005	1,65	[1,52-1,80]	<0,005
Алкоголь						
<168 г/нед	референс	–	–	референс	–	–
≥168 г/нед	0,98	[0,88-1,08]	0,63	0,89	[0,80-0,99]	0,03
Клинико-лабораторные показатели						
АД ≥140/90 мм рт.ст.	2,04	[1,91-2,17]	<0,005	1,64	[1,53-1,76]	<0,005
ЧСС >80 уд/мин	1,61	[1,49-1,74]	<0,005	1,35	[1,24-1,47]	<0,005
ТГ ≥1,7 ммоль/л	1,35	[1,26-1,45]	<0,005	1,12	[1,04-1,21]	<0,005
ХС ЛПВП ≤1,0 ммоль/л	1,27	[1,17-1,37]	<0,005	1,15	[1,06-1,25]	<0,005
ХС ЛПНП ≥3,0 ммоль/л	1,09	[1,01-1,18]	0,02	1,09	[1,00-1,18]	0,04
ИМТ ≥30,0 кг/м ²	1,49	[1,37-1,62]	<0,005	1,24	[1,13-1,36]	<0,005
Признаки ССЗ						
ИМАН	2,77	[2,48-3,10]	<0,005	1,55	[1,36-1,77]	<0,005
ГЛЖ	1,73	[1,55-1,92]	<0,005	1,61	[1,43-1,80]	<0,005
НРП	5,06	[3,81-6,73]	<0,005	3,27	[2,38-4,49]	<0,005
Депрессия ST-T	4,16	[3,59-4,83]	<0,005	2,32	[1,96-2,76]	<0,005
Большие зубцы Q-QS	3,93	[3,30-4,67]	<0,005	1,83	[1,50-2,23]	<0,005

БС – болевой синдром, СТ – стенокардия, ПХ – перемежающаяся хромота, АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМАН – инфаркт миокарда в анамнезе, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, НРП – нарушения ритма и проводимости

выше, и составила 5,8%. Малая доля ПХ, вероятно, свидетельствует о недостаточной чувствительности вопросника Роуза на выявление ПХ, о чем мы уже писали ранее [19]. Эти результаты согласуются с данными, полученными в исследовании White Hall, в

котором также использовался оригинальный вопросник Роуза для выявления ПХ в выборке мужчин 40-69 лет, среди которых ПХ была выявлена у 0,8% [20]. В более поздних исследованиях частота ПХ варьировала от 2,5% до 4,5% в зависимости от выборки

и использованного инструмента, СТ изменялась от 2,3% до 8,1% [18,21]

Сочетание симптомов ПХ и СТ в нашем исследовании было выявлено у 32 человек, что составило всего 0,3%. Несмотря на малочисленность выборки, нам удалось оценить влияние этого сочетания на риск смертности как общей, так и от ССЗ. Некоторые авторы, оценивая в популяционных исследованиях сочетание поражения двух сосудистых бассейнов, не включали эту группу в анализ из-за ее малочисленности (22 человека) [18]. Таким образом, всего с патологией коронарного русла и бассейна нижних конечностей в нашем исследовании было 745 человек, из которых у 79 (10,6%) выявлена только ПХ, 634 (85,1%) имели только СТ, и 32 (4,3%) – сочетание двух изучаемых синдромов. Среди больных с ПХ 28,8% имели СТ, а среди больных с СТ 4,8% имели ПХ. Похожие закономерности наблюдаются при сочетаниях БПА и ИБС, хотя частота сочетанных поражений может быть выше [22]. Как уже упоминалось, СТ и ПХ имеют единую причину возникновения: оба синдрома, как правило, усиливаются при физической нагрузке, и сопровождаются нарушением подвижности и снижением выносливости. Распространенность обоих синдромов увеличивается с возрастом и характеризуется похожими ассоциациями с ФР, к тому же надо отметить одинаковый средний возраст в группах с ПХ и СТ, который, однако, выше, чем у тех, кто не имеет БС и ниже, чем у тех, кто имеет сочетанную патологию. Эти две группы не отличались по семейному положению, уровню АД, по некоторым показателям липидного спектра (ТГ и ХС ЛПВП), ИМТ, однако лица с ПХ значительно больше курили, но меньше употребляли алкоголь, чем лица с СТ. Вместе с тем в группе с СТ чаще регистрировались изменения на ЭКГ, характерные для ишемии миокарда, ГЛЖ и ИМАН. Эти больные по анамнезу заболеваний были тяжелее, чем группа с ПХ. Поэтому, как отмечают исследователи [18], КЖ у лиц с СТ существенно хуже, чем у тех, кто имел ПХ. Влияние ПХ на КЖ может быть выражено меньше, потому что пациенты не считают эти симптомы столь угрожающими их здоровью в будущем, например, боль в груди (страх смерти при болях в груди). С одной стороны, пациенты с ПХ просто могут реже обращаться к врачам и им реже диагностируют БПА, чем есть на самом деле, чему есть доказательства [23]. С другой стороны, врачи тоже могут недооценивать прогностическую значимость ПХ по сравнению со стенокардией. В этой недооценке – коварство синдрома ПХ. По результатам нашего исследования вклад СТ в смертность от ССЗ и от всех причин не выше, чем ПХ. СТ и ПХ имеют одинаковую этиологию, что подтверждается совпадением большинства ФР, вносящих статистически значимый вклад в развитие этих пато-

логий. При этом отметим статистически значимое различие, которое выявлено лишь для двух ФР: ХС ЛПНП и ИМАН, которые более типичны для группы только с СТ. Анализ смертности при условии коррекции по возрасту и другим показателям не дал доказательств преобладания той или иной группы симптомов по вкладу в смертность. Группы лиц только ПХ и только СТ имеют риск умереть – 1,55 и 1,29 ($p < 0,005$), соответственно. Риск смерти от ССЗ при этом составляет 2,16 и 1,45 ($p < 0,005$), соответственно. В обоих случаях наблюдалось уменьшение вклада некоторых ФР в смертность в более старшем возрасте. Обратим внимание, что практически все показатели остаются значимыми как для общей смертности, так и смертности от ССЗ, за исключением чрезмерного потребления алкоголя, параметров липидного спектра (кроме ХС ЛПВП) и семейного положения. Для смертности от ССЗ алкоголь имеет даже протективное значение, что подтверждается результатами многофакторной регрессии Кокса (табл. 4). Это может объясняться уменьшением частоты злоупотребления алкоголем по мере утяжеления симптомов: от 12,3% в группе лиц, у которых практически нет болевых симптомов, до 3,12% в группе с сочетанием ПХ и СТ (табл. 2). Более того, имеется тенденция снижения частоты этого ФР у лиц со стенокардией сравнительно с теми, у кого только ПХ.

Как показали S.C. Inglis с соавт., в результатах Шотландского исследования здоровья, включившего более 7 тыс участников в возрасте 16-95 лет, с периодом наблюдения за смертностью около пяти лет, различие в пятилетней смертности между пациентами со СТ и ПХ составляет 4,8%, что статистически незначимо ($p = 0,16$). Авторы, тем не менее, сделали вывод о том, что и ПХ, и СТ отрицательно влияют на здоровье и выживаемость даже в относительно молодой популяционной когорте [18].

Одновременный вклад ПХ и СТ изучался в популяционных исследованиях нечасто. Интересные данные сообщает W.B. Kannel с соавт. во Фремингемском исследовании, наблюдая за пациентами с ПХ и СТ в когорте 28-62 лет [17]. По сравнению с контролем у тех, кто имел ПХ, 10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний составил с учетом возраста и пола 2,73 ($p < 0,005$), а у лиц с СТ риск был 3,17 ($p < 0,005$). Показатели риска сердечно-сосудистых заболеваний оставались более высокими и статистически значимыми для СТ после корректировки ФР. В нашем исследовании с периодом наблюдения до 30 лет и выборкой только мужчин риск фатальных сердечно-сосудистых событий составил для СТ 1,45, $p < 0,005$, для ПХ – 2,16, $p < 0,005$; а для сочетанной патологии – 2,54, $p < 0,005$. Значимых различий в риске сердечно-сосудистой смертности между ПХ и СТ не было обнаружено.

С патофизиологической точки зрения причины для избыточной сердечно-сосудистой смертности у пациентов с БПА, а значит, и с ПХ, не полностью понятны. Очевидно, по крайней мере, что часть повышенного риска может быть связана с более серьезным распространением атеросклеротической болезни у пациентов с БПА. Вероятно, могут активизироваться дополнительные механизмы, которые не обязательно связаны с более распространенной атеросклеротической болезнью [18].

На наш взгляд, одним из наиболее важных в данном исследовании является факт, что оба БС, ПХ и СТ, остаются независимыми от других ФР, статистически значимыми показателями, ухудшающими прогноз. Причем, этот вклад сохраняется при поправке на возраст, курение, значительные ишемические изменения на ЭКГ, свидетельствующие о перенесенном ИМ, существенные нарушения ритма и проводимости, а также повышенное АД, иначе говоря, остается значимым даже после множественной коррекции. Группа лиц с сочетанием двух синдромов СТ и ПХ, несмотря на малое число наблюдений, оказалась изначально более тяжелой по таким характеристикам как возраст, ЧСС, ХС ЛПНП и ИМАН. В исследовании установлено, что наличие двух синдромов СТ и ПХ приводит к сокращению медианы продолжительности жизни на 17,9 лет. По данным эпидемиологических исследований и СТ, и ПХ ухудшают физическое состояние и психическое здоровье, и связанное со здоровьем качество жизни, даже когда каждый симптом встречается изолированно [18].

Правильное понимание роли и влияния этих симптомов на жизнь и здоровье является весьма важным при планировании медицинских услуг и медицинских вмешательств для людей со стенокардией и/или перемежающейся хромотой. Кроме того, полученные данные позволяют настоятельно рекомендовать кор-

рекцию ФР, общность которых доказана для изучаемых состояний. Еще в конце прошлого века во Фремингемском исследовании было показано, что основные сердечно-сосудистые ФР негативно влияют на все сосудистые территории, увеличивая уязвимость сосудов к множественным проявлениям атеросклероза, в том числе СТ и ПХ [23]. Тем более, что коррекция ФР, рекомендуемая для предотвращения конкретного атеросклеротического сердечно-сосудистого события, например, ИМ, позволит предотвратить другие события, например, развитие БПА. В то же время одновременное воздействие на несколько ФР принесет снижение общего сердечно-сосудистого риска, даже при неполном достижении целевых уровней. Наряду с ФР следует осуществлять обязательный скрининг лиц с поражением одного сосудистого бассейна на наличие поражения другого, что позволит вовремя оценить опасность состояния и неотложность назначения лечения.

Заключение

ПХ и СТ у российских мужчин возраста 35-71 лет являются независимыми предикторами смертности от всех причин и от ССЗ, в частности. Однако статистически значимого преобладания риска фатальных осложнений в группах с изолированной ПХ и изолированной СТ не выявлено. При этом наличие сочетанной патологии ПХ и СТ не отличается по вкладу в смертность от вклада каждого из двух изолированных заболеваний. Наличие сочетанной патологии сокращает медиану продолжительности жизни на 17,9 лет по сравнению с лицами без БС.

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. Demographic yearbook of Russia. Moscow: Rosstat; 2018 (In Russ.) [Демографический ежегодник России. Москва: Росстат; 2018].
2. 2018 Demographic and Health Indicators of the Russian Federation. Statistical Digest. Moscow: Rosstat; 2019 (In Russ.) [Медико-демографические показатели Российской Федерации 2018 г. Статистический сборник. Москва: Росстат; 2019].
3. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. The New England Journal of Medicine. 2013;368(21):2004-13. DOI:10.1056/NEJMr1216063.
4. Hiatt W.R., Armstrong E.J., Larson C.J., Brass E.P. Pathogenesis of the limb manifestations and exercise limitations in peripheral artery disease. Circulation Research. 2015;116(9):1527-39. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.303566.
5. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature. 2011;473(7347):317-25. DOI:10.1038/nature10146.
6. Bauersachs R., Zannad F. Rivaroxaban: a new treatment paradigm in the setting of vascular protection? Thrombosis and Haemostasis. 2018;118:512-522. DOI:10.1055/s-0038-1636530.
7. Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg P.G., Ford I. Coronary Artery Disease in Russia: Today's Reality Evidenced by the International CLARIFY Registry. Kardiologiya. 2013;53(8):28-33 (In Russ.) [Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг П.Г., Форд И. от имени участников регистра CLARIFY Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. Кардиология. 2013;53(8):28-33].
8. Ferrari R., Ford I., Greenlaw N., Tardif J.C., et al.; CLARIFY Registry Investigators. Geographical variations in the prevalence and management of cardiovascular risk factors in outpatients with CAD: Data from the contemporary CLARIFY registry. Eur J Prev Cardiol. 2015;22(8):1056-65. DOI:10.1177/2047487314547652.
9. Lampe F.C., Whincup P.H., Wannamethee S.G., et al. Chest pain on questionnaire and prediction of major ischaemic heart disease, events in men. Eur Heart J. 1998;19:63-73. DOI:10.1053/ehj.1997.0729.
10. Bulpitt C.J., Shipley M.J., Demerovic J., et al. Predicting death from coronary heart disease using a questionnaire. Int J Epidemiol. 1990;19:899-904. DOI:10.1093/ije/19.4.899.
11. St-Pierre A.C., Cantin B., Lamarche B., et al. Intermittent claudication: From its risk factors to its long-term prognosis in men. The Quebec Cardiovascular study. Can J Cardiol. 2010;26(1):17-21. DOI:10.1016/s0828-282x(10)70328-7.
12. Abt J., Bhatt D.L., Elbez Y., et al. Geographic variation and risk factors for systemic and limb ischemic events in patients with symptomatic peripheral artery disease: Insights from the REACH Registry. Clin Cardiol. 2017;40(9):710-8. DOI:10.1002/clc.22721.
13. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M., et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. Journal of the American Medical Association. 2006;295(2):180-9. DOI:10.1001/jama.295.2.180.
14. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., et al., One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. Journal of the American Medical Association. 2007;297:1197-206. DOI:10.1001/jama.297.11.1197.
15. Bauersachs R., Zeymer U., Briere J.B., et al. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. Cardiovasc Ther. 2019;829:50-4. DOI:10.1155/2019/8295054.
16. de Graaff J.C., Ubbink D.T., Kools E.J., Chamuleau S.A.J., Jacobs M.H.M. The impact of peripheral and coronary artery disease on health-related quality of life. Ann Vasc Surg. 2002;16:495-500. DOI:10.1007/s10016-001-0121-9.
17. Kannel W.B., Evans J.C., Phipps S., Murabito J.M. Angina pectoris is a stronger indicator of diffuse vascular atherosclerosis than intermittent claudication: Framingham study. J Clin Epidemiol. 2008;61(9):951-7. DOI:10.1016/j.jclinepi.2007.10.025.
18. Inglis S.C., Lewsey J.D., Lowe G.D.O., et al. Angina and intermittent claudication in 7403 participants of the 2003 Scottish Health Survey: Impact on general and mental health, quality of life and five-year mortality. International Journal of Cardiology. 2013;167(5):2149-55. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.05.099.
19. Shalnova S.A., Yarova E.B., Kutsenko V.A., et al. Assessment of all-cause and cardiovascular death risk in Russian men with leg pain. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2560 (In Russ.) [Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Куценко В.А., и др. Оценка риска общей и сердечно-сосудистой смертности у российских мужчин с различными вариантами болевого синдрома в нижних конечностях. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2020;19(4):2560]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2560.
20. Smith G.D., Shipley M.J., Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. Circulation. 1990;82:1925-31. DOI:10.1161/01.cir.82.6.1925.
21. Alves L., Cesar J.A., Horta B.L. Prevalence of Angina Pectoris in Pelotas (south of Brazil). Arq Bras Cardiol. 2010;95(2):179-85. DOI:10.1590/s0066-782x2010005000075.
22. Komarov A.L., Panchenko E.P. The damage frequency of different vascular beds and medical treatment of patients with high atherothrombotic risk. Russian results of the international research AGATHA. Kardiologiya. 2004;44(11):39-44 (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;44(11):39-44].
23. Cupples L.A., D'Agostino R.B. Section 34: Some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death in pooled repeated biennial measurements. In: Kannel W.B., Wolf P.A., Garrison R.J., eds. Framingham Heart Study: 30 year follow-up. Bethesda: US Department of Health and Human Services; 1987.

About the Authors:

Svetlana A. Shalnova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Elena B. Yarova – PhD (Physics and Mathematics), Professor, Head of Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Professor, Chair of Probability Theory, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University
Yulia K. Makarova – Programmer, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Post-Graduate Student, Chair of Probability Theory, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University
Vladimir A. Kutsenko – Junior Researcher, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Post-Graduate Student, Chair of Probability Theory, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University
Anna V. Kapustina – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Yulia A. Balanova – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Asiya E. Imaeva – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Galina A. Muromtseva – PhD (Biology), Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Шальнова Светлана Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦППМ
Яровая Елена Борисовна – д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биostatистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦППМ; профессор, кафедра теории вероятностей, механико-математический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова
Макарова Юлия Константиновна – программист, лаборатория биostatистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦППМ; аспирант, кафедра теории вероятностей, механико-математический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова
Куценко Владимир Александрович – м.н.с., лаборатория биostatистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦППМ; аспирант, кафедра теории вероятностей, механико-математический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова
Капустина Анна Владимировна – к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦППМ
Баланова Юлия Андреевна – к.м.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦППМ
Имаева Асия Эмверовна – к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦППМ
Муромцева Галина Аркадьевна – к.б.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦППМ

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Неиспользованные возможности антиишемической терапии после острого инфаркта миокарда: данные регистра ПРОФИЛЬ-ИМ

Елена Петровна Калайджян¹, Сергей Юрьевич Марцевич²,
Наталья Петровна Кутишенко^{2*}, Давид Петрович Сичинава¹,
Оксана Михайловна Драпкина²

¹ Городская поликлиника №9
Россия, 109451, Москва, Перервинский б-р, 4 корп. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр. 3

Цель. Оценить практику назначения антиангинальной/антиишемической терапии пациентам, у которых после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) сохранялись типичные клинические проявления стабильной стенокардии.

Материал и методы. В регистр включено 160 больных, обратившихся в поликлинику с 01 марта 2014 г. по 30 июня 2015 г. после перенесенного ОИМ. Оценена антиишемическая терапия у пациентов с типичной стенокардией напряжения.

Результаты. На основании опроса типичные приступы стенокардии были выявлены почти у четверти пациентов (38 пациентов – 23,8%). По основным показателям пациенты с типичной стенокардией практически не отличались от остальной группы пациентов за исключением существенно большей доли больных с диагностированной ишемической болезнью сердца до ОИМ и больных, находившихся под диспансерным наблюдением. Почти все пациенты получали бета-адреноблокаторы (97,4%), около трети пациентов получали антагонисты кальция (28,9%) или нитраты пролонгированного действия (34,2%). В течение первого года после ОИМ препараты второй линии для усиления антиангинальной терапии практически не назначались. Согласно международным непатентованным названиям выбор врачей склонялся к назначению бисопролола, амлодипина и изосорбида динитрата. Обострение течения заболевания с госпитализацией по поводу нестабильной стенокардии было зарегистрировано у 9 (23,7%) пациентов из группы с типичной стенокардией и у 5 (4,1%) пациентов остальной группы ($p < 0,001$).

Заключение. В реальной клинической практике лишь небольшая часть пациентов с типичной стенокардией получает медикаментозную терапию, соответствующую данным доказательной медицины, следовательно, уникальные возможности антиангинальной (антиишемической) терапии часто остаются нереализованными.

Ключевые слова: амбулаторный регистр, острый инфаркт миокарда, вторичная лекарственная профилактика, стабильная стенокардия, антиишемическая терапия.

Для цитирования: Калайджян Е.П., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П., Драпкина О.М. Неиспользованные возможности антиишемической терапии после острого инфаркта миокарда: данные регистра ПРОФИЛЬ-ИМ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):798-803. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-22

Untapped Possibilities of Antiischemic Therapy after Acute Myocardial Infarction:

Data from the PROFILE-IM Register

Elena P. Kalaydzhyan¹, Sergey Yu. Martsevich², Natalia P. Kutishenko^{2*}, David P. Sichinava¹, Oxana M. Drapkina²

¹ Moscow City Polyclinic №9
Perervinsky bulv. 4-2, Moscow, 109451 Russia

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To evaluate the practice of prescribing antianginal/antiischemic therapy in patients who, after acute myocardial infarction (AMI), retained typical clinical manifestations of stable angina.

Material and methods. The registry includes 160 patients who applied to the polyclinic from March 01, 2014 to June 30, 2015 after suffering an AMI. Anti-ischemic therapy was evaluated in patients with typical angina pectoris.

Results. Based on the survey, typical angina attacks were detected in almost a quarter of patients (38 patients – 23.8%). According to the main indicators, patients with typical angina pectoris practically did not differ from the rest of the group of patients, with the exception of a significantly larger proportion of patients with diagnosed ischemic heart disease before AMI and patients under dispensary supervision. Almost all patients received beta-blockers (97.4%), about a third of patients received calcium antagonists (28.9%) or long-acting nitrates (34.2%). During the first year after AMI, second-line drugs were practically not prescribed to enhance antianginal therapy. According to international non-proprietary names, the choice of doctors tended to prescribe bisoprolol, amlodipine, and isosorbide dinitrate. Exacerbation of the disease course with hospitalization for unstable angina pectoris was recorded in 9 (23.7%) patients from the group with typical angina pectoris and in 5 (4.1%) patients in the rest of the group ($p < 0.001$).

Conclusion. In real clinical practice, only a small part of patients with typical angina pectoris receive drug therapy that corresponds to evidence-based medicine; therefore, the unique possibilities of antianginal (anti-ischemic) therapy often remain unrealized.

Keywords: outpatient registry, acute myocardial infarction, secondary drug prevention, stable angina, antiischemic therapy.

For citation: Kalaydzhyan E.P., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Sichinava D.P., Drapkina O.M. Untapped Possibilities of Antiischemic Therapy after Acute Myocardial Infarction: Data from the PROFILE-IM Register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):798-803. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-22

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nkutishenko@gnicpm.ru

Received/Поступила: 07.10.2020

Accepted/Принята в печать: 12.10.2020

Известно, что старение населения и улучшение выживаемости после острых коронарных синдромов (ОКС) приводит к увеличению числа пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) или хроническим коронарным синдромом как во всем мире, так и в нашей стране. В течение первого года после стабилизации ОКС пациенты нуждаются в более внимательном контроле за их состоянием и лечением, поскольку они представляют собой группу пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь, повторного инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти; кроме того, у части больных сохраняются типичные приступы стенокардии [1].

Основные принципы наблюдения за такими пациентами и подходы к терапии, основанные на данных доказательной медицины, отражены в современных клинических рекомендациях [2,3]. Наблюдательные исследования, выполненные как за рубежом, так и в нашей стране, свидетельствуют о том, что в реальной клинической эти принципы не всегда соблюдаются [4,5]. Медикаментозная терапия пациентов с хроническим коронарным синдромом должна придерживаться двух целей: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшение качества жизни пациентов, в первую очередь, за счет улучшения переносимости физической нагрузки, уменьшения кратности приступов стенокардии и дополнительного приема нитратов короткого действия [6]. Если по данным наблюдательных исследований отмечается положительная тенденция к улучшению назначения препаратов для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, то в отношении назначения антиангинальных/антиишемических препаратов сохраняются определенные проблемы, несмотря на то, что современный врач обладает достаточным арсеналом лекарственных средств для предотвращения приступов стенокардии [7].

Цель настоящей работы: на основании материалов проспективного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ оценить практику назначения антиангинальной/антиишемической терапии пациентам, у которых после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) сохранялись типичные клинические проявления стабильной стенокардии.

Материал и методы

В проспективный регистр ПРОФИЛЬ-ИМ были включены пациенты, обратившиеся с 1 марта 2014 г. по 31 декабря 2015 г. к кардиологу в городскую поликлинику №9 города Москвы или один из двух ее филиалов не позднее, чем через 6 мес после госпитализации по поводу ОИМ. Протокол регистра был подробно описан ранее [8]. Помимо планового врачебного осмотра и консультации кардиолога была проанализирована медицинская документация каждого пациента: данные амбулаторной карты и выписки из стационара, предоставленные врачу поликлиники.

В этой части работы предоставлена информация о пациентах, у которых после перенесенного ОИМ сохранялась типичная клиника стенокардии напряжения. На основании результатов врачебного опроса были выявлены пациенты с жалобами на болевой синдром типичной локализации, провоцирующийся физической или эмоциональной нагрузкой, быстро проходящий в покое или после приема нитратов короткого действия (НКД) [9]. Была проанализирована антиангинальная терапия, назначенная данным пациентам при выписке из стационара, далее – антиангинальная терапия, которая была назначена кардиологом при первом визите в поликлинику, а также последующая коррекция терапии в течение одного года наблюдения за пациентом в поликлинике (диспансерное наблюдение). Учитывалось назначение антиангинальных препаратов как первой линии, так и препаратов второй линии согласно действующим Рекомендациям ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома [6]. В данной части исследования информацию о препаратах, влияющих на отдаленный прогноз жизни больных после перенесенного ОИМ, анализировать не планировалось.

Адекватность назначения антиангинальных препаратов оценивали, во-первых, на основании данных, свидетельствующих об улучшении клинической картины стабильной стенокардии и изменению ее функционального класса, во-вторых – на основании необходимости дальнейшего усиления антиангинальной терапии. В тех случаях, когда коррекция терапии не проводилась, выясняли наличие причин этого (в первую очередь, наличие абсолютных или относительных противопоказаний).

Исследование ПРОФИЛЬ ИМ зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov NCT04063176.

Статистический анализ

Обработка данных проводилась при помощи статистического пакета IBM SPSS Statistics 20. Для анализа полученных данных использовали методы описательной статистики: качественные переменные представлены в виде долей (процентов). Различия по качественным признакам оценивались с помощью критерия χ^2 Пирсона, для сравнения малых выборок – с использованием точного критерия Фишера, а для малых выборок применялась поправка Йейтса. Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, определялось среднее значение, среднее квадратичное отклонение, интервал вариации (минимум и максимум), данные представлены как $M \pm SD$ (среднее \pm стандартное отклонение). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Всего в исследование было включено 160 пациентов: 106 мужчин и 54 женщины (66,2%/33,8%,

соответственно), средний возраст пациентов $70,4 \pm 10,8$ (от 39 до 87) лет. На основании опроса кардиолога типичные приступы стенокардии были выявлены почти у четверти пациентов (38 пациентов – 23,8%). Основные социально-демографические и клинические характеристики этой группы больных отражены в табл. 1. Очевидно, что по основным показателям пациенты с типичной стенокардией практически не отличались от остальной группы пациентов регистра ПРОФИЛЬ ИМ, за исключением двух показателей: существенно большей доли больных с уже диагностированной ИБС до ОИМ и больных, находившихся под диспансерным наблюдением, в группе пациентов с типичной стенокардией.

В табл. 2 представлена информация, отражающая назначение антиангинальной терапии пациентам с типичной стенокардией на этапе выписки из стационара и далее через полгода и через год амбулаторно-поликлинического наблюдения (диспансерного наблюдения). Следует отметить, что почти все пациенты получали бета-адреноблокаторы, около трети пациентов получали антагонисты кальция, в большинстве случаев это были антагонисты кальция дигидропиридинового

Table 1. Basic clinical and demographic indicators of patients with typical angina pectoris

Таблица 1. Основные клинико-демографические показатели пациентов с типичной стенокардией

Фактор	Пациенты с типичной стенокардией (n=38)	Пациенты без стенокардии (n=122)	p
Возраст, лет	61,8 \pm 10,3	61,7 \pm 12,3	0,979 ¹
Мужской пол, n (%)	22(57,9)	84(68,9)	0,212 ²
Образование, n (%)			0,077 ²
• Начальное	0	4(3,3)	
• Среднее	8(21,1)	29(23,8)	
• Средне-специальное	21(55,3)	41(33,6)	
• Высшее	9(23,7)	48(39,3)	
Статус работающего, n (%)	13(34,2)	52(43,6)	0,357 ²
Пенсионер, n (%)	24(63,2)	69(56,6)	0,471 ²
Диспансерный учет по ССЗ, n (%)	9(23,7)	9(7,4)	0,015³
Наблюдение в медицинском учреждении, n (%)	35(92,1)	98(80,3)	0,149 ⁴
Курение, n (%)	9(23,7)	29(23,8)	1,00 ⁴
Избыточное употребление алкоголя, n (%)	12(31,6)	46(37,7)	0,493 ²
Гиперхолестеринемия в анамнезе, n (%)	15(39,5)	34(27,9)	0,192 ²
АГ в анамнезе, n (%)	29(76,3)	89(73)	0,841 ⁴
ИБС в анамнезе, n (%)	16(42,1)	31(25,4)	0,048²
Стенокардия напряжения в анамнезе, n (%)	8(21,1)	15(12,3)	0,281 ⁴
ОИМ в анамнезе, n (%)	10(26,3)	18(14,8)	0,163 ⁴
ОНМК в анамнезе, n (%)	4(10,5)	8(6,6)	0,481 ³
СД в анамнезе, n (%)	14(36,8)	31(25,4)	0,171 ²
ЧКВ в анамнезе, n (%)	4(10,5)	4(3,3)	0,092 ³
АКШ в анамнезе, n (%)	2(5,3)	1(0,8)	0,141 ³
Ожирение, n (%)	13(34,2)	47(38,5)	0,631 ²

¹t-критерий Стьюдента, ² χ^2 Пирсона, ³точный критерий Фишера, ⁴ χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОИМ – острый инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Table 2. Therapy with first and second line antianginal drugs in patients with typical angina pectoris
Таблица 2. Терапия антиангинальными препаратами первой и второй линии пациентов с типичной стенокардией

Препараты	Исходно/выписка (n=38)	6 мес (n=36)	12 мес (n=36)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	37 (97,4)	34 (94,4)	30 (88,2)
Антагонисты кальция, n (%)	11 (28,9)	12 (33,3)	13 (38,2)
Нитраты, n (%)	13 (34,2)	14 (38,8)	8 (23,5)
Триметазидин, n (%)	1 (2,6)	0	0
Никорандил, n (%)	0	0	0
Ивабрадин, n (%)	0	0	0
Ранолазин, n (%)	0	0	0
Аллопуринол, n (%)	0	0	0

ряда. Согласно принятой классификации эти препараты относятся к антиангинальным препаратам первой линии. Примерно треть пациентов принимала нитраты пролонгированного действия. Очень показательным является тот факт, что в течение первого года после ОИМ препараты второй линии для усиления антиангинальной терапии практически не назначались. Кроме того, за этот период количество пациентов, получавших антиангинальные препараты первой линии, существенно не изменилось, со временем их количество даже несколько уменьшилось. В целом эффективность назначенной антиангинальной терапии была недостаточной, поскольку только у 4-х пациентов (10,5%) отмечались положительная динамика и полное устранение приступов типичной стенокардии.

На рис. 1 отражены данные по международным непатентованным названиям (МНН) основных групп антиангинальных препаратов первой линии и нитратов. Достаточно наглядно представлено, что выбор врачей поликлиники при назначении антиангинальной терапии склонялся к назначению бисопролола, амлодипина и изосорбида динитрата.

Хотя в рамках данной работы не ставилась цель оценить связь между наличием стенокардии и исходами заболевания, следует отметить, что плановое чрескожное коронарное вмешательство было выполнено 3 (7,9%) пациентам из группы с типичной стенокардией и 10 (8,2%) пациентам остальной группы ($p > 0,05$). С другой стороны, обострение течения заболевания в виде госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии было зарегистрировано у 9 (23,7%) пациентов из группы с типичной стенокардией и у 5 (4,1%) пациентов остальной группы ($p < 0,001$), в группе пациентов со стенокардией умерли 2 человека, в контрольной группе таких событий не было ($p > 0,05$). Был утерян контакт с двумя пациентами с типичной стенокардией.

Обсуждение

Стенокардия напряжения является клиническим проявлением хронического коронарного синдрома, который существенно снижает качество жизни пациентов. Устранение симптомов стенокардии остается важной задачей при оказании помощи пациентам после перенесенного ОИМ на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения.

Частота выявления стенокардии напряжения в течение первого года наблюдения после ОИМ зависит от применяемых методов ее верификации, но может достигать 20% [10]. В регистре ПРОФИЛЬ-ИМ доля таких пациентов составила 23,8%. Возможно, что реальные показатели могли быть и другими, поскольку в этом исследовании выявление типичной стенокардии было основано только на данных опроса пациента. Использование инструментальных методов (проба с дозированной нагрузкой на тредмиле или Холтеровское мониторирование) для выявления ишемии миокарда могло бы увеличить долю пациентов, нуждающихся в антиишемической терапии, в том числе, за счет пациентов с безболевой ишемией миокарда.

Не вызывает сомнения, что подход к назначению антиангинальной/антиишемической терапии должен быть строго индивидуализированным [11]. Ранее в исследовании КИАП (Кооперативное Исследование Антиангинальных Препаратов), проводившемся еще в 90-х годах XX века, было показано, что у 97% больных со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса с помощью индивидуального подбора терапии (метод парных велоэргометрий) оказалось возможным подобрать эффективный антиангинальный препарат из группы нитратов, бета-адреноблокаторов антагонистов кальция (или их комбинации) [12,13]. Результаты проведенного анализа позволили сделать вывод о том, что врачи поликлиники не до конца использовали все резервы современной

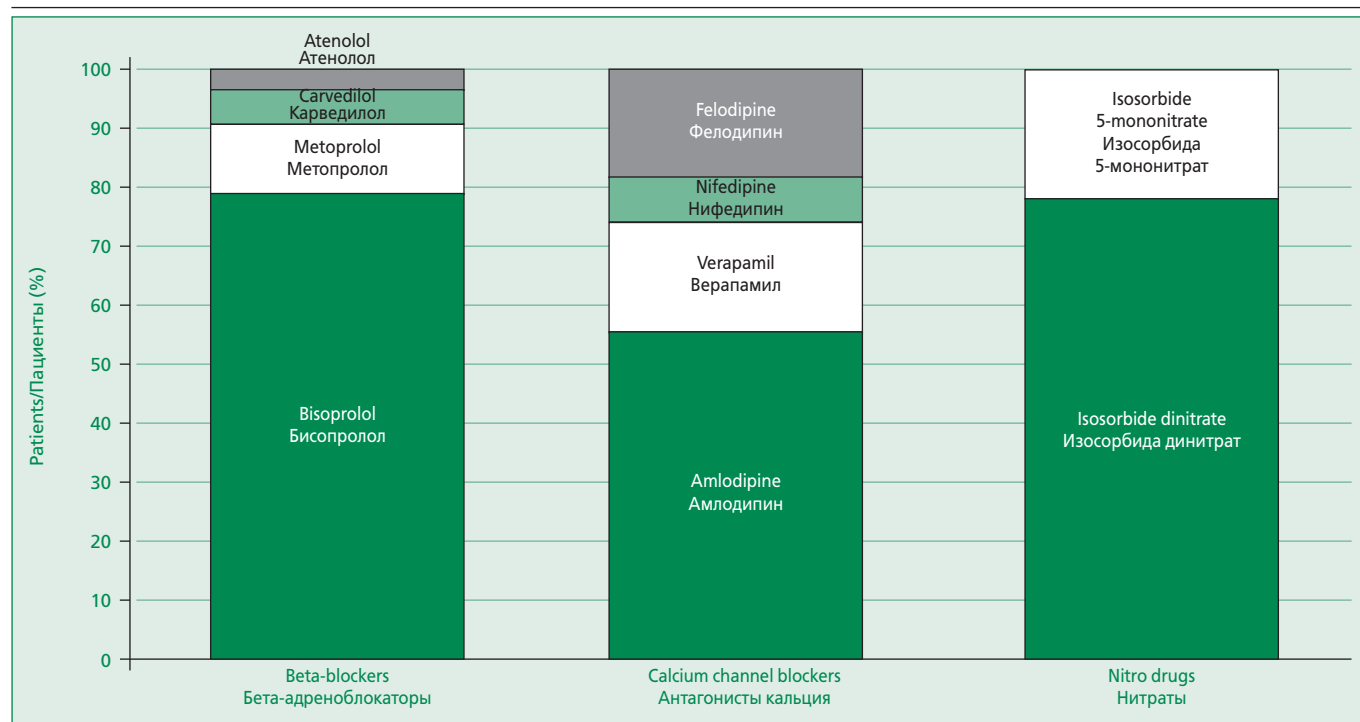


Figure 1. Main groups of first-line antianginal drugs prescribed to patients with typical angina pectoris (n=38) and their international non-proprietary names

Рисунок 1. Основные группы антиангинальных препаратов первой линии, назначенные пациентам с типичной стенокардией (n=38), и их международные непатентованные названия

антиишемической терапии. Только у 4-х пациентов удалось устранить приступы стенокардии, а анализ динамики частоты назначения антиишемических препаратов показал, что в течение года наблюдения никакой тенденции к усилению терапии со стороны врачей не было отмечено, неактивно применялась комбинированная терапия, более того, практически не использовались препараты второй линии (триметазидин был назначен 1 пациенту в начале исследования, но потом был отменен). Можно было бы ожидать от врачей назначения никорандила как антиишемического препарата с доказанным положительным влиянием на риск сердечно-сосудистых осложнений хотя бы некоторым пациентам, но в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ это не оправдалось [14].

При сравнении антиишемической терапии, которую получали пациенты в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ и пациенты в исследовании ISCHEMIA (International Study Of Comparative Health Effectiveness With Medical And Invasive Approaches), следует отметить, что доля пациентов, получавших бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция и нитраты пролонгированного действия значительно не отличалась, но в исследовании ISCHEMIA для оптимизации антиишемической терапии более широко использовались препараты второй линии: ранолазин – 5,0%, триметазидин – 4,7%, никорандил – 3,3% и ивабрадин – 1,2% [15].

Отмеченный в работе факт регистрации более частых обострений течения заболевания в виде госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии в группе пациентов с типичной стенокардией может рассматриваться как одно из следствий недостаточно грамотно подобранной антиишемической терапии, но этот факт требует более подробного анализа.

Закключение

В настоящее время имеются хорошие условия для применения возможностей доказательной медицины не только для улучшения прогноза и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническим коронарным синдромом, но и более эффективного медикаментозного лечения стенокардии (ишемии), повышающего качество жизни пациентов. К сожалению, в реальной клинической практике лишь небольшая часть пациентов с типичной стенокардией получает медикаментозную терапию, соответствующую данным доказательной медицины, следовательно уникальные возможности антиангинальной (антиишемической) терапии часто остаются нереализованными.

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. Daly C.A., De Stavola B., Sendon J.L., et al. Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262-267. DOI:10.1136/bmj.38695.605440
2. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* agosto 2017. *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
3. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2020 Aug 29;ehaa575. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.
4. Lee H.Y., Cooke C.E., Robertson T.A. Use of secondary prevention drug therapy in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge. *J Manag Care Pharm.* 2008; 14(3): 271-80. DOI:10.18553/jmcp.2008.14.3.271
5. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Kalaydzhyan E.P., et al. Assessment of the Adequacy of Drug Choice in Patients with Acute Myocardial Infarction According to the PROFILE-IM Registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):224-9 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Калайджян Е.П., и др. Оценка адекватности выбора лекарственного препарата у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, в рамках регистра ПРОФИЛЬ-ИМ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(2):224-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-224-229.
6. 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.
7. Komajda M., Weidinger F., Kerneis M., et al. EURObservational Research Programme: the Chronic Ischaemic Cardiovascular Disease Registry: Pilot phase (CICD-PILOT) *Eur Heart J.* 2016;37:152-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehv437.
8. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Sichinava D.P., et al. Prospective outpatient registry of myocardial infarction patients (PROFILE-MI): study design and first results. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(1):81-6 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П., и др. Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): дизайн исследования и первые результаты. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(1):81-6]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-1-81-86.
9. Diamond G.A. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1:574-5. DOI:10.1016/s0735-1097(83)80093-x.
10. Maddox T.M., Reid K.J., Spertus J.A., et al. Angina at 1 year after myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2008;168:1310-6. DOI:10.1001/archinte.168.12.1310.
11. Myasnikov L.A., Metelitsa V.I. Differentiated treatment of chronic ischemic heart disease. Moscow: Medicina, 1974 (In Russ.) [Мясников Л.А., Метелица В.И. Дифференцированное лечение хронической ишемической болезни сердца. М.: Медицина; 1974].
12. Metelitsa V.I., Kokurina E.V., Bochkareva E.V. Individual choice of antianginal drugs using paired velozergometric tests in patients with angina pectoris. *Ter Arkhiv.* 1992;64(9):35-9 (In Russ.) [Метелица В.И., Кокурина Е.В., Бочкарева Е.В. Индивидуальный выбор антиангинальных препаратов с помощью парных велоэргометрических проб у больных стенокардией. Терапевтический Архив. 1992;64(9):35-9].
13. Metelitsa V.I., Kokurina E.V., Martsevich S.Y. Individual choice and long-term administration of the antianginal drugs for secondary prevention of ischemic heart disease: problems, new approaches. *Sov. Med. Rev. A. Cardiology.* 1991;3:111-34.
14. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1269-75. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
15. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R., et al. for the ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1395-407. DOI:10.1056/NEJMoa1915922.

About the Authors:

Elena P. Kalaydzhyan – MD, Cardiologist, Moscow City Polyclinic №9

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko – MD, PhD, Head of the Laboratory for Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

David P. Sichinava – MD, Cardiologist, Moscow City Polyclinic №9

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Сведения об Авторах:

Калайджян Елена Петровна – врач-кардиолог, Городская поликлиника №9

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

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ТПМ

Сичинава Давид Петрович – врач-кардиолог, Городская поликлиника №9

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ ТПМ

Фибрилляция предсердий: связь с физической активностью и эффекты кардиореабилитации

Марина Геннадьевна Бубнова*, Давид Меерович Аронов

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр. 3

Целью данного обзора было осветить современные представления о взаимосвязи физической активности с риском развития фибрилляции предсердий (ФП) и важности кардиореабилитационных программ у больных с разными формами ФП. Представлены данные 52 научных источников, опубликованных в российской и зарубежной печати в 1998-2020 гг. В собственном исследовании 48 пациентов с пароксизмальной формой ФП после радиочастотной абляции (РЧА) были рандомизированы в группу физической реабилитации/стандартной терапии или контроля (стандартной терапии). Аэробные физические тренировки проходили 3 р/нед в течение 6 мес. ФП – одно из часто встречающихся нарушений ритма сердца. Несмотря на современные достижения, лечение данного заболевания далеко от оптимальных результатов. Многие проблемы больных с ФП можно решать через мультидисциплинарные программы кардиореабилитации, но этот вопрос остается открытым. Во многом это обусловлено сложностью составления программ физической реабилитации при ФП: известно, что физические нагрузки могут провоцировать приступ ФП. В обзоре описаны подходы к оценке физической работоспособности (ФРС) больного с ФП, представлены рекомендации по выбору безопасных тренирующих нагрузок, позволяющих достигать лечебного эффекта. Обсуждаются разные аспекты влияния физической реабилитации, включая кардиоваскулярные факторы риска, процессы ремоделирования предсердий и связанные с ними биомаркеры, предупреждение прогрессирования ФП и развития сердечно-сосудистых осложнений. Результаты собственного исследования свидетельствуют об эффективном влиянии физических тренировок у больных с ФП после РЧА: увеличении длительности нагрузки на 18,6% ($p < 0,001$) и мощности нагрузки на 24,8% ($p < 0,01$) после нагрузочного теста, уровня повседневной физической активности на 23,8% ($p = 0,001$) при стабильности размеров левого предсердия, в отличие от группы контроля. Это сочеталось с уменьшением количества регистрируемых постабляционных предсердных аритмий: через 6 мес они регистрировались у 4,5% тренировавшихся больных против 17,4% больных из группы сравнения ($p < 0,01$). Неуклонный рост количества пациентов с ФП и процедур катетерной абляции во всем мире диктует необходимость организации комплексной медицинской реабилитации.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, катетерная абляция, физическая активность, физическая тренировка, кардиореабилитация.

Для цитирования: Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Фибрилляция предсердий: связь с физической активностью и эффекты кардиореабилитации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):804-814. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-21

Atrial Fibrillation: the Association with Physical Activity and the Effects of Cardiac Rehabilitation

Marina G. Bubnova*, David M. Aronov
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The purpose of this review was to present modern studies that examine the relationship of physical activity and risk of atrial fibrillation (AF) development and the impact of cardiac rehabilitation programs in patients with all forms of AF. Data of 52 Russian and foreign scientific sources published in 1998-2020 were presented. In our study, 48 patients with paroxysmal AF after radiofrequency ablation (RFA) were randomly assigned to a physical rehabilitation/standard therapy or control (standard therapy) group. Aerobic physical training was conducted for 6 months 3 times a week. AF is one of the most common cardiac arrhythmias. Despite modern advances, results of treatment of this disease are far from optimal. Many problems of patients with AF can be addressed through enrolment in multidisciplinary cardiac rehabilitation programs. But this question remains open. This is mainly due to the complexity of selection of physical rehabilitation program for patients with AF. It is known that physical activity can trigger an episode of AF. In the following review article, the approaches to functional capacity assessment of patient with AF are described, recommendations for prescribing safe exercise training to achieve a therapeutic effect are presented. Various aspects of the effects of physical rehabilitation are discussed, including its impact on cardiovascular risk factors, influence on atrial remodeling processes and associated biomarkers, prevention of AF progression and occurrence of cardiovascular complications. Results of our own research indicate effectiveness of physical training in patients with AF after RFA: increase in exercise duration by 18.6% ($p < 0.001$) and load by 24.8% ($p < 0.01$) during exercise test, increase in level of everyday physical activity by 23.8% ($p = 0.001$); left atrium dimensions remain stable comparing with control group. That was combined with a decrease of post ablation atrial arrhythmias: after 6 months, they were registered in 4.5% of trained patients vs 17.4% of control group patients ($p < 0.01$). Steady growth in the number of patients with AF and catheter ablation procedures around the world dictates the need for organization of multi-purpose medical rehabilitation.

Keywords: atrial fibrillation, catheter ablation, physical activity, exercise training, cardiac rehabilitation.

For citation: Bubnova M.G., Aronov D.M. Atrial Fibrillation: the Association with Physical Activity and the Effects of Cardiac Rehabilitation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):804-814. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-21

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mbubnova@gnicpm.ru

Received/Поступила: 05.06.2020
Accepted/Принята в печать: 23.06.2020

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из часто встречающихся нарушений ритма сердца. Распространенность ФП составляет приблизительно 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше с увеличением у людей пожилого возраста и/или с сопутствующими заболеваниями, включая артериальную гипертензию, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), ишемическую болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет или хроническую болезнь почек [1]. При развитии ФП у больного снижается толерантность к физической нагрузке, ухудшается качество жизни, появляются симптомы тревоги и депрессии, растет число госпитализаций и тромбоэмболических осложнений (ТЭО). В результате в 5 раз увеличивается риск появления инсульта, в 3 раза – риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и в 2 раза – риск смерти от всех причин [1].

Несмотря на современные достижения, результаты лечения больных с ФП далеки от оптимальных. Выявление значимости фокусной высокочастотной электрической активности в муфтах легочных вен в инициации ФП открыло возможности для устранения триггерного механизма аритмии посредством интервенционных методов лечения [2]. Целью процедуры катетерной аблации явилось полная изоляция легочных вен на уровне предсердия путем радиочастотного воздействия переменным электрическим током высокой частоты (радиочастотная аблация, РЧА) или введением сжиженного холодного агента в криобаллоне (криобаллонная аблация). При доказанной эффективности интервенций возврат ФП остается проблемой: так, рецидив ФП после РЧА встречается у 25-50% пациентов в течение года (чаще у больных со структурными заболеваниями сердца – 47-74%) и у 56% больных при трехлетнем наблюдении [3,4].

Все методики катетерной аблации подразумевают воздействие на большой объем ткани левого предсердия, что сопряжено с заметным механическим повреждением миокарда (в том числе, здорового): повышение тропонина I у больных наблюдается от 68% до 93% случаев [5]. После катетерной аблации в миоцитах предсердий патологические процессы, протекающие при ФП, не ликвидируются, напротив, усиливаются асептическое воспаление, оксидативный и метаболический стресс, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), апоптоз, фиброз и дисбаланс функций вегетативной нервной системы [6-8]. Это поддерживает и даже усугубляет электрическую и структурную перестройку левого предсердия, что увеличивает вероятность возврата ФП.

Успехи в управлении ФП заложены в комплексном воздействии на механизмы структурного ремодели-

рования предсердий, сохранение физической работоспособности (ФРС) и сократительной функции левого желудочка, профилактике ТЭО, снижение сердечно-сосудистого риска, улучшение качества жизни, нормализации психологического статуса и социального функционирования больного [1].

Многие проблемы больных с ФП можно решать через мультидисциплинарные программы кардиореабилитации [9]. Но этот вопрос остается открытым, поскольку современные клинические рекомендации не указывают на целесообразность направления больных с ФП на кардиореабилитацию даже после интервенционных воздействий. Во многом это связано со сложностью составления программ физической реабилитации при ФП по причине преобладания в медицинском сообществе позиции «потенциально проаритмогенного эффекта физических нагрузок». Как правило, речь идет о спортсменах, у которых риск развития ФП, по-видимому, высокий. Однако большее значение имеет объем нагрузки, провоцирующий пароксизм ФП.

Появление аритмии существенно изменяет привычный образ жизни больного и его поведение, является реальным страхом перед развитием пароксизма на фоне физической активности (ФА). Действительно, у большей части пациентов приступ ФП провоцирует именно физическая нагрузка (или эмоциональный стресс на фоне гиперсимпатикотонии), известны случаи развития пароксизма ФП ночью или после еды («вагус-индуцированная» ФП) [10,11].

Оценка физической работоспособности при фибрилляции предсердий

ФП, особенно постоянная ее форма, не является рутинным показанием для проведения нагрузочного тестирования [11]. Следует учитывать, что наличие ФП может изменять физиологический ответ больного на нагрузочный тест. В то же время для больных, включенных в программу кардиореабилитации, нагрузочное тестирование помогает лучше вычислить интенсивность тренирующей нагрузки, оценить их ФРС исходно и в ответ на тренировку. Нагрузочные тестирования могут быть полезным для оценки ишемии миокарда или хронотропного ответа на физическую нагрузку, особенно у больных, принимающих препараты для контроля ритма сердца.

В отсутствие специальных рекомендаций при ФП большинство экспертов рекомендуют основываться на принципах нагрузочного тестирования при кардиореабилитации с достижением у больных субмаксимального уровня нагрузки. [12]. Согласно рекомендациям Американской Ассоциации Сердца (2013 г.) при велоэргометрии стартовать следует с нагрузки 10

Вт или 25 Вт с последующим ее увеличением на 25 Вт обычно каждые 2 мин (или 3 мин); пробу на тредмиле рекомендуется проводить по модифицированному протоколу R. Bruce, в котором предусмотрено также более осторожное и медленное наращивание нагрузки [13]. Известно, что на тредмиле люди способны работать больше, чем на велоэргометре, поэтому показатели ФРС (максимальное потребление кислорода, МПК) и реакция частоты сердечных сокращений (ЧСС) на нагрузку на тредмиле выше (примерно на 10%), чем при велоэргометрии [14].

У больных с ФП из-за уменьшения сократительной способности предсердий и связанного с этим снижением сердечного выброса показатели ФРС (МПК) на 20% ниже, чем у лиц с синусовым ритмом [11]. Следует помнить и о других особенностях в период нагрузочного тестирования больных с ФП: ЧСС в покое, в период нагрузки и на ее пике часто выше, чем у лиц с синусовым ритмом; тестирование не может выполняться у больных с неконтролируемой частотой сокращения желудочков и тахисистолией; больные, принимающие антиаритмические препараты и антикоагулянты, должны не прерывать лечение.

Для оценки ФРС больного с ФП целесообразно применять тест с шестиминутной ходьбой, который прост в выполнении, безопасен и хорошо переносится больными. Этот тест оценивает субмаксимальный уровень ФРС больного и достаточно полно отражает уровень переносимой им нагрузки в реальной жизни [15].

Физическая активность и риск развития фибрилляции предсердий

Дискуссия о том, что физическая нагрузка – фактор риска развития ФП – ведется с 1990-х годов [16]. Особенностью немногочисленных исследований, изучающих связь ФА с риском развития ФП в общей популяции, является отсутствие единых подходов к оценке объема ФА и широкий диапазон градаций исследуемых уровней ФА (от тяжелой нагрузки в большинстве дней в неделю до сидячего образа жизни).

Только в последние годы удалось окончательно сделать вывод о J(U)-образной зависимости между уровнем ФА и риском развития ФП [17,18]. Важно, что подобная связь продемонстрирована и у практически здоровых больных с «изолированной» ФП, то есть при отсутствии традиционных этиологических факторов риска этого заболевания [19].

В крупном исследовании Tromsø Study на примере Норвежской когорты (n=20484, наблюдение 20 лет) B. Morseth и соавт. показали, что умеренная ФА (ходьба, езда на велосипеде или иная физическая нагрузка ≥ 4 ч/нед) снижает риск появления любой формы ФП на 19% (относительный риск [ОР] 0,81;

95% доверительный интервал [ДИ] 0,68-0,97) по сравнению с физически неактивными лицами (занимающихся чтением, просмотром телевизора или другой сидячей активностью) [17]. При очень высоких физических нагрузках (регулярные тяжелые тренировки, спорт, участие в серьезных спортивных соревнованиях несколько р/нед), напротив, высок риск появления стойкой формы ФП (ОР 2,28; 95%ДИ 1,08-4,82). Авторы исследования делают заключение, что очень высокая ФА способна провоцировать развитие ФП, как и гиподинамия.

В проспективном исследовании Copenhagen City Heart Study, выполненном в рамках большого регистра (n=17196), подобный факт подтвердился [20]. У лиц с высокой ФА по сравнению с лицами с обычным уровнем повседневной ФА риск развития ФП возрастал на 21% (ОР 1,21; 95%ДИ 1,02-1,43, p=0,028), а у лиц с очень высокой активностью – на 39% (ОР 1,39; 95%ДИ 1,03-1,88, p=0,034). Только у лиц с обычным уровнем повседневной ФА заболеваемости ФП не наблюдалось.

По данным N. Drcs и соавт. если мужчина в 30 лет постоянно выполняет нагрузки очень высокой интенсивности (ходьба, езда на велосипеде и другие нагрузки >5 ч/нед), то к 60 годам вероятность появления ФП у него возрастает на 49% (ОР 1,49; 95%ДИ 1,14-1,95) [21]. В тоже время нагрузка умеренной интенсивности (ходьба или езда на велосипеде >1 ч/нед и <5 ч/нед) даже в старшей возрастной группе была связана со снижением развития ФП на 13% (ОР 0,87, 95%ДИ 0,77-0,97).

В последние годы растет число исследований, подтверждающих факт связи умеренной ФА с меньшим риском развития ФП [22]. По данным мета-анализа W. Zhu и соавт., включавшего 6 исследований, 205094 человек и 15919 эпизодов ФП, на каждую единицу увеличения метаболических единиц (1 МЕ=3,5 мл O_2 /кг/мин) риск развития ФП снижался на 9% (ОР 0,91; 95%ДИ 0,84-1,00, p=0,05) [23].

Обсуждается двойной патофизиологический эффект физической нагрузки, с одной стороны, протективный для сердца при малых объемах (умеренная интенсивность) посредством коррекции кардиоваскулярных факторов риска и биомаркеров патологических процессов, а, с другой стороны, повреждающий его в высоких дозах (при высокой/очень высокой интенсивности) через структурно-функциональную адаптацию сердца, включая низкую ЧСС (<50 уд/мин, «сердце спортсмена»). Закономерно возникает вопрос: какой объем ФА следует считать «протективным» в предупреждении развития ФП?

Мета-анализ C. Ricci и соавт. был посвящен поиску того объема ФА, который связан с минимальным риском возникновения ФП [24]. За меру объема ФА были

взяты энергетические затраты (ккал/кг×ч), представленные в виде МЕ (ч/нед). Риск развития ФП снижался при общем объеме ФА в пределах от 5 до 20 МЕ ч/нед. При ФА <5 или >20 МЕ ч/нед выявлялась большая вероятность развития ФП.

В исследовании Cardiovascular Health Study, в которое вошло 5446 мужчин и женщин ≥65 лет (12 лет наблюдения, 1061 новых эпизодов ФП), была определена отрезная точка, ассоциированная с началом профилактического действия ФА в отношении появления ФП, это объем ФА >600 ккал/нед или ходьба >3,2 км/ч [25]. В исследовании Women's Health Initiative Observational Study с включением 81317 женщин (у 9792 развилась ФП; 11,5 лет наблюдения) снижение риска появления ФП на 10% (ОР 0,90; 95%ДИ 0,85-0,96) имелось при выполнении объема ФА>9 МЕ ч/нед [26].

Влияние физических нагрузок на кардиометаболические индикаторы

Известно, что ФП – мультифакторное заболевание, сочетающееся с разными кардиоваскулярными факторами риска, отрицательно влияющими на удержание синусового ритма через структурное и электрическое моделирование предсердий [27]. Поэтому в качестве актуальной стратегии первичной профилактики ФП и ее рецидивов должна рассматриваться модификация атеротромбогенных и метаболических факторов риска.

Это наглядно иллюстрирует исследование ARREST-AF (Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the outcome of Ablation), в которое вошло 149 тучных больных с ФП, перенесших катетерную абляцию (средний срок наблюдения 3,5 лет) [28]. Акцент в исследовании был сделан на коррекцию уровней артериального давления (АД), холестерина (ХС) и глюкозы, индекса массы тела (ИМТ), потребления алкоголя и отказ от курения посредством изменения стиля жизни больного, повышения ФА (до 250 мин/нед.), приема (по требованию) статинов и блокаторов РААС. В результате вмешательств снизилась потребность в приеме антиаритмических препаратов (получали только 16% больных против 42,2% больных при стандартном подходе, $p=0,004$), число рецидивов аритмий после первой РЧА (они сохранялись у 67,1% против 90,3% больных, соответственно, $p<0,001$) и после всех процедур РЧА (только у 13% против 82,2% больных, $p<0,01$).

В исследовании CARDIO-FIT было включено 825 больных с пароксизмальной/ персистирующей формами ФП и ИМТ≥27 кг/м² (наблюдение более 4-х лет) [29]. Осуществлялись меры по коррекции факторов риска. Больные вовлекались в программу аэробных физических тренировок интенсивностью 85%

от пиковой ЧСС, общее количество рекомендуемой ФА – 200 мин/нед. Подтвердилось наличие связи между ФРС и риском ФП: при росте МЕ на одну единицу возврат ФП уменьшался на 9% (ОР 0,91; 95%ДИ 0,83-1,00, $p=0,036$). При выраженном повышении МЕ на ≥2 после тренировок рецидивы ФП регистрировались только у 39% больных, а при меньшем росте МЕ на <2 – у большего числа (у 82%) больных. Заметное увеличение ФРС (МЕ на ≥2) у больных с ФП обеспечило статистически значимое снижение неблагоприятных кардиометаболических факторов риска: ИМТ на 11,9% (против 2,9% в группе с повышением МЕ <2, $p=0,001$), систолического АД на 9,7% (против 6,8%, $p=0,047$), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 23,3% (против 3,6%, $p<0,001$), триглицеридов на 25% (против 6,2%, $p<0,001$), инсулина на 42,8% (против 3,8%, $p<0,001$), высокочувствительного С-реактивного белка на 62,5% (против 4,9%, $p=0,02$) и объема левого предсердия на 15,8% (против 3,1%, $p<0,001$). Размер левого предсердия – один из важных факторов прогрессирования ФП при самых разнообразных нозологиях.

В исследовании RACE3 (Routine versus Aggressive upstream rhythm Control for prevention of Early atrial fibrillation in heart failure) включались больные ($n=245$) с персистирующей формой ФП и ХСН I-III функционального класса по NYHA [30]. У пациентов в дополнение к «upstream» терапии («терапии вверх по течению» болезни или упреждающей терапии) проводились реабилитационные вмешательства – физические упражнения, тренировки на велотренажере, в том числе дома, по 40 мин 3 р/нед, консультирование по изменению образа жизни и повышению приверженности терапии. Через год произошло статистически значимое снижение уровней АД (систолического на 3,28%, $p=0,004$ и диастолического – на 8,95%, $p<0,001$), общего ХС (на 13,21%, $p<0,001$) и ХС ЛПНП (на 18,37%, $p<0,001$), ИМТ оставался стабильным, в отличие от группы традиционной терапии. Следует отметить, что частота приема блокаторов РААС в группе «upstream» терапии/реабилитации и группе традиционного подхода лечения была одинаковой, но в первой группе чаще назначались статины (93% больным против 48%, $p<0,001$) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (85% больным против 4%, $p<0,001$).

Доказано, что регулярные физические нагрузки/тренировки (в первую очередь, умеренной интенсивности) благоприятно влияют на разные биологические системы организма человека, включая скелетные мышцы, сердце и систему циркуляции: от регулирования экспрессии генов на молекулярном уровне в эндотелии, ремоделирования артериальной стенки до изменения активности в автономной нерв-

ной системе [31]. Лучший контроль основных факторов риска у больных с ФП при разной стратегии контроля ритма сердца в реабилитационных программах напрямую связывают с повышением ФРС [32].

Влияние физической реабилитации на физическую работоспособность и качество жизни

До настоящего времени не решены вопросы оптимальных доз и форм физических тренировок и их безопасности при ФП. Обсуждаются механизмы прямого и опосредованного действия физических тренировок при ФП, направленные на предотвращение ремоделирования миокарда предсердий, подавление биомаркеров этого процесса, снижение риска ТЭО и удержание синусового ритма, в том числе, после инвазивного лечения [11,33,34].

Число рандомизированных клинических исследований, многогранно оценивающих эффекты кардиореабилитации при ФП, ограничено – как правило, они выполнялись в малых группах. Консолидированного мнения об эффективности кардиореабилитации больных с ФП пока не сформировано. Описанные в литературе структурированные программы физических тренировок продолжались от 2-х до 6-ти мес, и обычно включали аэробные упражнения, дыхательную гимнастику, физические нагрузки низкой/умеренной интенсивности (11-14 баллов по шкале Борга) [33-36]. Продолжительность каждого тренировочного занятия была в пределах от 15 до 90 мин, частота занятий – 2-3 р/нед. Благоприятный эффект таких программ реабилитации у больных с разными формами ФП был связан со снижением ЧСС (на 9-11 уд/мин), увеличением ФРС и МПК (в среднем до 15%) и улучшением качества жизни.

Вторичный анализ результатов исследования HF-ACTION (Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) выполнялся у 382 амбулаторных больных с ФП и ХСН (фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$) [37]. Больные вовлекались в программу физической реабилитации, состоящую первые 3 мес из ходьбы (90 мин/нед) и занятий на велотренажере или тредмиле (с усилием 11-14 баллов по шкале Борга), далее ФА увеличивалась каждую неделю на 120 мин. После завершения программы у больных произошло малое, но статистически значимое увеличение МПК (на 4,5% против 1,4% в группе обычной помощи) и пройденной дистанции при тесте с 6-ти минутной ходьбой (на 6,1% против 0%, соответственно). Это важный результат, полученный в такой тяжелой когорте больных. Известно, что МПК на пике нагрузке – более строгий предиктор будущих сердечно-сосудистых событий, чем уровень повседневной ФА [38]. Следует отметить, у больных с ФП и ХСН

физические тренировки не увеличивали число эпизодов ФП, смертей и госпитализаций из-за ХСН.

Больным (n=51) с пароксизмальной/персистирующей формами ФП V. Malmö и соавт. проводили интервальную тренировку 4 подхода по 4 мин с достижением мощности 85-95% от пиковой ЧСС и последующим 3-х минутным переходом на нагрузку 60-70% от пиковой ЧСС; общая продолжительность тренировки – 40 мин [39]. Через 3 мес у больных статистически значимо увеличились МПК (на 9,6%, $p<0,001$) и фракция выброса левого желудочка (на 5,2%, $p<0,05$), уменьшались факторы риска – ИМТ (на 1,6%, $p<0,05$) и общий ХС (на 7,7%, $p<0,05$).

Большинство программ физической реабилитации при ФП включало элементы образования больных (консультация или школа для больных), которые показали хорошую эффективность в улучшении параметров качества жизни [34]. Так, у пациентов с персистирующей ФП после 12 нед аэробных физических тренировок по данным опросника SF-36 улучшились «физический компонент здоровья» (на 6,9%, $p=0,021$), «общее состояние здоровья» (на 21,1%, $p=0,001$) и «жизненная активность» (на 15%, $p=0,023$) [36]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [34,39].

Прогрессирование фибрилляции предсердий и клинические события после физической реабилитации

Существует все больше доказательств, что физическая нагрузка в тренировочном режиме у больных с разными формами ФП снижает ЧСС, улучшает контроль сердечного ритма и не приводит к прогрессированию аритмии [33,36,39]. Данные мета-анализа 2019 г. (10 исследований, 18630 эпизодов ФП у 431432 участников) показывали, что при ЧСС покоя в диапазоне от 68 до 80 уд/мин риск появления ФП наименьший [40]. Уменьшение или увеличение ЧСС на каждые 10 уд/мин за пределы этой зоны увеличивает риск развития ФП на 9% (ОР 1,09; 95%ДИ 1,06-1,12, $p<0,001$), или на 6% (ОР 1,06; 95%ДИ 1,03-1,08, $p<0,001$) относительно ЧСС 70 уд/мин.

В исследованиях V. Malmö и соавт. сообщается о снижении ЧСС покоя (на 5,3%, $p<0,05$), частоты эпизодов ФП (на 27,5%, $p=0,006$) и выраженности ассоциированных с этим заболеванием клинических симптомов (на 40%, $p=0,009$) на фоне физических тренировок у больных с пароксизмальной/персистирующей формами ФП [39]. В исследовании RACE3 (которое упоминалось выше) больные с персистирующей формой ФП на фоне повышения ФА после «upstream» терапии с включением реабилитации лучше удерживали синусовый ритм (включая результаты мониторингирования по Холтеру в течение 7 дней) против

их традиционного ведения (75% против 63%, $p=0,042$) [30]. При этом группы не различались по применению антиаритмических препаратов или количеству электрических кардиоверсий.

В EORP-AF (EURObservational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation; 2442 больных с пароксизмальной ФП, год наблюдения) выявлялось снижение числа больных с прогрессированием ФП в персистирующую форму на фоне большей ФА: 17,7% больных в группе с малоподвижным образом жизни и 6,8% в группе с высоким уровнем ФА (>7 ч/нед. в течение ≥ 2 лет) [41]. Данные логистического регрессионного анализа подтвердили, что по мере роста ФА «прогрессирование» ФП снижается (ОР 0,310; 95%ДИ 0,089-1,078, $p=0,066$). Обращает внимание факт, что больные с высоким уровнем ФА при сравнении с малоподвижными больными чаще получали антиаритмические препараты (39,1% против 30,5%, $p<0,001$, соответственно), медикаментозную (15,3% против 6,3%, $p=0,0013$) и электрическую (12,8% против 4,0%, $p<0,0001$) кардиоверсию, а также в большем проценте направлялись на катетерную абляцию (7,1% против 2,2%, $p<0,0001$).

Известно, что улучшение кардиореспираторных параметров (рост МПК и ФРС) под воздействием регулярных физических тренировок повышает парасимпатический тонус и снижает симпатическую активность. Баланс между парасимпатическим и симпатическим отделами вегетативной нервной системы важен для регуляции работы сердца, снижения частоты сокращения желудочков и предупреждения появления новых эпизодов ФП. Особый интерес вызывает возможность контроля ритма сердца физическими тренировками малой интенсивности, которые только незначительно могут улучшать ФРС больного с ФП. Конечно, необходимы новые исследования с целью изучения влияния разных уровней ФА и различных видов тренировок на прогрессирование ФП у больных с уже установленным диагнозом. При этом ключевым и требующим исследований остается вопрос функционального и метаболического ремоделирования миокарда предсердий под воздействием физических тренировок.

В выполненных научных исследованиях до недавнего времени имелись скудные данные о соотношении уровня ФА и ФРС больного с ФП с риском развития основных сердечно-сосудистых событий. После шестимесячного курса кардиореабилитации М. Al Harbi и соавт. отмечали снижение числа больных с ФП, госпитализированных из-за сердечно-сосудистых событий и обострения ФП, при сравнении с больными на обычной терапии: через 6 мес 5,24% больных против 9,14% больных, соответственно, через 12 мес – 7,52% против 13,71% [42].

Главной целью крупного проекта EORP-AF (рассматривался выше) являлась оценка взаимосвязи уровня ФА с риском развития сердечно-сосудистых событий у больных с ФП [41]. Важно отметить, что 81,6% больных в исследовании имели высокий тромботический риск (индекс $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$), и более 80% больных принимали антикоагулянты. У больных, ведущих малоподвижный образ жизни (с низкими показателями ФРС) в течение года, выше был риск сердечно-сосудистой смертности, общей смерти и общей смерти/любох ТЭО (табл. 1).

Наибольшее снижение риска развития комбинированной конечной точки «сердечно-сосудистая смертность/ТЭО/кровоотечения» на 71% (ОР 0,29; 95%ДИ 0,10-0,80, $p=0,011$) произошло в группе больных, интенсивно занимающихся физическими нагрузками, но и у больных с низким уровнем ФА риск статистически значимо снижался на 52% (ОР 0,48; 95%ДИ 0,33-0,69, $p<0,0001$). Результаты проекта EORP-AF позволяют сделать вывод, что для сердечно-сосудистых осложнений ФА любого уровня лучше, чем малоподвижность больного с ФП. Низкий риск осложнений у физически активных больных с ФП прослеживался независимо от возраста, включая больных 75 лет и старше, у мужчин и женщин, с пароксизмальной формой ФП или высоким риском инсульта.

Авторы проекта объясняют наглядное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у физически активных больных с ФП лучшим контролем кардиоваскулярных факторов риска и низкой встречаемостью других сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1). У малоподвижных больных с коморбидными состояниями, несмотря на частое назначение статинов, блокаторов РААС и диуретиков, не удавалось достичь оптимального контроля факторов риска.

А. Younis и соавт. у больных ($n=292$) с ФП подтвердили, что повышение ФРС (МЕ на $>5\%$) на фоне шестимесячной программы кардиореабилитации приводит к статистически значимому снижению (на 27%, $p=0,04$) риска развития всех случаев смерти/госпитализаций по кардиологическим причинам [43].

Важность участия больных с ФП в программах кардиореабилитации, повышающих их ФА и ФРС, очевидна как с позиции предупреждения прогрессирования самого заболевания, так и с позиции контроля их сердечно-сосудистого и тромботического риска.

Рекомендации по выбору тренирующих нагрузок

Для тренировок больных с ФП следует выбирать аэробные динамические физические нагрузки: ходьбу, занятие на велотренажере, степ-нагрузку. Объем тренирующей нагрузки и ее продолжительность следует

Table 1. Main cardiovascular events at different levels of physical activity and characteristics of patients with atrial fibrillation during the year of follow-up (adapted from [41])

Таблица 1. Основные сердечно-сосудистые события при разном уровне ФА и характеристике больных с ФП в течение года наблюдения (адаптировано из [41])

Событие, %	Уровни и характеристика ФА				P (Фишер-тест)
	Гиподинамия (отсутствует или <3 ч/нед в течение <2 лет; n=949)	Низкий (нерегулярная – <3 ч/нед в течение ≥2-х лет; n=848)	Умеренная (регулярная – ≥3ч/нед в течение ≥2-х лет; n=530)	Высокая (интенсивная – > 7 ч/нед в течение ≥2 лет; n=115)	
ССС	5,8	1,4	0,4	0,9	<0,0001
Все случаи смерти	12,2	3,9	1,3	2,6	<0,0001
Все случаи смерти/ТЭО	16,6	7,5	5,5	5,6	<0,0001
ССС/ТЭО/кровотечение	12,0	6,1	5,2	3,8	<0,0001
Характеристика больных					
Артериальная гипертензия, %	73,5	76,1	63,3	50,4	<0,0001
Сахарный диабет, %	24,0	21,1	14,6	13,2	<0,0001
ГиперХС, %	50,2	50,7	43,9	40,5	0,019
Фракция выброса ЛЖ, % (M±SD)	52,5±14,4	52,0±13,0	52,6±13,0	55,8±12,2	0,042
КБС, %	39,2	37,3	31,8	23,2	0,0024
ХСН, %	49,0	51,1	41,4	27,2	<0,0001
Инсульт в анамнезе, %	8,1	6,3	2,9	5,3	0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы (M±SD)	3,79±1,74	3,31±1,73	2,44±1,68	2,17±1,78	<0,0001
ФА – физическая активность, ДИ – доверительный интервал, гиперХС – гиперхолестеринемия, КБС – коронарная болезнь сердца, ЛЖ – левого желудочка, ОР – относительный риск, СССР – сердечно-сосудистая смертность, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность					

увеличивать медленно, с достижением цели в течение 3-х нед [11].

Интенсивность нагрузки у больных с постоянной ФП рекомендуется в пределах от 11-14 баллов (от легкой до умеренной) по шкале Борга (от 6 до 20 баллов) и, главное, нагрузка должны быть комфортной для них. У пациентов с непостоянной формой ФП (в течение периода синусового ритма) уровень тренирующей нагрузки может быть в пределах 55-75% от индивидуального пикового уровня ЧСС при нагрузочном тесте. В процессе роста тренированности больного интенсивность нагрузки при отсутствии нарастания клинических симптомов и ее хорошей переносимости может повышаться.

Желательная частота тренировок 3-5 р/нед, а продолжительность – 30-60 мин. Минимальная цель – 150 мин/нед (например, по 30 мин 5 р/нед), оптимально – 200 мин/нед.

При вовлечении больного с ФП в программы кардиореабилитации очень важно контролировать ритм сердца и ЧСС. Рекомендации по объему тренирующей нагрузки обычно зависят от частоты желудочковых сокращений при постоянной форме ФП и в период па-

роксизма при пароксизмальной/персистирующей формах ФП. Важно знать о сопутствующих заболеваниях сердца и сосудов (например, о наличии артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, перенесенном инфаркте миокарда или инсульте и т.п.), это влияет на определение объема тренирующей нагрузки. В период реабилитации больным ФП следует проводить мониторинг ЭКГ и пульсометрию. Важно инструктировать больного о своевременном прекращении физической тренировки при появлении каких-либо симптомов и нестабильности клинического состояния.

В представленных немногочисленных исследованиях нет единых подходов к выбору наилучших тренировочных программ при ФП. Более эффективными следует считать тренировки с включением разных форм аэробных физических нагрузок с ЧСС, приемлемой для конкретного больного и, главное, которой пациент сможет достичь в процессе тренировочного занятия. При этом тренирующая нагрузка должна приносить удовольствие больному, что повышает его приверженность к кардиореабилитации.

Реабилитация после катетерной абляции

В связи с ростом количества инвазивных процедур, применяемых для контроля ритма сердца у больных с ФП, разработка программ кардиореабилитации стала наиболее актуальной.

В 2013 г. в Дании было инициировано первое (и пока единственное) мультицентровое исследование CopenHeartRFA, цель которого – изучение эффективности трехмесячной программы физических тренировок в сочетании с образовательной школой (4 занятия) у 210 больных с пароксизмальной/персистирующей формами ФП [44]. Больные включались в программу через 4 нед от выполнения РЧА устьев легочных вен. Тренировка включала дыхательную гимнастику, 20-минутное занятие на велотренажере (с интенсивностью 50-80% от максимальной ЧСС или 13-17 баллов по шкале Борга) и легкие силовые упражнения. Частота тренировок – 3 р/нед, продолжительность каждого занятия – 60 мин. Пациенту рекомендовалась также ежедневная ФА дома в течение 30 мин (езда на велосипеде, ходьба, работа в саду, занятие спортом на открытом воздухе). После кардиореабилитации ФРС больных увеличилась: МПК на 9,9% ($p=0,003$) и пройденная дистанция при 6-ти минутном тесте ходьбы на 8% ($p=0,02$); показатели качества жизни у тренировавшихся больных были сравнимы с контрольной группой (опросник SF-36: 53,8 баллов против 51,9 баллов, $p=0,20$). Большой эффект от предлагаемой программы реабилитации был у больных без или с «легкими» симптомами ФП – с индексом EHRA I-II (European Heart Rhythm Association), чем у больных с более выраженными симптомами ФП – индексом EHRA III-IV [45].

На основе данных исследования CopenHeartRFA S.S. Risom и соавт. провели качественный анализ причин/барьеров, снижающих участие больного с ФП после успешной катетерной абляции в программе кардиореабилитации [46]. Главная причина – боязнь возврата симптомов ФП, которые вновь могут изменить жизнь пациента. Это заставляло больных быть сверхосторожными при выполнении физических нагрузок. В то же время многие понимали, что их страхи необоснованные, но преодолеть их больные не могли. Выявилась интересная особенность поведения больных: одни не хотели беспокоить своих близких и делиться с ними своими переживаниями, а другие при обращении к близким и друзьям не чувствовали их поддержку и были эмоционально изолированы.

Известно, что более 70% больных с ФП имеют симптомы тревоги и депрессии. Проведение катетерной абляции статистически значимо уменьшало количество больных с психологическими нарушениями: симптомы депрессии на 26,8% ($p<0,05$) и тревоги

на 21,4% ($p<0,05$), но у 42,7 и 37,8%, соответственно, эти расстройства сохранялись, несмотря на успешную интервенцию [47]. Именно психологические проблемы, в том числе остающиеся после успешно выполненной катетерной абляции, часто ограничивают ежедневную ФА больных [48].

Симптомы аритмии заставляют больного ощущать бремя ФП, страдать эмоционально и выключают из повседневной жизни и ФА. Результаты собственного исследования у больного с ФП демонстрируют связь уровня его ежедневной ФА с выраженностью симптомов тревоги и депрессии по Госпитальной шкале HADS ($r=-0,48$, $p=0,028$; $r=-0,64$, $p=0,035$, соответственно) [неопубликованные данные].

Вовлечение в программы кардиореабилитации больных с ФП после катетерной абляции помогает решить их психологические проблемы. Очевидно, что больные с ФП нуждаются в длительных программах кардиореабилитации с акцентом на постоянную психологическую помощь и поддержку с целью преодоления тревожности и депрессии из-за возможного возврата аритмии. Встает вопрос и о важности обучения членов семьи больного, страдающего ФП.

Известно, что наибольшее количество рецидивов аритмии после катетерной абляции у больных с ФП появляется в ранний постаблационный период (первые 3-6 мес после процедуры), поэтому очень важно начинать реабилитационные мероприятия в ранние сроки после вмешательства. При этом именно ранний постаблационный период для больных – особо уязвимый в эмоциональном плане.

Нами было инициировано рандомизированное клиническое исследование для оценки комплексного влияния новаторской программы физической реабилитации у больных с пароксизмальной формой ФП, подвергнутых РЧА (Патент на изобретение № 2700675 от 18.09.2019) [49]. Особенности нашей реабилитационной программы были ее раннее начало – на следующий день после РЧА, что имеет значение для более быстрой адаптации пациента к физическим нагрузкам, а также персонифицированный подход к подбору физических упражнений в составе комплекса лечебной физической культуры с расчетом энерготрат каждого упражнения и комплекса в целом по результатам нагрузочных тестов. В раннем послеоперационном периоде РЧА в качестве «щадящего» метода определения порога переносимой нагрузки использовался тест с 6-ти минутной ходьбой, а через 1 мес после РЧА, когда риск осложнений раннего послеоперационного периода снижался, применялась велоэргометрическая нагрузочная проба.

Программа физической реабилитации состояла из двух организационных этапов: стационарного и амбулаторного с переходом в самостоятельные упражнения

в домашних условиях. Важным моментом тренировочного процесса было постепенное наращивание объема и интенсивности физических нагрузок до уровня, обеспечивающего лечебный эффект. Физическая тренировка включала: методику «лечение положением», дыхательную гимнастику, комплексы лечебной физкультуры, объемы которых рассчитывались по энерготратам больного, комбинированные статико-динамические упражнения, упражнения с отягощением, степ-тренировку и дозированную ходьбу. Продолжительность тренировки – 45 мин, общая продолжительная кардиореабилитации – 6 мес.

У больных (n=24) через 6 мес физических тренировок отмечался рост ФРС: после повторной велоэргометрии – длительности нагрузки – на 18,6% ($p<0,001$) и мощности нагрузки – на 24,8% ($p<0,01$); после теста с 6-ти минутной ходьбой – пройденной дистанции на 9,2% ($p<0,01$) и МЕ – на 7,7% ($p<0,001$) в отличие от группы сравнения (n=24), где оценивался «чистый эффект РЧА». Повседневная ФА больных увеличилась на 23,8% ($p=0,001$) против ее снижения в группе сравнения. Размеры левого предсердия не изменились на фоне тренировок и увеличились на 4,1%, $p<0,05$ в группе сравнения.

На фоне физических тренировок отмечалась хорошая коррекция факторов риска: снижение уровней АД, ЧСС, ИМТ, общего ХС и ХС ЛПНП, чего не наблюдалось в группе сравнения. Особо обращало внимание значимое повышение концентрации ХС липопротеидов высокой плотности на фоне тренировок (на 20,6%, $p<0,05$). Сообщается, что высокий уровень этих липопротеидов может быть связан с низким риском развития ФП, особенно у женщин ≥ 50 лет, в первую очередь, из-за их возможности подавлять асептическое воспаления и оксидативный стресс [50,51]. У больных с ФП после РЧА под воздействием физических тренировок снизились предикторы возврата постаблационной ФП – биомаркеры воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок), фиброза (ТФР- $\beta 1$, трансформирующий фактор роста типа β , альдостерон) и кардиальной дисфункции (NT-proBNP, концевой пептид натрийуретического гормона типа В) [49]. В группе сравнения снижение концентрации ТФР- $\beta 1$ было менее выраженным, а содержание NT-proBNP увеличилось. Существует мнение, что дисфункция предсердий, отражателем которой является концентрация NT-proBNP в крови, может рассматриваться как один из факторов формирования тромбоза при ФП [52]. Это подтверждают результаты нашего исследования: величина индекса ТЭО – CHA₂DS₂Vasc высоко

коррелировала с концентрацией NT-proBNP ($r=0,68$, $p=0,026$).

В проекте EORP-AF больные с ФП с высоким уровнем ФА имели наименьший индекс CHA₂DS₂Vasc [41]. Результаты нашего исследования в дополнение к существующим укрепили предположение о возможностях аэробных физических тренировках умеренной интенсивности снижать риски ТЭО при ФП. Это значимо как для предупреждения развития инсульта, так и предотвращения процессов ремоделирования предсердий. На это указывает и обнаруженный в нашем исследовании факт снижения индекса ТЭО на фоне повышения ФРС: выявлена обратная связь индекса CHA₂DS₂Vasc с длительностью нагрузки ($r=-0,65$, $p=0,03$) и общим объемом выполненной физической работы ($r=-0,72$, $p=0,013$) при велоэргометрии. В нашем исследовании подтвердилась способность физических тренировок больных с ФП уменьшать симптомы тревоги (на 46,7%, $p<0,001$) и депрессии (на 43,8%, $p<0,01$) по Госпитальной шкале HADS. Клинический эффект физической реабилитации выражался в уменьшении количества регистрируемых постаблационных предсердных аритмий, включая рецидивы ФП (через 6 мес они регистрировались у 4,5% тренировавшихся больных против 17,4% больных из группы сравнения, $p<0,01$).

Заклучение

Вовлечение больных с ФП, в том числе, после катетерной аблации, в программы кардиореабилитации, основу которых составляют аэробные тренировки умеренной интенсивности, улучшает клиническое течение болезни и уменьшает вероятность возврата аритмий. Среди основных патофизиологических механизмов действия физических тренировок следует выделить их способность улучшать работу кардиореспираторной системы, корректировать основные кардиоваскулярные факторы риска, поддерживать сократительную способность сердца и, по-видимому, предупреждать структурное ремоделирование предсердий, снижать уровни биомаркеров патологических процессов, ассоциированных с развитием и прогрессированием ФП.

Все больше доказательств в пользу того, что физическая тренировка, и в целом кардиореабилитация больных с ФП, изменяя их образ жизни и улучшая психологическое состояние, могут стать частью основной стратегии в снижении симптомов болезни и получении наибольшей антиаритмической пользы. Высказывается мнение, что ФА может быть одним из основных маркеров здоровья больных с 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.
- Calkins H., Hindricks G., Cappato R., et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace.* 2018;20:e1-e160. DOI:10.1093/eurpace/eux274.
- Haegeli L.M., Calkins H.L. Catheter ablation of atrial fibrillation: an update. *Eur Heart J.* 2014;35: 2454-59. DOI:10.1093/eurheartj/ehu291.
- Bottoni N., Bertaglia E., Donato P., et al. Long-term clinical outcome of patients who failed catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace.* 2015;17:403-38. DOI:10.1093/eurpace/euu229.
- Reichlin T., Lockwood S.J., Conrad M.J., et al. Early release of high-sensitive cardiac troponin during complex catheter ablation for ventricular tachycardia and atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;47(1):69-74. DOI:10.1007/s10840-016-0125-6.
- Harada M., VanWagoner D.R., Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circulation J.* 2015;79(3):495-502. DOI:10.1253/circj.CJ-15-0138.
- Lau D.H., Schotten U., Mahajan R., et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *Eur Heart J.* 2016;37:1573-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehv375.
- Sohns C., Marrouche N.F. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis. *Eur Heart J.* 2020;41:1123-31. DOI:10.1093/eurheartj/ehz786.
- Kotecha D., Günter B., Camm A.J., et al. Integrating new approaches to atrial fibrillation management: the 6th AFNET/EHRA Consensus Conference. *Europace.* 2018;20:395-407. DOI:10.1093/eurpace/eux318.
- Heidbüchela H., Panhuyzen-Goedkoop N., Corrado D., et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part I: Supraventricular arrhythmias and pacemakers. Position Paper. *Eur J Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* 2006;13:475-84.
- Keteyian S.J., Ehrman J.K., Fuller B., Pack Q.R. Exercise Testing and Exercise Rehabilitation for Patients With Atrial Fibrillation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2019;39:65-72. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000423.
- American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 9th ed. Baltimore: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- Fletcher G.F., Ades P.A., Kligfield P., et al. Exercise standards for testing and training. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128:873-934. DOI:10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
- Aronov D.M., Lupanov V.P. Cardiac Functional Test. Moscow: MEDpress-inform; 2002. (In Russ.) [Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ; 2002].
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-7. DOI:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
- Karjalainen J., Kujala U.M., Kaprio J., et al. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ.* 1998;313:1784-85.
- Morseth B., Graff-Iversen S., Jacobsen B.K., et al. Physical activity, resting heart rate, and atrial fibrillation: the Tromsø Study. *Eur Heart J.* 2016;37:2307-13. DOI:10.1093/eurheartj/ehw059.
- Seccia T.M., Calò L.A. Is exercise becoming a danger for our health? The complex relationship between exercise and atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(6):621-3. DOI:10.1177/2047487318762445.
- Calvo N., Ramos P., Montserrat S., et al. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case-control study. *Europace.* 2015;18:57-63. DOI:10.1093/eurpace/euv216.
- Skjelboe A.K., Marott J.L., Diken U., et al. Occupational physical activity, but not leisure-time physical activity increases the risk of atrial fibrillation: The Copenhagen City Heart Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:1883-93. DOI:10.1177/2047487316655464.
- Drca N., Wolk A., Jensen-Ustad M., Larsson S.C. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men. *Heart.* 2014;100:1037-42. DOI:10.1136/heartjnl-2013-305304.
- Van Gelder I.C., Hobbelt A.H., Brugemann J., Rienstra M. Time to implement fitness and reduction of fatness in atrial fibrillation therapy. *Europace.* 2017;19(4):513-4. DOI:10.1093/eurpace/euw287.
- Zhu W., Shen Y., Zhou Q., et al. Association of Physical Fitness With the Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Cardiol.* 2016;39(7):421-8. DOI:10.1002/clc.22552.
- Ricci C., Gervasi F., Gaeta M., et al. Physical activity volume in relation to risk of atrial fibrillation. A non-linear meta-regression analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(8):857-66. DOI:10.1177/2047487318768026.
- Mozaffarian D., Furberg C.D., Psaty B.M., et al. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation.* 2008;118:800-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785626.
- Azarbal F., Stefanick M.L., Salmoirago-Blotcher E., et al. Obesity, physical activity, and their interaction in incident atrial fibrillation in postmenopausal women. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001127. DOI:10.1161/JAHA.114.001127.
- Abed H.S., Wittert G.A., Leong D.P., et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2050-60. DOI:10.1001/jama.2013.280521.
- Pathak R.K., Middeldorp M.E., Lau D.H., et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2222-31. DOI:10.1016/j.jacc.2014.09.028.
- Pathak R.K., Elliott A., Middeldorp M.E., et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(9):985-96. DOI:10.1016/j.jacc.2015.06.488.
- Rienstra M., Hobbelt A.H., Alings M., et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE3 trial. *Eur Heart J.* 2018;39:2987-96. DOI:10.1093/eurheartj/ehz739.
- Channon K.M. Exercise and cardiovascular health: new routes to reap more rewards. *Cardiovascular Research.* 2020;116:e56-e8. DOI:10.1093/cvr/cvz264.
- Elliott A.D., Mahajan R., Pathak R.K., et al. Exercise Training and Atrial Fibrillation Further Evidence for the Importance of Lifestyle Change. *Circulation.* 2016;133:457-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020800.
- Giacomantonio N.B., Bredin S.S., Foulds H.J., Warburton D.E. A Systematic Review of the Health Benefits of Exercise Rehabilitation in Persons Living With Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol.* 2013;29(4):483-91. DOI:10.1016/j.cjca.2012.07.003.
- Reed J.L., Terada T., Chirico D., et al. The Effects of Cardiac Rehabilitation in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Canadian Journal of Cardiology.* 2018;34:S284-S295. DOI:10.1016/j.cjca.2018.07.014.
- Risom S.S., Zwisler A.D., Johansen P.P., et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD011197. DOI:10.1002/14651858.CD011197.pub2.
- Osbak P.S., Mourier M., Henriksen J.H., et al. Effect of physical exercise training on muscle strength and body composition, and their association with functional capacity and quality of life in patients with atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *J. Rehabil Med.* 2012;44:975-9. DOI:10.2340/16501977-1039.
- Luo N., Merrill P., Parikh K.S., et al. Exercise training in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1683-91. DOI:10.1016/j.jacc.2017.01.032.
- Myers J., McAuley P., Lavie C.J., et al. Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;57:306-14. DOI:10.1016/j.pcad.2014.09.011.
- Malmö V., Nes B.M., Amundsen B.H., et al. Aerobic interval training reduces the burden of atrial fibrillation in the short term: a randomized trial. *Circulation.* 2016;133:466-73. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.01820.
- Liu X., Guo N., Zhu W., et al. Resting heart rate and the risk of atrial fibrillation. *Int. Heart J.* 2019;60(4):805-11. DOI: 10.1536/ihj.18-470.
- Proietti M., Boriani G., Laroche C., et al. Self-reported physical activity and major adverse events in patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Registry. *Europace.* 2017;19(4):535-43. DOI:10.1093/eurpace/euw150.
- Sang C.H., Giacomantonio N.B., Carter L., et al. The impact of cardiac rehabilitation on atrial fibrillation clinical outcomes. *Can J Cardiol.* 2016;32 (suppl 1): S187. DOI:10.1016/j.cjca.2026.07.294.
- Younis A., Shaviv E., Nof E., et al. The role and outcome of cardiac rehabilitation in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2018;41:1170-6. DOI: 10.1002/clc.23001.
- Risom S.S., Zwisler A.D., Rasmussen T.B., et al. Cardiac rehabilitation versus usual care for patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation: results of the randomized CopenHeartRFA trial. *Am Heart J.* 2016;181:120-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.08.013.
- Wagner M.K., Zwisler A.D.O., Risom S.S., et al. Sex differences in health status and rehabilitation outcomes in patients with atrial fibrillation treated with ablation: results from the CopenHeartRFA trial. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2018;17:123-35. DOI:10.1177/1474515117720326.
- Risom S.S., Lind J., McCabe P.J., Berg S.K. Patient perspectives of participating in the cardiac CopenHeartRFA rehabilitation program for patients treated with ablation for atrial fibrillation. *J Multidisciplinary Healthcare.* 2018;11:167-74. DOI:10.2147/JMDH.S152823.
- Sang C.H., Chen K., Pang X.F., et al. Depression, anxiety, and quality of life after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2013;36(1):40-5. DOI:10.1002/clc.22039.
- Aliot E., Botto G.L., Crijns H.J., Kirchhof P. Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it. *Europace.* 2014;16:787-96. DOI:10.1093/eurpace/eut369.

49. Bubnova M.G., Aronov D.M., Makhinova M.M. Radiofrequency ablation and antiarrhythmic therapy in the treatment of patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: clinical effects. *Cardiosomatics*. 2015;6(3):38-47 (In Russ.) [Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Махинова М.М. Радиочастотная катетерная абляция и антиаритмическая терапия в лечение больных с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий: клинические эффекты. *Кардиосомадика*. 2015;3:38-47].

50. Watanabe H., Tanabe N., Yagihara N., et al. Association between lipid profile and risk of atrial fibrillation. *Circ J*. 2011;75(12):2767-74. DOI:10.1253/circj.CJ-11-0780.
51. Brandes A., Smit M.D., Nguyen B.O., et al. Risk Factor Management in Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & electrophysiology review*. 2018;7(2):118-27. DOI:10.15420/aer.2018.18.2.
52. Hijazi Z., Oldgren J., Siegbahn A., et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1475-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehd024.

About the Authors:

Marina G. Bubnova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Rehabilitation and Secondary Prevention for Cardiovascular Disease, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
David M. Aronov – MD, PhD, Professor, Chief Researcher, Department of Rehabilitation and Secondary Prevention for Cardiovascular Disease, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Бубнова Марина Геннадьевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, НМИЦ ТПМ
Аронов Давид Меерович – д.м.н. профессор, г.н.с., отдел реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, НМИЦ ТПМ

Клинико-фармакологические подходы к назначению антигипертензивных препаратов центрального действия при неконтролируемой артериальной гипертензии

Андрей Валерьевич Стрыгин^{1*}, Борис Евгеньевич Толкачев^{1,2},
Анна Олеговна Стрыгина¹, Анна Михайловна Доценко^{1,2}

¹ Волгоградский государственный медицинский университет
Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

² Волгоградский медицинский научный центр. Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Эпизоды резкого повышения артериального давления на фоне неконтролируемой артериальной гипертензии, ранее обозначаемые как неосложненный гипертонический криз, являются чрезвычайно распространенным состоянием, с которым ежедневно сталкиваются практикующие врачи. Как правило, такого рода приступы не представляют опасности для жизни, однако способны привести к поражению органов-мишеней в случае их несвоевременной медикаментозной коррекции. Несмотря на это, четкого консенсуса относительно оптимальной тактики экстренной гипотензивной терапии у таких пациентов до сих пор не достигнуто. Целью представленного обзора является обобщение и анализ результатов клинических исследований, касающихся эффективности и безопасности назначения препарата моксонидин у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией в условиях оказания неотложной медицинской помощи. Проведенный анализ доступных источников литературы выявил достаточное количество доказательств того, что оригинальный препарат моксонидина, назначаемый однократно в дозе 0,4 мг, может рассматриваться как препарат выбора для купирования приступов неконтролируемой артериальной гипертензии. Результаты сравнительных исследований, которые по своему дизайну были максимально приближены к реальной клинической практике, позволяют сделать вывод, что назначение моксонидина сопровождается достижением более адекватного и стабильного терапевтического эффекта по сравнению с другими часто назначаемыми антигипертензивными препаратами.

Ключевые слова: моксонидин, неконтролируемая артериальная гипертензия, терапевтическая эквивалентность, тест сравнительной кинетики растворения.

Для цитирования: Стрыгин А.В., Толкачев Б.Е., Стрыгина А.О., Доценко А.М. Клинико-фармакологические подходы к назначению антигипертензивных препаратов центрального действия при неконтролируемой артериальной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):815-821. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-18

Clinical and Pharmacological Approaches to the Prescription of Centrally Acting Antihypertensive Drugs for Uncontrolled Arterial Hypertension

Andrey V. Strygin^{1*}, Boris E. Tolkachev^{1,2}, Anna O. Strygina¹, Anna M. Dotsenko^{1,2}

¹ Volgograd State Medical University
Pavshikh Bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

² Volgograd Medical Research Centre
Pavshikh Bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

Episodes of rapid increase in blood pressure due to uncontrolled arterial hypertension, previously known as a hypertensive urgency, is common clinical condition which many of practicing physicians are encountered daily. As a rule, these conditions are not life-threatening, however they could lead to target-organs damage if not promptly relieved. Therefore, clear evidence-based recommendations of optimal antihypertensive drug administration in these situations would provide more safe and effective therapy. Despite that, definite expert consensus regarding optimal choice of antihypertensive drugs to manage these patients have not been reached so far. The aim of the current review was to assess the results obtained from clinical trials regarding the safety and efficacy of moxonidine for urgent hypertensive therapy in patients with uncontrolled arterial hypertension admitted to emergency healthcare units as well as in those at the prehospital stage. Performed literature-based analysis revealed enough evidences proving that moxonidine can be administered in a single dose of 0.4 mg as a drug of choice in situations where prompt and stable hypotensive effect is desired. Results of comparative studies designed to closely match real clinical settings indicate that more adequate and sustainable therapeutic effect is achieved after moxonidine administration in comparison to other frequently used antihypertensive drugs.

Keywords: moxonidine, uncontrolled arterial hypertension, therapeutic equivalence, dissolution testing.

For citation: Strygin A.V., Tolkachev B.E., Strygina A.O., Dotsenko A.M. Clinical and Pharmacological Approaches to the Prescription of Centrally Acting Antihypertensive Drugs for Uncontrolled Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):815-821. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-18

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): drumsav@mail.ru

Received/Поступила: 15.09.2020

Accepted/Принята в печать: 01.10.2020

Введение

Согласно современной классификации, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) определяется как состояние, сопровождающееся повышением систолического артериального давления (АД) > 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД > 90 мм рт.ст. у пациентов, постоянно принимающих антигипертензивную терапию. Таким образом, термин «неконтролируемая артериальная гипертензия» правомерно использовать в ситуациях недостижения целевых значений АД, а также наличии соответствующей клинической симптоматики [1].

Для купирования этого состояния используются препараты различных классов, отличающихся по фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам и скорости наступления, величине и продолжительности антигипертензивного эффекта, а также профилю возникающих нежелательных лекарственных реакций [2].

Это неизбежно создает для лечащего врача определенные трудности при выборе наиболее адекватной тактики фармакотерапевтического вмешательства. В реальной клинической практике эти трудности связаны с двумя принципиальными аспектами. С одной стороны, речь идет о выборе того или нового препарата по международному непатентованному наименованию. В настоящее время в национальных клинических рекомендациях по лечению АГ приведен целый перечень препаратов различных фармакологических групп, которые допустимо использовать для купирования этого состояния [3].

С другой стороны, дополнительные затруднения могут возникнуть в связи с наличием на фармацевтическом рынке как оригинальных, так и большого количества воспроизведенных лекарственных препаратов, содержащих в своем составе одно и то же действующее вещество в идентичной лекарственной форме.

Достаточно часто практикующие врачи сталкиваются с ситуациями, когда назначаемые воспроизведенные препараты отличаются по своему профилю эффективности и безопасности от оригинальных лекарственных препаратов, несмотря на подтвержденную биоэквивалентность (эквивалентную биодоступность), установление которой является одним из ключевых условий регистрации воспроизведенного лекарственного препарата и его допуска в обращение на фармацевтическом рынке.

Обоснование выбора конкретного препарата для медикаментозного купирования высокого АД в ситуациях, не сопряженных с угрозой жизни, может быть проиллюстрировано на примере селективного агониста I_1 -имидазолиновых рецепторов моксонидина, который с 2013 г. входит в комплектацию общепрофиль-

ной укладки для оказания скорой медицинской помощи [4].

Ключевым механизмом действия моксонидина является снижение степени активации симпатической нервной системы, которая является одним из важнейших провоцирующих факторов в развитии приступов неконтролируемой АГ.

Моксонидин обладает высокой биодоступностью (около 90%), максимальная концентрация в крови достигается примерно через 1 ч после приема. Несмотря на короткий период полувыведения (2,5-5 ч), эффект моксонидина длится вплоть до 24 ч, что может объясняться особенностями распределения моксонидина – проникновением в ткани головного мозга с максимальной концентрацией в области ростральных вентролатеральных ядер продолговатого мозга и длительным связыванием с имидазолиновыми рецепторами, приводящим к устойчивому уменьшению симпатической активности [5].

Помимо этого, ранее проведенные исследования подтвердили расширенные терапевтические возможности моксонидина за счет фармакологического влияния на периферические имидазолиновые рецепторы, которое сопровождается повышением чувствительности тканей к инсулину и улучшением утилизации глюкозы у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

Сравнительные клинические исследования моксонидина с другими антигипертензивными препаратами для купирования приступов неконтролируемой артериальной гипертензии

За последнее десятилетие сравнительная эффективность оригинального препарата моксонидин для купирования приступов неконтролируемой АГ (неосложненных гипертонических кризов) была достаточно подробно изучена как в многоцентровых рандомизированных, так и в пилотных наблюдательных исследованиях. В центре внимания этих исследований находились аспекты эффективности и безопасности применения моксонидина в составе не только монотерапии, но и в составе комбинированной терапии.

Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование AVES имело своей целью изучение эффективности и переносимости моксонидина по сравнению с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) каптоприлом у больных с неосложненным гипертоническим кризом [6, 7].

В исследование включались пациенты, имеющие существенное повышение АД > 180/100 мм рт.ст. (или на 30% от обычных для больного цифр АД), не сопровождающееся острым развитием поражения ор-

ганов-мишеней и требующее снижения АД в течение нескольких часов.

Пациенты, рандомизированные в группу ($n=113$), получавшую моксонидин (Физиотенз®), принимали препарат внутрь в дозе 0,4 мг однократно. Пациенты второй группы ($n=112$) получали каптоприл в дозе 25 мг также однократно.

При сопоставимой с каптоприлом степени снижения АД, регистрируемой уже через 30 мин, пациенты, принимавшие моксонидин, демонстрировали тенденцию к более длительному сохранению антигипертензивного эффекта на протяжении 24 ч наблюдения. В отличие от каптоприла, прием моксонидина не сопровождается внезапным повышением АД через 4-12 ч после криза. Несомненно, это положительно расценивается с точки зрения реальной клинической практики, потенциально уменьшая риск повторного вызова бригад скорой медицинской помощи с последующей госпитализацией пациента в стационар.

Оценка интегральной шкалы эффективности антигипертензивной терапии продемонстрировала статистически значимые различия между сравниваемыми группами. Так, суммарная доля пациентов с эффективностью выше удовлетворительной была на 26,9% больше в группе, получавшей моксонидин. Кроме этого, по результатам проведенного анализа, авторами исследования был сделан вывод о том, что в группе, получавшей моксонидин, доля пациентов с хорошей и отличной переносимостью была статистически значимо на 18,8% выше, чем среди пациентов, принимавших каптоприл. Полученные данные опровергают довольно распространенное ранее мнение о низкой переносимости антигипертензивных препаратов центрального действия, в частности, моксонидина. Не менее важным с практической точки зрения результатом исследования стало подтверждение безопасного снижения уровня АД (не более 25% от исходного значения) на фоне однократного приема препаратов в рекомендуемой дозе, что отвечает современным требованиям к гипотензивной терапии при купировании приступов неконтролируемой АГ.

Таким образом, моксонидин в полной мере отвечал требованиям, предъявляемым к пероральным антигипертензивным препаратам для купирования приступов неконтролируемой артериальной гипертензии:

- быстрое (20-30 мин) начало действия при пероральном приеме, продолжающееся более 4-6 часов (в случае моксонидина – до 24 ч);
- дозозависимый предсказуемый антигипертензивный эффект (снижение АД на фоне приема моксонидина носит плавный и безопасный характер, не превышая 25% от исходных значений);
- возможность применения у большинства пациентов (отсутствие большого числа противопоказаний);

- отсутствие выраженных побочных эффектов (в отличие от моксонидина, при назначении каптоприла у пациентов чаще развивались ощущение общей слабости и головокружение).

Ряд проведенных в дальнейшем исследований, приближенных к реальной клинической практике, позволил более полно охарактеризовать аспекты эффективности и безопасности применения моксонидина для купирования приступов неконтролируемой АГ в составе комбинированной терапии.

Как известно, современные протоколы лечения больных АГ в качестве рациональных комбинаций рассматривают сочетания дигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов с ингибиторами АПФ, либо бета-адреноблокаторами. Однако данные о целесообразности их применения при оказании скорой медицинской помощи у пациентов с неконтролируемой АГ являются крайне ограниченными.

В этой связи целью одного из исследований стала сравнительная оценка эффективности каптоприла, моксонидина, а также комбинаций этих препаратов с нифедипином, рассматриваемым в качестве второго вспомогательного препарата [8].

Включенные в рандомизированное исследование пациенты ($n=326$) были разделены на 4 группы в зависимости от назначенной гипотензивной терапии. В группах 1 и 2 пациенты получали, соответственно, каптоприл (25 мг) и моксонидин (0,4 мг) в качестве монотерапии, в то время как в двух других группах для купирования приступа неконтролируемой АГ использовались комбинация моксонидина и нифедипина (группа 3), либо комбинация каптоприла и нифедипина (группа 4). В каждой из групп проводилось разделение пациентов на подгруппы в зависимости от наличия, либо отсутствия выраженной симпатикотонии.

В целом использование изучаемых антигипертензивных средств и их комбинаций не приводило к чрезмерному снижению АД относительно исходного уровня при однократном приеме в рекомендуемых дозах. Анализ результатов исследования позволил сделать заключение о целесообразности использования моксонидина как в качестве монотерапии, так и в комбинации с нифедипином в однократной дозе 5 мг у пациентов с повышенной симпатической активностью для оказания неотложной медицинской помощи при повышении АД, не угрожающем жизни. Аддитивный эффект, отмечаемый на фоне приема этой комбинации, не сопровождался увеличением числа нежелательных явлений, что подтверждает ее безопасность. В то же время назначение комбинации каптоприла с нифедипином, несмотря на удовлетворительный профиль эффективности у больных без выраженной симпатикотонии, не может быть признано рациональным

в связи с наблюдаемым повышением частоты нежелательных явлений.

При повышении АД у пациентов с высокой симпатической активностью наиболее эффективен моксонидин, без повышения симпатической активности – каптоприл. При применении комбинации каптоприла с нифедипином отмечалась тенденция к снижению эффективности неотложной терапии. При назначении комбинации моксонидина с нифедипином антигипертензивная эффективность (у больных с повышенной симпатической активностью и, особенно, у больных без повышения симпатической активности) значительно возрастала.

При назначении комбинации моксонидина с нифедипином по сравнению с применением моксонидина отмечалось повышение антигипертензивной эффективности без повышения частоты нежелательных явлений. В большинстве случаев для оказания неотложной медицинской помощи при повышении АД, не угрожающем жизни, комбинация моксонидина в дозе 0,4 мг и нифедипина в дозе 5 мг была эффективна и безопасна.

В дальнейшем оценка возможности использования селективных блокаторов I1 имидазолиновых рецепторов в комбинации с другими часто назначаемыми классами антигипертензивных препаратов была проведена в рамках исследования эффективности и безопасности комбинации моксонидина (0,4 мг) и фуросемида (40 мг) в сравнении с монотерапией моксонидином у пациентов, обратившихся за неотложной медицинской помощью в связи с повышением АД [9].

Как и в приведенном выше исследовании, каждая из групп пациентов подразделялась на две подгруппы в зависимости от уровня симпатической активности, которая оценивалась клинически по наличию возбуждения, гиперемии кожных покровов, сердцебиения, учащения частоты сердечных сокращений (ЧСС), преимущественного повышения систолического АД с большой пульсовой разницей.

На основании анализа результатов был сделан вывод, что использование комбинации моксонидина и фуросемида позволяло добиться эффективного снижения АД у пациентов без выраженной симпатикотонии, у которых применение моксонидина в качестве монотерапии не могло обеспечить необходимого уровня снижения АД. Таким образом, терапевтический потенциал монотерапии с использованием моноксидина в полной мере реализовывался у пациентов с симпатикотонией, что согласуется с данными, полученными в более ранних исследованиях.

В исследовании В.В. Руксина и соавт. [10] на догоспитальном этапе изучалась эффективность и безопасность основных антигипертензивных средств (кло-

нидин, n=84; моксонидин, n=106; нифедипин, n=186; каптоприл, n=75), применяемых для оказания неотложной помощи при повышении артериального давления, не угрожающем жизни. Показано, что высокая симпатoadренальная активность – важный критерий дифференциального назначения антигипертензивной терапии. При высокой активности симпатической системы использование антигипертензивных препаратов центрального действия (в частности, моксонидина) является наиболее рациональным. Снижение артериального давления на фоне приема моксонидина носило плавный характер и не превышало рекомендованного уровня 25% от исходных значений. Частота нежелательных явлений при приеме моксонидина была существенно ниже, чем при приеме клонидина. Схожие данные были получены и в другой работе этих же авторов [11].

Таким образом, по результатам локальных и международных клинических исследований, проведенных в последние годы, была накоплена обширная доказательная база, подтверждающая эффективность и безопасность моксонидина и преимущества его назначения по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов, в отношении целесообразности использования которых у практикующих врачей чаще всего возникают вопросы.

Выводы, полученные в такого рода исследованиях, не только представляют ценность для практикующих врачей, но также позволяют более четко сформулировать поисковые гипотезы для разработки дизайна более масштабных клинических исследований, охватывающих обширную популяцию пациентов, что позволит ответить на вопрос относительно возможностей проведения рациональной терапии неконтролируемой артериальной гипертензии у пациентов отдельных групп.

Сравнительные клинические исследования препаратов, содержащих в качестве действующего вещества моксонидин

Важно отметить, что во всех вышеперечисленных клинических исследованиях сравниваемые препараты, получаемые пациентами, относились к оригинальным. Вместе с тем, на фармацевтическом рынке также присутствует большое количество воспроизведенных лекарственных препаратов, в частности, содержащих в качестве действующего вещества моксонидин.

Возможность экстраполяции полученных данных на воспроизведенные лекарственные препараты тесно взаимосвязана с научными и регуляторными аспектами концепции терапевтической эквивалентности, которая, в свою очередь, является основной для под-

тверждения статуса взаимозаменяемости лекарственных препаратов.

Сравнительное изучение эффективности и безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов, как правило, не входит в перечень стандартных пострегистрационных исследований, однако может быть целесообразно для твердых лекарственных форм препаратов, используемых в ситуациях оказания неотложной медицинской помощи. Учитывая крайне ограниченное количество подробных данных о биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности препаратов для купирования приступов повышенного АД, а также возрастающую потребность в подобных исследованиях со стороны практикующих врачей, в последние годы было проведено несколько пилотных сравнительных исследований препаратов моксонидина.

В одном из таких исследований оценивалась терапевтическая эквивалентность и безопасность референтного (Физиотенз®) и воспроизведенного препаратов моксонидина при оказании скорой медицинской помощи у пациентов ($n=163$) с резким повышением АД на фоне неконтролируемой артериальной гипертензии. Изучаемые лекарственные препараты назначались в дозе 0,4 мг однократно [12].

Достаточным и безопасным считали снижение АД не более, чем на 25% от исходной исходного уровня, при условии существенного уменьшения выраженности жалоб.

По результатам анализа динамики снижения АД было установлено, что среди пациентов с симпатикотонией в группе, получавшей референтный препарат, желаемый терапевтический эффект достигался быстрее и был более выражен: снижение САД составило порядка 23% от исходного на фоне приема референтного препарата моксонидина против 14% у пациентов, принимавших воспроизведенный препарат. Достижение сопоставимого уровня снижения АД к 60 мин наблюдения указывает на то, что причиной наблюдаемых отличий двух препаратов может являться различная скорость высвобождения действующего вещества из лекарственной формы. При этом авторы исследования отмечают, что профиль безопасности сравниваемых препаратов при этом статистически значимо не различался, нежелательные явления встречались редко и не имели выраженного характера [12].

В другом исследовании похожего дизайна помимо пациентов, получавших Физиотенз® и воспроизведенный препарат моксонидина, была включена третья группа, которой для купирования приступа неконтролируемой АГ на догоспитальном этапе однократно назначался воспроизведенный препарат моксонидина, также содержащий моксонидин в дозе 0,4 мг. На до-

статочной выборке пациентов было продемонстрировано, что снижение САД происходило существенно медленнее в группах, получавших воспроизведенные препараты моксонидина: к 30-й мин наблюдения АД снижалось на 15% быстрее среди пациентов, принимавших оригинальный препарат, по сравнению пациентами, получавшими воспроизведенные препараты моксонидина. Как и в предыдущем исследовании, сопоставимый уровень снижения АД после однократного приема препаратов был зафиксирован только к 60 мин наблюдения [13].

Обоснованность выводов, полученных в этих пилотных исследованиях терапевтической эквивалентности, недавно была подтверждена в биофармацевтическом *in vitro* исследовании сравнительной кинетики растворения, объектами которого стали референтный и четыре воспроизведенных лекарственных препарата, содержащих моксонидин в форме выпуска «таблетки, покрытые пленочной оболочкой» и дозировке 0,4 мг.

В ходе исследования, проведенного в соответствии с действующими регуляторными требованиями ЕАЭС, был выявлен ряд существенных отличий в скорости высвобождения активного вещества из твердых лекарственных форм [14].

По результату анализа данных ни один из исследуемых образцов воспроизведенных лекарственных препаратов не был полностью сопоставим с референтным во всех средах растворения. В частности, в фосфатном ($pH=6,8$) и ацетатном ($pH=4,5$) буферных растворах на временных точках 5 и 10 мин одни образцы воспроизведенных препаратов моксонидина демонстрировали более «быструю», в том время как другие – более «медленную» кинетику растворения.

Следует обратить внимание, что моксонидин относится к первому классу по биофармацевтической классификационной системе (БКС). Это означает, что препарат является высокорастворимым и высокопроницаемым для клеток эпителия желудочно-кишечного тракта. Следовательно, отличия в скорости поступления вещества в системный кровоток между оригинальным и воспроизведенными препаратами всецело определяется лекарственной формой, в частности, технологией ее производства, а также составом и относительным содержанием вспомогательных веществ.

Таким образом, на примере анализа результатов сравнительных клинических и биофармацевтических исследований лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества моксонидин, было продемонстрировано, что оригинальный и воспроизведенные препараты в ряде случаев различаются по профилю растворения и, соответственно, скорости поступления в системный кровоток, что в свою очередь, может стать причиной различий во времени на-

ступления эффекта и, как следствие, их терапевтической неэквивалентности. В случае с антигипертензивными препаратами для оказания неотложной помощи при резких повышениях АД на фоне неконтролируемой АГ даже незначительные отличия в скорости достижения адекватной системной экспозиции потенциально способны стать причиной недостижения целей экстренной гипотензивной терапии. Данный факт определяет целесообразность проведения дальнейших качественно спланированных пострегистрационных исследований терапевтической эквивалентности препаратов, содержащих в своем составе моксонидин.

Заключение

Моксонидин, обладая обширной доказательной базой, остается препаратом выбора для купирования приступов неконтролируемой артериальной гипертензии, в особенности, у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом II типа, а также в ситуациях, когда назначение других препаратов (в частности, каптоприла) является нерациональным. Так, установлено, что назначение каптоприла при внезапном выраженном повышении АД может быть условно рекомендовано лишь пациентам, не получающим другие блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), поскольку длительная терапия комбинациями препаратов-блокаторов РААС сопряжена с увеличением риска нарушения почечной функции [1].

Учитывая распространенную клиническую практику назначения моксонидина для купирования приступов неконтролируемой АГ, а также наличие препарата в

приказе Министерства здравоохранения РФ от 5 июля 2016 г. № 470н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при гипертензии», представляется целесообразным закрепить этого показателя в инструкции по медицинскому применению после внесения соответствующих изменений в регистрационное досье оригинального препарата.

На примере анализа результатов сравнительных биофармацевтических и клинических исследований лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества моксонидин, было продемонстрировано, что оригинальный и воспроизведенные препараты в ряде случаев различаются по профилю растворения и, соответственно, скорости поступления в системный кровоток, что, в свою очередь, приводит к различиям в динамике отмечаемого терапевтического эффекта [12–14].

Общепринятые критерии биоэквивалентности («площадь под фармакокинетический кривой» и максимальная концентрация) во многих случаях не учитывают различий в времени достижения максимальной концентрации препаратов в крови, что может приводить к различиям клинической эффективности и, соответственно, быть причиной терапевтической неэквивалентности воспроизведенных аналогов моксонидина по сравнению с референтным (оригинальным) препаратом.

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. Tereshchenko S.N., Arutyunov G.P., Galyavich A.S., et al. Emergency care in case of a sudden pronounced individually significant increase in blood pressure without clinically obvious damage to target organs. Place of captopril. Conclusion of the Council of Experts of the RPO "Society of Specialists in Emergency Cardiology". Russian Journal of Cardiology. 2020;25(2):103–10. (In Russ.) [Терещенко С.Н., Арутюнов Г.П., Галаявич А.С., и др. Неотложная помощь при внезапном выраженном индивидуально-значимом повышении артериального давления без клинически явного поражения органов-мишеней. Место каптоприла. Заключение Совета экспертов РОО «Общество специалистов по неотложной кардиологии». Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(2):103–10]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-2-3748.
2. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 5, 2016 No. 470n "On approval of the standard of emergency medical care for hypertension" [cited by Dec 10, 2018]. Available from: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71348370/> (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 июля 2016 г. № 470н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при гипертензии» [цитировано 11.08.2020]. Доступно на: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71348370/>].
3. Arterial hypertension in adults. Russian Clinical guidelines, 2020. [cited by Aug 11, 2020]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации, 2020. [цитировано 11.08.2020]. Доступно на https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf].
4. Chazova I.E., Zhernakova Y.V. Guidelines for diagnostics and treatment of hypertension 2018: European experts' opinion. Systemic Hypertension. 2018;15(3):6–10 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г.: слово за европейскими экспертами. Системные Гипертензии. 2018;15(3):6–10]. DOI:10.26442/2075-082X_2018.3.6-10.
5. Edwards L.P., Brown-Bryan T.A., McLean L., Ernsterberg P. Pharmacological properties of the central antihypertensive agent, moxonidine. Cardiovasc Ther. 2012;30(4):199–208. DOI:10.1111/j.1755-5922.2011.00268.x.
6. Tereshchenko S.N., Gaponova N.I., Abdakhmanov V.R. A randomized, multicenter, controversial study of the efficacy of moxonidine in patients with uncomplicated hypertensive crisis (ABEC, AVES). Arterial Hypertension. 2011;4:316–24 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (ABEC, AVES). Артериальная гипертензия. 2011;4:316–24].
7. Tereshchenko S.N., Gaponova N.I., Abdakhmanov V.R., et al. Evaluation of the antihypertensive efficacy and safety of moxonidine in the treatment of uncomplicated hypertensive crisis. Systemic Hypertension. 2013;1:41–7 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. и соавт. Оценка антигипертензивной эффективности и безопасности моксонидина при лечении неосложненного гипертонического криза. Системные Гипертензии. 2013;1:41–7].
8. Rukhin V.V., Grishin O.V. Efficacy of captopril, moxonidine and their combinations with nifedipine in the non-threatening hypertension. Arterial Hypertension. 2010;19(1):60–5 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В. Эффективность каптоприла, моксонидина и комбинаций этих препаратов с нифедипином при повышении артериального давления, неугрожающем жизни. Артериальная гипертензия. 2010;19(1):60–5].
9. Rukhin V.V., Grishin O.V. Moxonidine monotherapy and moxonidine plus furosemide combination therapy in hypertensive emergencies Arterial Hypertension. 2014;20(1):54–9 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В. Применение моксонидина и сочетания моксонидина с фуросемидом для оказания неотложной медицинской помощи при повышении артериального давления Артериальная гипертензия. 2010;20(1):54–9].

10. Ruksin V.V., Grishin O.V. Differentiated therapy of emergency conditions associated with increased blood pressure. *Arterial Hypertension*. 2010;16(3):292-8 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В. Дифференцированная терапия неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления. *Артериальная Гипертензия*. 2010;3:292-8].
11. Ruksin V.V., Grishin O.V. Emergency care for high blood pressure, not life-threatening. *Kardiologiia*. 2011;2:45-51 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни. *Кардиология*. 2011;2:45-51].
12. Ruksin V.V., Grishin O.V., Onuchin M.V. Comparison of the efficacy of preparations containing moxonidine during emergency antihypertensive therapy. *Systemic Hypertension*. 2015;2:8-12 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В., Онучин М.В. Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии. *Системные Гипертензии*. 2015;2:8-12].
13. Ruksin V.V., Grishin O.V. Hypertension Emergencies. Brands or generics? *Skoraya Meditsinskaya Pomoshch*. 2015;3(15):16-20 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В. Скорая медицинская помощь при повышении артериального давления — оригинальный препарат или дженерик? *Скорая Медицинская Помощь*. 2015;3(15):16-20].
14. Ramenskaya G.V., Shokhin I.E., Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. Assessment of in Vitro Comparative Dissolution Kinetics of Moxonidine Products as a Factor Potentially Determining Effectiveness of Antihypertensive Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):951-7 (In Russ.) [Раменская Г.В., Шохин И.Е., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Оценка in vitro сравнительной кинетики растворения препаратов моксонидина как фактор, потенциально определяющий эффективность антигипертензивной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):951-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-951-957.

About the Authors:

Andrey V. Strygin – MD, PhD, Head of Chair of Fundamental Medicine and Biology, Volgograd State Medical University
Boris E. Tolkachev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Fundamental Medicine and Biology, Volgograd State Medical University; Senior Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology, Volgograd Medical Research Centre
Anna O. Strygina – MD, Assistant, Chair of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University
Anna M. Dotsenko – MD, Assistant, Chair of Fundamental Medicine and Biology, Volgograd State Medical University; Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology, Volgograd Medical Research Centre

Сведения об авторах:

Стрыгин Андрей Валерьевич – к.м.н., доцент, зав. кафедрой фундаментальной медицины и биологии, ВолгГМУ
Толкачев Борис Евгеньевич – к.м.н., доцент, кафедра фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ; с.н.с., лаборатория клинической фармакологии, Волгоградский медицинский научный центр
Стрыгина Анна Олеговна – ассистент, кафедра иммунологии и аллергологии, ВолгГМУ
Доценко Анна Михайловна – ассистент, кафедра фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ; н.с., лаборатория клинической фармакологии, Волгоградский медицинский научный центр

Гемодинамические варианты тяжелого аортального стеноза

Алексей Евгеньевич Комлев*, Марина Абдулатиповна Саидова,
Тимур Эмвярович Имаев, Виктор Николаевич Шитов, Ренат Сулейманович Акчурин

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

В работе изложен современный взгляд на клиническую патофизиологию аортального стеноза (АС), основанный на выделении его различных гемодинамических вариантов, освещены некоторые актуальные вопросы инструментальной диагностики и классификации АС. В основе разнообразия клинических проявлений АС лежат различные комбинации патологических изменений гемодинамики. В отечественной кардиологии отсутствует четкая патофизиологическая классификация АС, потребность в которой актуализирована в связи с расширением возможностей хирургического и транскатетерного лечения АС. Авторы предлагают собственную рабочую классификацию гемодинамических вариантов АС, включающую 6 типов (0-5), выделяемых на основании различных комбинаций следующих показателей: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ударный объем левого желудочка, средний градиент давления на аортальном клапане (АК). Тяжелый АС с низким градиентом у больных со сниженной систолической функцией левого желудочка (так называемый феномен «low flow-low gradient») является наиболее частым, «классическим» гемодинамическим вариантом АС с низким градиентом. Распространенность этого варианта составляет около 10% среди пациентов с тяжелым АС в европейской популяции. Несоответствие между показателями площади и градиентов давления на АК встречается у 35-40% всех пациентов с АС, однако в 30-50% этих случаев АС в действительности не является тяжелым. Стратегической доминантой в лечении аортальных пороков сердца является постулат о том, что АС тяжелой степени есть хирургическое заболевание, требующее хирургического лечения у всех больных, за исключением ситуаций, когда риск операции превышает ее потенциальную пользу. В связи с этим крайне важно использовать комплексный клинико-инструментальный подход к выявлению истинно тяжелого АС, поскольку как гипердиагностика, так и, в особенности, гиподиагностика приводят к неверным решениям в отношении лечебной тактики. Особое внимание уделено различным способам верификации истинно тяжелого АС у больных с классическим и парадоксальным феноменом «low flow-low gradient», обсуждены показания и особенности тактики лечения этих пациентов. Помимо традиционного хирургического протезирования в условиях искусственного кровообращения, у пациентов высокого хирургического риска рассматриваются также показания к транскатетерной имплантации АК в различных гемодинамических ситуациях. Авторами подчеркивается важность дифференцированного клинико-патофизиологического подхода к выбору оптимальной тактики у больных с различными вариантами тяжелого АС: с высоким градиентом и сохраненной ФВ ЛЖ, классическим и парадоксальным вариантом АС со сниженным градиентом.

Ключевые слова: тяжелый аортальный стеноз, гемодинамический паттерн, классический феномен «низкая фракция выброса-низкий градиент», парадоксальный феномен «низкая фракция выброса-низкий градиент», транскатетерная имплантация аортального клапана.

Для цитирования: Комлев А.Е., Саидова М.А., Имаев Т.Э., Шитов В.Н., Акчурин Р.С. Гемодинамические варианты тяжелого аортального стеноза. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):822-830. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-06

Haemodynamic Patterns of Severe Aortic Stenosis

Alexey E. Komlev*, Marina A. Saidova, Timur E. Imaev, Viktor N. Shitov, Renat S. Akchurin
National Medical Research Center of Cardiology, Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

The authors present up-to-date review of clinical pathophysiology of aortic stenosis (AS) based on differentiation of its haemodynamic patterns, and some actual issues of instrumental diagnostics and classification of AS. The variety of clinical presentations of AS is based on diverse combination of pathological changes of haemodynamics. In Russian cardiology, there is no clear pathophysiological classification of AS despite of its relevance under the progress of surgical and transcatheter treatment of AS. The authors suggest the pilot haemodynamic classification of AS which includes 6 types (0-5) based on different combination of the following variables: left ventricle ejection fraction, stroke volume, mean aortic systolic pressure gradient. Severe AS with low transaortic pressure gradient in patients with depressed systolic function of the left ventricle (so called «low flow-low» gradient phenomenon) is referred to as the most frequent, classical haemodynamic pattern of low-gradient AS. The prevalence of this variant is about 10% among European population of patients with severe AS. The inconsistency between aortic valve area and mean pressure gradient is as common as in 35-40% of patients with AS, however, in 30-50% of these cases, AS is not severe. Severe AS is a surgical disease that should be treated in a surgical way in all patients but those in whom predicted risk overbalances potential benefits of the procedure. The use of integrated clinical and instrumental approach for identification of a true severe AS is the matter of great concern, as both overestimation and underestimation can misguide the clinical decision-making process. Verification of severe AS in patients with classical and paradoxical low flow-low gradient AS with specific indications for surgical treatment regarded is further emphasized in the paper. Since transcatheter aortic valve implantation has become a commonly recognized alternative to surgical aortic valve replacement, its role in the treatment of severe AS with different haemodynamic patterns is also discussed. The authors stress on the necessity of using tailored approach for treatment of AS regarding different clinical and pathophysiological scenarios: high gradient AS with preserved ejection fraction, classical and paradoxical low flow-low gradient AS.

Keywords: severe aortic stenosis, haemodynamic pattern, classical low flow-low gradient, paradoxical low flow-low gradient, transcatheter aortic valve replacement.

For citation: Komlev A.E., Saidova M.A., Imaev T.E., Shitov V.N., Akchurin R.S. Haemodynamic Patterns of Severe Aortic Stenosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):822-830. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-06

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): pentatonika@bk.ru

Received/Поступила: 31.01.2020

Accepted/Принята в печать: 12.05.2020

Введение

Аортальный стеноз (АС) – приобретенный (редко – врожденный) порок аортального клапана (АК), характеризующийся значительным увеличением постнагрузки левого желудочка (ЛЖ) вследствие препятствия систолическому кровотоку на уровне устья аорты, приводящему к концентрической гипертрофии миокарда и развитием сначала диастолической, а затем и систолической сердечной недостаточности с гипоперфузией большого круга кровообращения. Выраженность АС принято определять на основании ряда эхокардиографических (ЭхоКГ) параметров: среднего систолического градиента давления на АК (mean pressure gradient – СГД), максимальной скорости систолического потока через АК (V_{max}) и площади его раскрытия (aortic valve area, AVA), соотношения максимальных значений линейной скорости кровотока в выходном тракте ЛЖ и на уровне АК (доплеровский индекс скорости – DVI). В табл. 1 приведены критерии стратификации тяжести АС согласно общепринятым рекомендациям [1].

Table 1. Classification of the severity of aortic stenosis (adapted from [1])

Таблица 1. Классификация степеней тяжести аортального стеноза (адаптировано из [1])

Параметр	Легкая	Средняя	Тяжелая
V_{max} , м/с	2,0-2,9	3,0-3,9	$\geq 4,0$
сГД, мм рт.ст.	< 20	20-39	≥ 40
AVA, см^2	$\geq 1,5$	1,0-1,4	$\leq 1,0$
AVA _i , $\text{см}^2/\text{м}^2$	$> 0,85$	0,60-0,85	$\leq 0,6$
DVI	$> 0,50$	0,25-0,50	$< 0,25$
Рекомендации Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов (АНА/АСС) в редакции 2014 г. [2] выделяют также критический (асимптомный) аортальный стеноз, который характеризуется $V_{max} \geq 5,0$ м/с и сГД ≥ 60 мм рт.ст.			
V_{max} – максимальная скорость систолического потока через аортальный клапан, сГД – систолический градиент давления на аортальном клапане, AVA – площадь раскрытия аортального клапана, AVA _i – индекс площади раскрытия аортального клапана, DVI – доплеровский индекс скорости			

Разнообразие клинических проявлений АС представлено несколькими различными комбинациями патологических изменений параметров гемодинамики. Можно выделить 5 клинко-патофизиологических фенотипов тяжелого АС:

- 1 тип: АС с нормальной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и высоким градиентом (normal flow-high gradient);
- 2 тип: АС со сниженной ФВЛЖ и высоким градиентом (low flow-high gradient);
- 3 тип: АС с низкой ФВЛЖ и низким систолическим градиентом (classical low flow-low gradient):
 - 3а тип: с сохраненным сократительным резервом
 - 3б тип: без сократительного резерва;

- 4 тип: АС с нормальной или незначительно сниженной ФВЛЖ, низким ударным объемом и низким систолическим градиентом (paradoxical low flow-low gradient);
- 5 тип: АС с нормальной ФВЛЖ, нормальным ударным объемом (УО) и сниженным систолическим градиентом (normal flow-low gradient).

С методической точки зрения нам представляется оправданным ввести в эту классификацию 0 тип, имея в виду псевдотяжелый АС (low flow – low gradient – not severe AS), исключение которого является основной задачей дифференциальной диагностики истинно тяжелого АС среди спектра качественных и количественных патологических изменений АК, рассмотрению которых посвящен настоящий обзор.

Актуальность детализированной клинко-инструментальной стратификации АС по степени тяжести с выделением вышеупомянутых фенотипов определяется различием подходов к хирургической коррекции аортального порока в зависимости от клинических и гемодинамических особенностей его течения. Стратегической доминантой в лечении аортальных пороков сердца является постулат о том, что АС тяжелой степени есть хирургическое заболевание, требующее хирургического лечения у всех больных, за исключением ситуаций, когда риск операции превышает ее потенциальную пользу.

Аортальный стеноз с нормальным/сниженным ударным объемом и высоким градиентом (normal/low flow-high gradient) – тип 1 и 2

При типах 1 и 2 тяжесть АС равнозначно определяется показателями как градиентов давления, так и площади раскрытия АК, поскольку вне зависимости от величины ФВЛЖ (и УО) в обоих случаях средний систолический градиент давления на аортальном клапане (сГД) превышает 40 мм рт.ст. при значении AVA менее 1,0 см^2 , что соответствует определению тяжелого АС. В терминах классификации АНА/АСС 2014 г. к типам 1 и 2 относятся больные с АС стадий С1 (асимптомные больные с сохраненной ФВЛЖ), С2 (асимптомные больные со сниженной ФВЛЖ) и D1 (симптомные больные с сохраненной или сниженной ФВЛЖ и сГД ≥ 40 мм рт.ст.).

Гемодинамический паттерн АС типа 1: AVA $\leq 1 \text{ см}^2$; индексированная площадь раскрытия аортального клапана (indexed aortic valve area, AVA_i) $\leq 0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$; сГД ≥ 40 мм рт.ст.; ФВЛЖ $\geq 50\%$; индексированный ударный объем левого желудочка (indexed stroke volume, SV_i) $> 35 \text{ мл}/\text{м}^2$.

Гемодинамический паттерн АС типа 2: AVA $\leq 1 \text{ см}^2$; AVA_i $\leq 0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$; сГД ≥ 40 мм рт.ст.; ФВЛЖ $< 50\%$; SV_i $\leq 35 \text{ мл}/\text{м}^2$.

Показания к хирургическому лечению АС с высоким сГД, основанные на современных представлениях доказательной медицины, подробно изложены в рекомендациях АНА/ACC 2014 г. [2]. Согласно этому документу, протезирование АК показано следующим категориям больных:

- симптомные пациенты с тяжелым АС (стадия D1) (класс рекомендаций I, уровень доказательности В);
- асимптомные пациенты с тяжелым АС, сниженной ФВЛЖ, но с высоким сГД (стадия C2) (класс рекомендаций I, уровень доказательности В);
- пациенты с тяжелым АС вне зависимости от наличия симптоматики, если им выполняется операция на открытом сердце по другой причине (класс рекомендаций I, уровень доказательности В);
- асимптомные пациенты низкого хирургического риска с очень тяжелым АС и нормальной ФВЛЖ (стадия C1) (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В).

Также рекомендуется рассмотреть возможность протезирования АК у асимптомных пациентов с тяжелым АС и нормальной ФВЛЖ (стадия C1) и быстрым прогрессированием (увеличение $V_{max} \geq 0,3$ м/с в течение 1 года) при условии низкого хирургического риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C).

Псевдотяжелый аортальный стеноз – тип 0

Несоответствие между показателями площади и градиентов встречается у 35-40% всех пациентов с АС [3], однако в 30-50% этих случаев АС в действительности не является тяжелым [4]. Данный вариант описывается термином «псевдотяжелый АС» (тип 0), так как низкое значение AVA, согласующееся с тяжелой степенью АС, обусловлено не выраженным стенозированием АК, а низким УО ЛЖ.

Псевдотяжелый АС характеризуется следующей комбинацией эхокардиографических параметров: $AVA \leq 1$ см² (покой) и > 1 см² (стресс-ЭхоКГ); сГД < 40 мм рт.ст. (покой=стресс-ЭхоКГ); $SVi \leq 35$ мл/м² (покой) и > 35 мл/мин (стресс-ЭхоКГ).

В большинстве случаев снижение ударного объема у больных с псевдотяжелым АС является следствием недостаточной сократительной способности миокарда ЛЖ вследствие его повреждения ишемической или иной этиологии, однако существуют и менее частые причины, такие как выраженное нарушение диастолического наполнения ЛЖ, выраженная митральная регургитация и ряд других. Мы не можем согласиться с авторами, которые дополняют определение псевдотяжелого стеноза требованием об обязательном отсутствии гемодинамически значимого поражения коронарных артерий [5]. Для интерпретации АС как псевдотяжелого, на наш взгляд, имеет значение не

конкретный фактор, лежащий в основе систолической дисфункции ЛЖ (хроническая ишемия миокарда, постинфарктные рубцовые изменения, неишемическая кардиомиопатия и т.д.), а снижение ФВЛЖ по любой причине, за исключением декомпенсации АС. Другими словами, низкая ФВЛЖ при псевдотяжелом АС является не результатом критического повышения постнагрузки вследствие стеноза АК, но следствием того или иного первичного поражения миокарда ЛЖ. При этом мы полностью разделяем необходимость особого подхода к лечению пациентов с АС в сочетании с ишемической дисфункцией миокарда, поскольку эта категория больных характеризуется худшим прогнозом и более высоким риском хирургического лечения [6]. Кроме того, при наличии показаний к операции коронарного шунтирования одномоментное протезирование АК считается рекомендованным пациентам даже с умеренным АС (класс IIa, уровень доказательности C), что отчасти нивелирует для клинической практики проблему идентификации степени тяжести порока [2, 7].

Надежным способом диагностики псевдотяжелого АС является стресс-ЭхоКГ с использованием низких доз добутина, основанная на выявлении дискордантных изменений AVA и сГД в условиях медикаментозно индуцированного увеличения сократимости ЛЖ. В типичных случаях псевдотяжелого стеноза в ходе пробы с добутином отмечается увеличение $AVA > 1,0$ см², в то время как сГД изменяется незначительно и не превышает 40 мм рт.ст. даже на высоте нагрузки [8].

Истинно тяжелый аортальный стеноз с низким градиентом (типы 3-5)

Наибольшие трудности возникают, когда истинно тяжелый АС также имеет противоречивые ЭхоКГ характеристики, а именно: $AVA \leq 1$ см², а сГД < 40 мм рт.ст. В такой ситуации клиницисту необходимо решать двоякую задачу: не допустить гиподиагностики тяжелого АС и не подвергнуть больного с умеренным АС необязательной операции. Это особенно важно, когда риск хирургического вмешательства является высоким, например, в силу преклонного возраста, сопутствующей патологии, ранее перенесенной стернотомии или неблагоприятных анатомических факторов (выраженный кальциноз аорты, постлучевые изменения средостения, малый размер фиброзного кольца АК и др.). Если не принимать в расчет погрешности измерения, которые, вероятно, могут считаться самой распространенной причиной вышеупомянутого несоответствия, то нужно рассмотреть три различных гемодинамических варианта аортального стеноза с низким градиентом давления (АС-НГ) (типы 3-5), которые удовлетворяют определению тяжелого АС-НГ, а именно: $AVA \leq 1,0$ см² или $AVA_i \leq 0,6$ см²/м² (рис. 1).

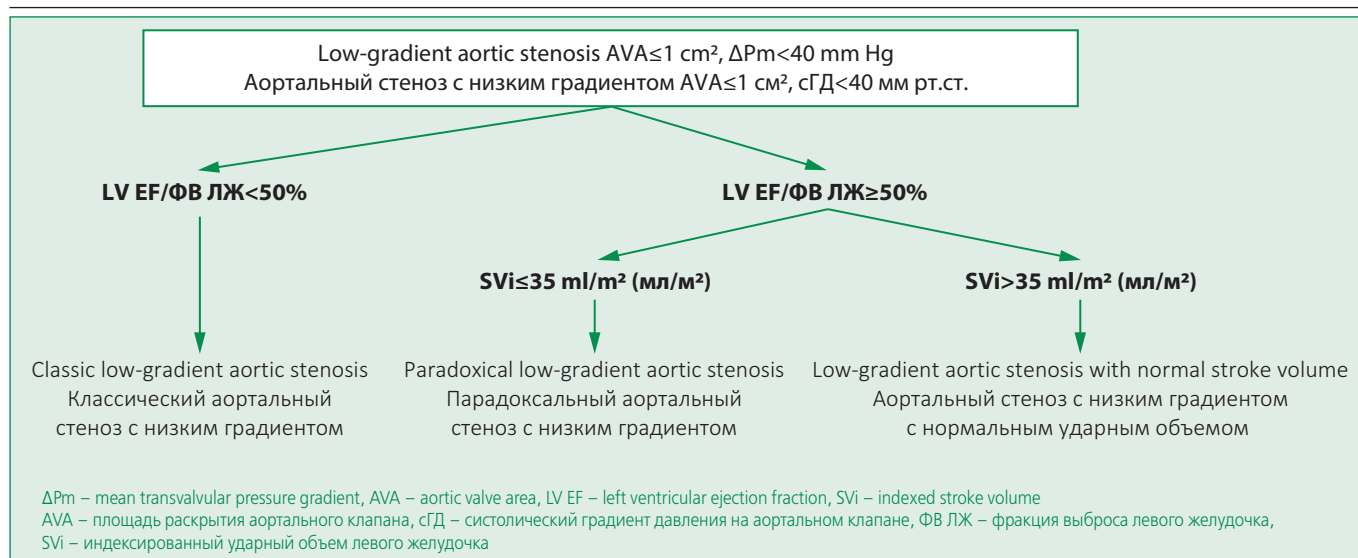


Figure 1. Classification of low-gradient aortic stenosis (adapted from [14])

Рисунок 1. Классификация аортального стеноза с низким градиентом (адаптировано из [14])

Далее мы рассмотрим каждый из этих гемодинамических сценариев тяжелого АС-НГ в отдельности.

I. Классический аортальный стеноз с низким ударным объемом и низким градиентом (classical low flow-low gradient) – тип 3

Тяжелый АС с низким градиентом у больных со сниженной систолической функцией ЛЖ является наиболее частым, классическим гемодинамическим вариантом АС-НГ, на который впервые обратил внимание J. Chambers в 2006 г. [9]. Распространенность этого варианта составляет около 10% среди пациентов с тяжелым АС в европейской популяции [10].

Гемодинамический паттерн классического АС-НГ (тип 3) выглядит следующим образом: $AVA \leq 1 \text{ см}^2$; $AVA_i \leq 0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$; сГД < 40 мм рт.ст.; ФВЛЖ < 50%, $SV_i < 35 \text{ мл/м}^2$.

Низкая сократимость ЛЖ при классическом АС-НГ проявляется уменьшением сердечного выброса с пропорционально сниженными градиентами давления и линейной скоростью кровотока через АК. Патофизиологический механизм снижения сократимости ЛЖ при данном фенотипе АС описывается нисходящей частью кривой Франка-Старлинга. Важно понимать, что в этом случае к систолической дисфункции может приводить как истощение компенсаторного ответа нормального миокарда на чрезмерно высокую постнагрузку, так и несоответствие между увеличенной постнагрузкой и редуцированной сократительной способностью исходно поврежденного миокарда (например, вследствие перенесенного инфаркта миокарда, хронической ишемии, поствоспалительных фиброзных изменений и пр.). В отечественной литературе для характеристики АС у таких пациентов обычно используют термин «декомпенсированный аортальный стеноз»

или «аортальный стеноз в стадии систолической дисфункции» [7]. Последнее из этих определений вполне соответствует стадии D2 в классификации АНА/ACC 2014 г. [2] и является предпочтительным. Термин «декомпенсация» применительно к АС позволяет двойное толкование: переход от бессимптомного клинического течения к развернутой клинической картине, или переход от изолированной диастолической дисфункции ЛЖ к систоло-диастолической. Строго говоря, систолическая дисфункция может наблюдаться и у больных с сохраняющимися высокими градиентами на АК (как симптомных – стадия D1, так и асимптомных – стадия C2), когда явления декомпенсации кровообращения еще отсутствуют. Тем не менее, развитие нарушений сократительной функции миокарда ЛЖ даже у асимптомных больных должно расцениваться как первый этап декомпенсации АС, за которым неизбежно следует быстрое, а нередко стремительное развитие тяжелых, не поддающихся медикаментозной коррекции нарушений системной гемодинамики. Признание этого факта нашло отражение в рекомендациях АНА/ACC 2014 г.: протезирование АК показано пациентам с асимптомным АС и ФВЛЖ < 50%, т.е. в стадии C2 (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).

Разграничение классического АС-НГ и псевдоотяжелого АС часто представляет значительные трудности, однако практикующему кардиологу и специалисту в области лучевой диагностики необходимо помнить, что от правильного решения этой дифференциально-диагностической задачи может напрямую зависеть судьба пациента.

Как обсуждалось выше, общепринятый диагностический алгоритм основан на применении метода стресс-ЭхоКГ с использованием низких доз добутина, позволяющим не только установить истинную

степень тяжести АС, но также определить наличие или отсутствие резерва сократимости ЛЖ, что является важным фактором прогноза хирургического лечения [11]. Протокол стресс-ЭхоКГ в этом случае отличается от используемого для диагностики скрытой ишемии миокарда: максимальная используемая доза добутина составляет 20 мг/кг/мин, а продолжительность каждой ступени увеличения дозы – от 5 до 8 мин, что позволяет осуществить измерения ударного объема, градиентов и AVA по достижении стабильных показателей гемодинамики на каждом этапе. АС расценивается как истинной тяжелой, если на любом этапе пробы с добутином хотя бы однократно достигается значение $\text{сГД} > 40$ мм рт.ст. при сохраняющейся $\text{AVA} < 1,0 \text{ см}^2$.

Наоборот, увеличение AVA свыше $1,0 \text{ см}^2$ на фоне возрастания УО более чем на 20% от исходной величины в ходе нагрузочной пробы с добутином при условии отсутствия значимого изменения сГД (не пре-

вышает 40 мм рт.ст. на любой из ступеней нагрузки), позволяет диагностировать псевдотяжелый АС.

Наибольшие сложности возникают у больных с отсутствующим или недостаточным резервом сократимости, когда даже на максимуме нагрузки прирост УО составляет менее 20%, что не позволяет достоверно установить степень АС. В таких случаях, которые составляют до 30% больных с классическим АС-НГ, можно воспользоваться расчетным методом, предполагающим вычисление виртуального значения AVA при нормальной величине трансклапанного потока (интеграл УО по времени), которую обычно принимают равной 250 мл/мин:

Projected AVA = $\text{AVA}_{\text{REST}} + (\text{AVA}_{\text{PEAK}} - \text{AVA}_{\text{REST}}) / (\text{Q}_{\text{PEAK}} - \text{Q}_{\text{REST}}) \times (250 - \text{Q}_{\text{REST}})$, где

AVA_{REST} и AVA_{PEAK} – AVA в покое и на пике нагрузки соответственно

$\text{Q}_{\text{PEAK}} - \text{Q}_{\text{REST}}$ – трансаортальный поток в покое и на пике нагрузки, соответственно [12].

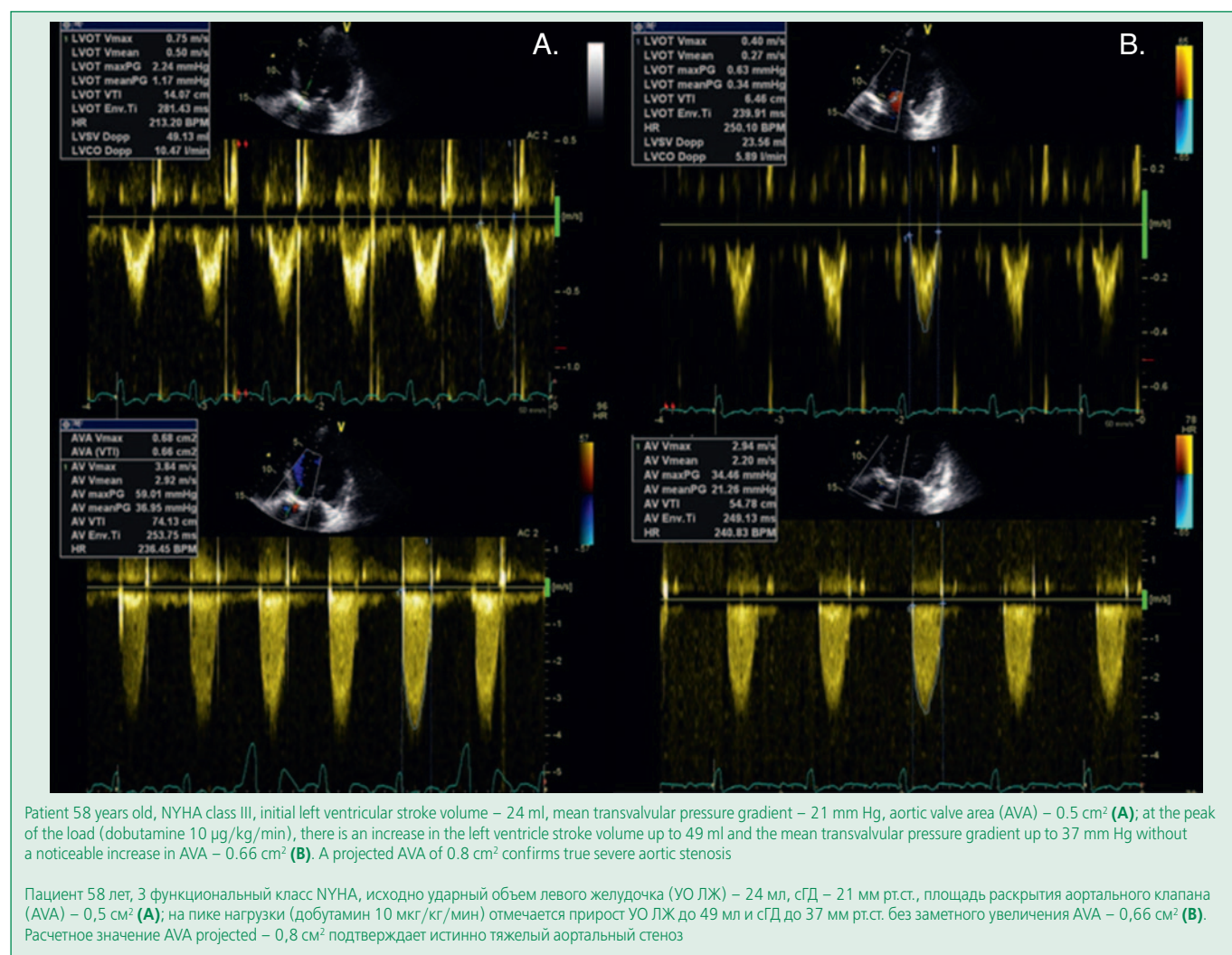


Figure 2. Dobutamine stress echocardiography for classical aortic stenosis with low stroke volume and low gradient

Рисунок 2. Стресс-эхокардиография с добутином при классическом аортальном стенозе с низким ударным объемом и низким градиентом

Severe Aortic Stenosis Тяжелый аортальный стеноз

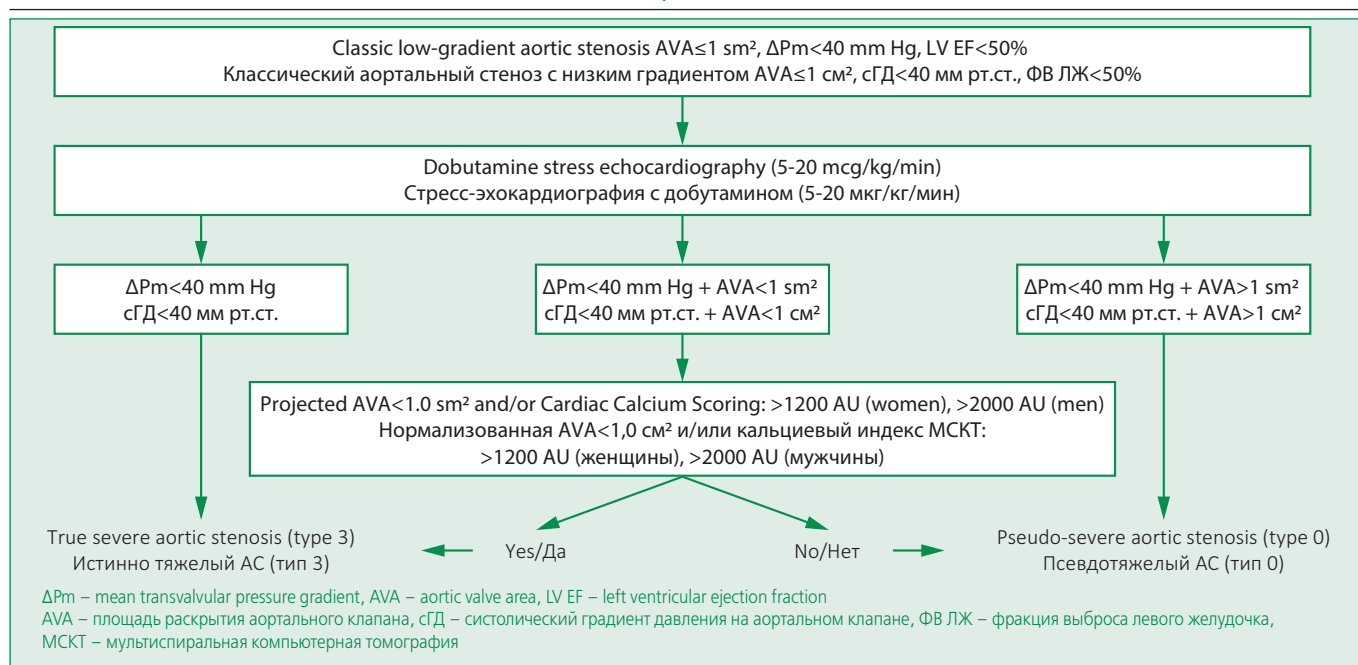


Figure 3. Algorithm for the confirmation of severe aortic stenosis in the classical variant of aortic stenosis with a low gradient (adapted from [15])

Рисунок 3. Алгоритм подтверждения тяжелого аортального стеноза при классическом варианте аортального стеноза с низким градиентом (адаптировано из [15])

АС считают истинно тяжелым, если определенная таким образом нормализованная величина AVA (projected AVA) меньше 1,0 см² [4]. Пример стресс-эхокардиографии с расчетом projected AVA с целью верификации тяжести АС-НГ приведен на рис. 2.

При полном отсутствии сократительного резерва или ряде других обстоятельств, например, при наличии клинических противопоказаний к стресс-ЭхоКГ, приведенный выше метод также оказывается неприменимым. В таких случаях альтернативным способом оценки тяжести АС-НГ служит количественное определение кальциевого индекса с помощью мультиспиральной компьютерной томографии сердца (МСКТ) без введения йод-содержащего контрастного вещества по модифицированной методике Agatston. Значения кальциевого индекса по Agatston ≥ 1200 ед у женщин и ≥ 2000 ед у мужчин свидетельствуют в пользу тяжелого АС [13]. В объединенных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (ESC/EACTS) 2017 г. предложен также более строгий критерий «высоковероятного тяжелого АС»: ≥ 1600 ед для женщин и ≥ 3000 ед для мужчин [14].

Суммарный диагностический алгоритм для стратификации тяжести АС у пациентов с классическим АС-НГ представлен на рис. 3.

На основании изучения популяции пациентов в исследовании PARTNER 2 P. Genereux с соавт. в 2017 г. предложили патогенетическую классификацию тяжести АС, в которой, наряду со степенью стенозирования

АК, соответствующей общепринятым значениям V_{max} и сГД, выделяют 4 стадии (от 0 до 4) в зависимости от выраженности структурных и функциональных нарушений работы сердца как органа. Стадия 1 характеризуется наличием повреждения ЛЖ, причем под повреждением авторы понимают как систолическую дисфункцию ЛЖ, наблюдавшуюся лишь у 479 из 1436 включенных в данный анализ пациентов (32,1%), так и гипертрофию миокарда той или иной степени. Прогрессирование заболевания до стадии 2 подразумевает вовлечение митрального аппарата и левого предсердия, стадия 3 характеризуется развитием легочной гипертензии и трикуспидальной регургитации, стадия 4 – присоединением дисфункции правого желудочка. Согласно проведенному статистическому анализу после транскатетерной имплантации АК сердечно-сосудистая смертность (p=0,001) и смертность от всех причин (p<0,0001) были достоверно выше у пациентов в каждой последующей стадии АС. Неуклонное утяжеление течения заболевания как следствие нарастания морфофункциональных изменений сердца является закономерным в ходе прогрессирования АС, при этом у пациентов с классическим вариантом АС-НГ эволюция заболевания может выглядеть несколько иначе, нежели последовательный переход от 1 к 4 стадии. Так, у пациентов с декомпенсированным АС и вовлечением правых отделов сердца (стадии 3-4) отмечалась меньшая, чем ожидалось, встречаемость параметров, характеризующих стадию 2 (тяжелая митральная регургитация, фибрилляция предсердий), что

предполагает разнообразие патофизиологических сценариев прогрессирования АС, в том числе, с участием гуморальных и генетических механизмов [15].

С клинической точки зрения пациенты с классическим АС-НГ представляют собой наиболее тяжелую категорию больных с наихудшим прогнозом на фоне медикаментозной терапии и наивысшими рисками, связанными с хирургическим лечением, которые колеблются от умеренного до неприемлемого (по крайней мере, с позиций традиционной хирургии на открытом сердце) уровня [16].

Пациенты с типичным АС-НГ представляют собой гетерогенную популяцию больных, общей характеристикой которых является тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ. Значительную часть из них составляют пациенты в 3-4 стадии АС по Genereux (высокая легочная гипертензия, часто – правожелудочковая недостаточность). Тем не менее пациенты, у которых снижение ФВЛЖ обусловлено только АС, могут получить преимущества от транскатетерной имплантации АК в виде улучшения за счет устранения дисбаланса между чрезмерной постнагрузкой и сниженной сократимостью ЛЖ. Напротив, у больных АС-НГ и альтернативной причиной снижения систолической дисфункции ЛЖ (постинфарктные изменения, дилатационная кардиомиопатия и др.) результаты хирургического лечения закономерно хуже, поскольку коррекция АС не может повлиять на повреждение миокарда иной этиологии [17]. Подчеркнем, что именно отсутствие сократительного резерва по результатам стресс-ЭхоКГ с добутамином является неблагоприятной прогностической характеристикой, на основании которой среди пациентов с АС-НГ следует выделять категорию максимального риска с неблагоприятным прогнозом как при медикаментозном, так и при хирургическом лечении [11, 14, 17]. В наблюдении J.P. Quere с соавт. ранняя летальность после хирургического протезирования АК у пациентов с АС-НГ без контрактильного резерва (20 пациентов, ФВЛЖ $31 \pm 6\%$) достигла 33%, тогда как при его наличии (46 пациентов, ФВЛЖ $28 \pm 6\%$) составила лишь 6%. С другой стороны, 2-летняя выживаемость достоверно не отличалась между группами ($90 \pm 5\%$ и $92 \pm 7\%$; $p=0,63$), при этом у 65% пациентов без контрактильного резерва, переживших ранний операционный период, ФВЛЖ увеличилась на 10% и более, а клиническое улучшение было достигнуто в 90% случаев [18].

Транскатетерная имплантация АК с использованием трансфеморального доступа представляется наиболее оправданным методом коррекции АС у таких пациентов, являясь малотравматичной альтернативой протезированию АК в условиях искусственного кровообращения [19, 20].

Рекомендации по хирургическому лечению пациентов с классическим вариантом АС-НГ можно резю-

мировать следующим образом (адаптировано из [14]):

- протезирование АК показано симптомным пациентам с АС-НГ при доказанном наличии резерва сократимости и исключении псевдотяжелого стеноза (класс рекомендаций I, уровень доказательности C);
- протезирование АК может быть рассмотрено у симптомных пациентов с АС-НГ без резерва сократимости при подтверждении тяжести АС методом определения кальциевого индекса по данным МСКТ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C).

II. Парадоксальный аортальный стеноз с низким ударным объемом и низким градиентом (paradoxical low flow-low gradient) – тип 4

Парадоксальный АС-НГ (тип 4) небезосновательно можно назвать *enfant terrible* современного учения об АС. Одни авторы ставят под сомнение клиническую значимость этого фенотипа АС в целом [21], другие высказывают убежденность в нецелесообразности хирургической коррекции у таких больных [22], третьи – напротив, предлагают рассматривать парадоксальный вариант АС-НГ в качестве вполне оправданного показания к протезированию АК при наличии соответствующей симптоматики [23, 24].

Гемодинамическая «формула» АС-НГ 4 типа такова: $AVA \leq 1 \text{ см}^2$; $AVA_i \leq 0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$; $сГД < 40 \text{ мм рт.ст.}$; $ФВЛЖ \geq 50\%$; $SV_i \leq 35 \text{ мл/м}^2$ (NB! Данные параметры необходимо определять в условиях артериальной нормотензии).

Выделение данного варианта АС-НГ предложили в 2007 г. Z. Nachicha с соавт, которые обнаружили, что около трети пациентов с АС и нормальной ФВЛЖ имеют низкий индекс УО ЛЖ. Эти же авторы обратили внимание на более высокое значение вентрикуло-артериального импеданса как интегрального показателя постнагрузки ЛЖ у этой категории больных [25].

Наиболее часто данный тип АС встречается у пациентов с малыми размерами полости ЛЖ, с выраженной гипертрофией ЛЖ, тяжелой диастолической дисфункцией, нарушениями показателей продольной деформации миокарда ЛЖ. Неслучайно, что эти изменения типичны вообще для пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной ФВЛЖ, поскольку в их основе лежат одни и те же патофизиологические механизмы рестрикции. К клиническим характеристикам, ассоциированным с парадоксальным АС-НГ, относят пожилую возраст, женский пол, длительный анамнез артериальной гипертензии.

Фибрилляция предсердий является частой причиной снижения УО за счет снижения эффективности диастолического наполнения, особенно – при наличии тахисистолии. Кроме того, различная длительность сердечного цикла приводит к увеличению погрешно-

сти измерения при количественной оценке характеристик тяжести АС.

Внутрикардиальные факторы, приводящие к снижению трансклапанного кровотока, такие как митральная регургитация или стеноз, трикуспидальная регургитация и правожелудочковая недостаточность также способствуют реализации фенотипа парадоксального АС-НГ.

Подчеркнем, что установление диагноза тяжелого АС при парадоксальном АС-НГ обязательно требует тщательного исключения ошибок измерения при ЭхоКГ и удовлетворительного объяснения причин снижения УО. При необходимости для верификации истинного тяжелого АС рекомендуется использовать стресс-ЭхоКГ с добутамином и определение кальциевого индекса методом МСКТ аналогично тому, как это описано выше для классического АС-НГ [26].

В целом на сегодняшний день можно говорить об отсутствии однозначного мнения в отношении тактики лечения пациентов с парадоксальным АС-НГ. Большинство исследователей склонны считать, что при подтверждении истинно тяжелого АС у таких больных хирургическое лечение является предпочтительным по сравнению с медикаментозным, поскольку позволяет увеличить отдаленную выживаемость, несмотря на больший периоперационный риск по сравнению с пациентами с АС и высоким градиентом [27-29].

Согласно действующим рекомендациям протезирование АК у симптомных пациентов с парадоксальным АС-НГ может рассматриваться после тщательного подтверждения тяжелого АС (класс рекомендаций IIa, уровень C) [14], только если клинические и инструментальные данные позволяют считать клапанную obstruction наиболее вероятной причиной симптомов (класс рекомендаций IIa, уровень C) [2].

III. Аортальный стеноз с нормальным ударным объемом и низким градиентом (normal flow-low gradient) – тип 5

Данный вариант АС-НГ (тип 5) имеет следующие гемодинамические характеристики: $AVA \leq 1 \text{ см}^2$; $AVA_i \leq 0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$; $cГД < 40 \text{ мм рт.ст.}$; $ФВЛЖ > 50\%$; $SV_i > 35 \text{ мл/м}^2$. Следует заметить, что правомочность выделения подобного гемодинамического сценария, который представляет наибольшие трудности для дифференциального диагноза с псевдотяжелым АС, признается не всеми авторами. Более того, существует аргументированное представление о нем как о квазифеномене, объясняемом разного рода методическими погрешностями при определении степени тяжести АС [30]. С другой стороны, имеются также предположения о потенциальной роли системной артериальной гипертензии как одного из патофизиологических механизмов, за счет которого теоретически

можно было бы объяснить занижение значений градиента давления на АК при данном фенотипе АС [31,32]. В любом случае, наличие хотя бы одного объективного признака тяжелого АС (в данном случае подразумеваем низкую величину AVA) у пациента с клиническими проявлениями, не позволяющими исключить их кардиальную причину при отсутствии альтернативного диагноза, дают лечащему кардиологу некоторое основание для включения АС-НГ 5 типа в алгоритм дифференциально-диагностического поиска.

В практическом отношении для возможной верификации тяжелого АС в данной клинической ситуации в качестве объективизирующего инструментального метода может быть рекомендовано количественное определение кальциевого индекса с помощью МСКТ, аналогичное описанному в предыдущих разделах. Учитывая противоречивость суждений о истинной природе патологических изменений гемодинамики при рассматриваемом варианте АС-НГ, экспертное сообщество склоняется к мнению, что хирургическая коррекция АС у пациентов с таким фенотипом, как правило, не показана. Вероятно, наиболее оправданной тактикой в отношении этой категории больных является динамическое наблюдение, предусматривающее своевременную повторную оценку клинического и гемодинамического статуса с использованием мультимодального диагностического инструментария [14,26].

Заключение

Симптомный АС тяжелой степени является абсолютным показанием к хирургическому лечению – классическому или транскатетерному протезированию АК. Возможности современной кардиохирургии позволяют выполнять успешную коррекцию АС, в том числе, у пациентов высокого риска, однако в каждом случае принятие решения о сроках и способе хирургического вмешательства должно основываться на тщательной оценке соотношения потенциальной пользы и риска. В этом отношении верификация степени тяжести порока АК является первоочередной задачей, правильное решение которой требует от кардиолога и специалиста в области лучевой диагностики умения правильно ориентироваться в спектре разнообразных клинических и гемодинамических вариантов АС. Дифференцированный подход к ведению больных с АС с высоким градиентом и сохраненной ФВЛЖ, классическим и парадоксальным АС-НГ, учитывающий клинко-патофизиологические различия этих типов АС, является основой для рационального выбора оптимальной хирургической тактики.

Disclosures. T.E. Imaev is a proctor for Edwards Lifescience and Medtronic, other authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J., et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:1-25. DOI:10.1093/ejehocard/jeu303.
2. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2438-88. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.537.
3. Pibarot P., Dumesnil J.G. Low-flow low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1845-53. DOI:10.1016/j.jacc.2012.06.051.
4. Clavel M.A., Burwash I.G., Pibarot P. Cardiac imaging for assessing low-gradient severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol Imaging.* 2017;10:185-202. DOI:10.1016/j.jcmg.2017.01.002.
5. Sathyamurthy I., Jayanthi K. Low flow low gradient aortic stenosis: clinical pathways. *Indian Heart Journal.* 2014;66:672-7. DOI:10.1016/j.ihj.2014.10.423.
6. Dewey T.M., Brown D.L., Herbert M.A., et al. Effect of concomitant coronary artery disease on procedural and late outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(3):758-67. DOI:10.1016/j.athoracsurg.2009.12.033.
7. Akchurin R.S., Komlev A.E. Surgical treatment of aortic heart disease. In: Chazov E.I., ed. *Cardiology Guide.* Moscow: Praktika; 2014. pp. 290-2 (In Russ.) [Акчурин Р.С., Комлев А.Е. Хирургическое лечение аортальных пороков сердца. В: Чазов Е.И., ред. Руководство по кардиологии. М.: Практика; 2014. С. 290-2].
8. Garbi M., McCarthy P., Shah A.M., Chambers J.B. Classical and paradoxical low-flow low-gradient aortic stenosis: a heart failure perspective. *Structural Heart.* 2018;2:3-9. DOI:10.1080/24748706.2017.1384876.
9. Chambers J. Low "gradient", low flow aortic stenosis. *Heart.* 2006;92:554-8. DOI:10.1136/hrt.2005.079038.
10. Iung B., Baron G., Butchart E.G., et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24:1231-43. DOI:10.1016/s0195-668x(03)00201-x.
11. Monin J.L., Quere J.P., Monchi M., et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation.* 2003;108:319-24. DOI:10.1161/01.CIR.0000079171.43055.46.
12. Clavel M.A., Burwash I.G., Mundigler G., et al. Validation of conventional and simplified methods to calculate projected valve area at normal flow rate in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: the multicenter TOP (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:380-6. DOI:10.1016/j.echo.2010.02.002.
13. Cuffe C., Serfaty J.M., Cimadevilla C., et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart.* 2011;97:721-6. DOI:10.1136/hrt.2010.198853.
14. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91. DOI:10.1093/eurheartj/ehx391.
15. Genereux P., Pibarot P., Redfors B., et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* 2017;38:3351-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehx381.
16. Clavel M.A., Magne J., Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2016;37:2645-57. DOI:10.1093/eurheartj/ehw096.

About the authors:

Alexey E. Komlev – MD, Cardiologist, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Centre of Cardiology

Marina A. Saidova – MD, PhD, Professor, Head of Ultrasound Diagnostics Department, Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Centre of Cardiology

Timur E. Imaev – MD, PhD, Chief Researcher, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Centre of Cardiology

Viktor N. Shitov – MD, Junior Researcher, Ultrasound Diagnostics Department, Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Centre of Cardiology

Renat S. Akchurin – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Science, Head of Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Centre of Cardiology

Конфликт интересов: Т.Э. Имаев является проктором компаний Edwards Lifescience и Medtronic, остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

17. Tribouilloy C., Levy F., Rusinaru D., et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1865-73. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.026.
18. Quere J.P., Monin J.L., Levy F., et al. Influence of pre-operative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low gradient aortic stenosis. *Circulation.* 2006;113:1738-44. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.568824.
19. Clavel M.A., Webb J.G., Rode's-Cabau J., et al. Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation.* 2010;122:1928-36. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.929893.
20. Lauten A., Zahn R., Horack M., et al. German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2012;5:552-9. DOI:10.1016/j.jcin.2012.04.001.
21. Jander N. Low-gradient 'severe' aortic stenosis with preserved ejection fraction: New entity, or discrepant definitions? *Eur Heart J Suppl.* 2008;10:e11-15. DOI:10.1093/eurheartj/sun016.
22. Tribouilloy C., Rusinaru D., Marechaux S., et al. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:55-66. DOI:10.1016/j.jacc.2014.09.080.
23. Ozkan A., Hachamovitch R., Kapadia S.R., et al. Impact of aortic valve replacement on outcome of symptomatic patients with severe aortic stenosis with low gradient and preserved left ventricular ejection fraction. *Circulation.* 2013;128:622-31. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001094.
24. Clavel M.A., Dumesnil J.G., Capoulade R., et al. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1259-67. DOI:10.1016/j.jacc.2011.
25. Hachicha Z., Dumesnil J.G., Bogaty P., Pibarot P. Paradoxical low flow, low gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation.* 2007;115:2856-64. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668681.
26. Clavel M.A., Messika-Zeitoun D., Pibarot P., et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined doppler-echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2329-38. DOI:10.1016/j.jacc.2013.08.1621.
27. Maes F., Boufif J., Pierard S., et al. Natural history of paradoxical low gradient 'severe' aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:714-22. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.113.001695.
28. Dayan V., Vignolo G., Magne J., et al. Outcome and impact of aortic valve replacement in patients with preserved LV ejection fraction and low gradient aortic stenosis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2594-603. DOI:10.1016/j.jacc.2015.09.076.
29. Tarantini G., Covolo E., Razzolini R., et al. Valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and left ventricular ejection fraction exceeding 0.50. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:1808-15. DOI:10.1016/j.athoracsurg.2011.02.057.
30. Minners J., Allgeier M., Gohlke-Baerwolf C., et al. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart.* 2010;96:1463-68. DOI:10.1136/hrt.2009.181982.
31. Eleid M.F., Nishimura R.A., Sorajja P., Borlaug B.A. Systemic hypertension in low gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2013;128:1349-53. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003071.
32. Little S.H., Chan K.L., Burwash I.G. Impact of blood pressure on the doppler echocardiographic assessment of aortic stenosis severity. *Heart.* 2007;93:848-55. DOI:10.1136/hrt.2006.098392.

Сведения об авторах:

Комлев Алексей Евгеньевич – кардиолог, отдел сердечно-сосудистой хирургии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Саидова Марина Абдулатиповна – д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Имаев Тимур Эмвярович – д.м.н., г.н.с., сердечно-сосудистый хирург, отдел сердечно-сосудистой хирургии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Шитов Виктор Николаевич – м.н.с., врач, отдел ультразвуковых методов исследования, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Акчурин Ренат Сулейманович – д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Возможные подходы к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Вера Николаевна Ларина^{1*}, Давид Самвелович Мкртычев¹,
Вероника Андреевна Кузнецова¹, Андрей Александрович Тяжелников²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² Консультативно-диагностическая поликлиника №121
Россия, 117042, Москва, ул. Южнобутовская, 87

В последние годы в мире наблюдается положительная тенденция в развитии профилактической медицины, в частности, первичной профилактики заболеваний. Однако в большинстве случаев пациенты обращаются за помощью к врачу уже после манифестации заболевания, в связи с чем раннее выявление факторов риска (ФР) сохраняет свою актуальность. Проведение большого количества исследований, направленных на изучение модифицируемых ФР, ассоциируемых с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), дало возможность экспертам Американской Ассоциации сердца разработать рекомендации «Life's Simple 7», позволяющие структурировать методы первичной профилактики ССЗ и максимально снизить риск их развития. В 2019 г. эксперты American College of Cardiology представили упрощенную версию данных рекомендаций с целью улучшения подходов к первичной профилактике и их эффективности не только для врачей, но и для пациентов. Таким образом, вовлекая пациента в процесс принятия решений о последующем лечении, врачи способны достичь высокого уровня приверженности, что имеет крайне важное значение для улучшения прогноза. В рекомендациях «ABCDE», название которых отражает первые буквы ведущих ФР ССЗ, входят такие пункты, как оценка ФР, применение дезагрегантной терапии, коррекция артериального давления, уровня холестерина и глюкозы, в том числе, при сахарном диабете, исключение курения, снижение массы тела, оценка социальных и экономических ФР, влияющих на заболеваемость у конкретного пациента. Несмотря на несомненную пользу рекомендаций «ABCDE», некоторые проблемы первичной профилактики в настоящее время решить не удастся: невозможность точной оценки социальных и экономических ФР; несовершенство используемых шкал риска развития ССЗ и др. Обновленная версия рекомендаций позволяет не только оценить имеющиеся ФР у пациента, но и эффективно их корректировать. Кроме того, и сам пациент имеет возможность ознакомиться с рекомендациями, что улучшает понимание важности первичной профилактики.

Ключевые слова: первичная профилактика, хронические неинфекционные заболевания, сердечно-сосудистый риск, лечение, диета, образ жизни.

Для цитирования: Ларина В.Н., Мкртычев Д.С., Кузнецова В.А., Тяжелников А.А. Возможные подходы к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):831-841. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-12

Possible Approaches to Primary Prevention of Cardiovascular Diseases

Vera N. Larina^{1*}, David S. Mkrtychev¹, Veronika A. Kuznetsova¹, Andrey A. Tyazhelnikov²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

² Moscow Consultative and Diagnostic Polyclinic №121
Uzhnobotovskaya ul. 87, Moscow, 117042 Russia

In recent years there is a positive trend in the development of preventive medicine, in particular, primary prevention of diseases. However, in most cases, patients seek help from a doctor after the manifestation of the disease, and therefore, early identification of risk factors (RF) remains relevant. Conduction of a large number of studies that are aimed at studying modifiable RF associated with the development of cardiovascular diseases (CVD), allowed the experts of the American Heart Association to develop recommendations "Life's Simple 7", which makes it possible to structure methods of primary prevention of CVD and minimize the risk of their development. In 2019, experts from the American College of Cardiology presented a simplified version of these recommendations, to improve approaches to primary prevention and their effectiveness not only for doctors but also for patients. Thus, by involving the patient in the decision-making process about follow-up treatment, doctors can achieve a high level of compliance, which is essential for improving the prognosis. The "ABCDE" recommendations, in name of which are reflected the first letters of the leading CVD RF, include such paragraphs as RF assessment, the use of antiaggregating therapy, correction of blood pressure, cholesterol levels, smoking elimination, correction of high glucose levels and diabetes treatment, weight loss, assessment of social and economic factors affecting the morbidity in a particular patient. Despite the undoubted benefit of the "ABCDE" recommendations, some problems of primary prevention currently cannot be solved: the inability to accurately assess social and economic RF; the imperfection of the used CVD risk scales. The updated version of the recommendations allows not only to assess the existing RF of the patient, but also to effectively correct them. In addition, the patient himself can read the recommendations, which improves understanding of the primary prevention importance.

Keywords: primary prevention, chronic non-communicable diseases, cardiovascular risk, treatment, diet, lifestyle.

For citation: Larina V.N., Mkrtychev D.S., Kuznetsova V.A., Tyazhelnikov A.A. Possible Approaches to Primary Prevention of Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):831-841. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-12

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

Received/Поступила: 13.11.2019

Accepted/Принята в печать: 18.06.2020

Введение

Научные достижения в разных областях медицины расширяют возможности оказания медицинской помощи с использованием новых технологий и лекарственных препаратов. Но, несмотря на вклад достижений медицины в улучшение состояния здоровья граждан, летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) сохраняется на высоком уровне.

Основные ХНИЗ (ССЗ, бронхолегочной системы, онкологические заболевания, сахарный диабет [СД]) являются ведущей причиной нетрудоспособности, инвалидности и летальности в мире. Растущее бремя этой группы заболеваний в значительной степени обусловлено заболеваниями сердечно-сосудистой системы, вклад которых в общую структуру смертности в нашей стране достигает 56%. Именно это диктует необходимость усовершенствования системы первичной профилактики в отношении ССЗ, оказывающих негативное влияние на качество жизни, трудоспособность и прогноз, что требует своевременного выявления факторов риска (ФР) с целью разработки превентивных мер по их развитию [1].

Профилактическое направление работы первичного звена здравоохранения

В настоящее время общепризнано, что развитие и распространенность ССЗ тесно связано с особенностями образа жизни и ФР. Немодифицируемые ФР включают пол, возраст и семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте, модифицируемые – артериальную гипертензию (АГ), повышенный уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), СД или нарушение толерантности к глюкозе, избыточную массу тела или ожирение, гиподинамию, нерациональное питание (недостаточное потребление овощей и фруктов, чрезмерное употребление соли, жиров животного происхождения, чрезмерная калорийность пищи), курение, пагубное употребление алкоголя, психоэмоциональные факторы и другие, а их изменение способствует снижению заболеваемости и смертности. Существующие медикаментозные, эндоваскулярные и хирургические методы лечения ССЗ не приводят к их полному излечению, и риск сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов сохраняется достаточно высоким. Изучение нетрадиционных факторов риска и их коррекция (пассивное курение, загрязнение окружающей среды, шум, депривация сна, кишечная микробиота и др.) должны внести дополнительный вклад в профилактику ХНИЗ [2].

Концепция суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) позволяет фокусировать внимание на факторах,

способствующих его повышению, и идентифицировать пациентов, нуждающихся в активном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений в краткосрочной перспективе. Немедикаментозные мероприятия направлены на формирование здорового образа жизни (ЗОЖ) – ведущего фактора, определяющего состояние здоровья человека. Активная пропаганда ЗОЖ среди населения, своевременное выявление, коррекция и контроль ФР могут значительно снизить не только частоту новых случаев ССЗ, осложнений, но и смертей от них.

Таким образом, учет основных ФР и оценка суммарного ССР составляют основу первичной профилактики ССЗ, однако пациенты не всегда привержены рекомендациям и принципам ЗОЖ, что существенно ограничивает эффективность первичной профилактики.

Профилактическое направление первичного звена здравоохранения эффективно воплощается в диспансеризации населения – основного метода профилактики заболеваний и важнейшего направления работы врача догоспитального этапа. Комплексный подход, направленный на раннее выявление ФР и заболеваний, выделение групп диспансерного наблюдения, проведение профилактического консультирования граждан с выявленными ХНИЗ и факторами риска позволяет уменьшить инвалидизацию и смертность населения, разрабатывать новые методы профилактики, лечения и наблюдения [3].

Особое внимание должно уделяться лицам молодого возраста, качество и охват диспансеризацией у которых хуже по сравнению с лицами старшей возрастной группой. К тому же отсутствие единых стандартизированных опросников по выявлению поведенческих ФР (курение, прием алкоголя, физическая активность), снижает объективность оценки риска развития ССЗ у пациентов. Результаты ряда исследований подтверждают наличие корреляционной связи между массой тела, курением ($p=0,03$) и низкой физической активностью ($p=0,025$) у лиц молодого возраста (от 21 до 36 лет), то есть, именно теми показателями, часть из которых не валидизирована для шкалы SCORE [4, 5]. В связи с этим для более точной оценки риска в группе лиц в возрасте 21-39 лет была разработана шкала относительного риска, включающая такие параметры, как уровень артериального давления (АД), общего холестерина и курение [6].

Шкалы для стратификации риска ССЗ

В последние годы разработан ряд шкал для стратификации риска ССЗ, учитывающих общепринятые ФР: пол, возраст, курение, уровень общего холестерина в крови, а также артериальное давление. Шкала

систематической оценки коронарного риска (Systematic Coronary Risk Estimation – SCORE) применяется для оценки абсолютной вероятности возникновения фатальных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет. Следует отметить, что данная шкала не учитывает наличие у пациента сопутствующей патологии, которая способна в несколько раз увеличить риск возникновения ССЗ [7].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению дислипидемий [8] представлена обновленная версия шкалы SCORE, в которой появились значения 10-летнего ССР для пациентов в возрасте 70 лет. Следует также добавить, что пациенты с уровнем общего холестерина >8 ммоль/л отнесены к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет. Однако авторы отмечают, что для некоторых стран, в частности, для Российской Федерации, возможно недооценить существующий риск при использовании шкалы SCORE [8].

Фремингемская шкала (Framingham Risk Scale) разработана для оценки 10-летнего риска ССЗ у пациентов без ИБС, в которой учтены такие параметры, как пол, возраст, уровень общего холестерина, а также липопротеидов высокой плотности, использование антигипертензивной терапии, уровень систолического АД, курение. Стоит отметить, что, в отличие от шкалы SCORE, данная шкала подходит и для пациентов более молодого возраста (от 20 лет и старше), и для пациентов старше 75 лет. Однако при использовании данной шкалы возможно недооценить риск возникновения ССЗ, поскольку сопутствующая патология не учитывается.

Интерес может представлять и шкала Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment (ASSIGN), в которой учитываются не только систолическое АД, пол, возраст, общий холестерин, ЛПВП, но и семейный анамнез и социальный статус, что является важным при определении риска развития ССЗ в ближайшие 10 лет. В шкалу QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm (QRISK) включены перечисленные параметры, оцениваемые в шкале ASSIGN, а также курение, индекс массы тела (ИМТ) и лечение антигипертензивными препаратами [9].

По данным проспективного многоцентрового исследования значимости повторных индивидуальных и групповых консультирований в течение 5 лет удалось достичь снижения на четверть количества курящих пациентов и на 28,7% – количества пациентов с гиперхолестеринемией. Чем больше ФР отмечалось у пациента, тем хуже был прогноз в отношении фатальных исходов, в том числе, у пациентов без ИБС, у которых на аутопсии выявлялся стенозирующий атеросклероз. Так, например, у пациентов, имевших три и более ФР,

данный диагноз выставлялся в 100% случаев аутопсий. Оценка риска у всех пациентов проводилась по шкале SCORE, и достаточно точно отражала наличие атеросклероза даже у пациентов с клинически не установленным диагнозом ИБС, именно поэтому данная шкала может эффективно применяться при обследовании пациента согласно алгоритму ABCDE [10].

Рекомендации «Life's Simple 7» (Простая Семерка Жизни) Американской Ассоциации сердца

Для структуризации методов первичной профилактики ССЗ эксперты Американской Ассоциации сердца (American Heart Association, АНА) подготовили рекомендации «Life's Simple 7», позволяющие максимально снизить риск развития ССЗ. Эти рекомендации включают в себя следующие пункты: отказ от курения, адекватная физическая нагрузка, сбалансированная диета, достижение целевых значений сыровоточного уровня холестерина, глюкозы и АД [11].

Последние исследования показали, что лишь у 17% лиц в Америке отмечается достижение 5 и более пунктов из данных рекомендаций, что свидетельствует о недооценке важности первичной профилактики.

В Российской Федерации в рамках приоритетного проекта «Формирование здорового образа жизни» проводится комплекс мер законодательного и информационно-коммуникационного характера с целью воздействия на основные поведенческие ФР [12]. Одной из задач проекта является контроль приверженности населения ЗОЖ как инструмента эффективности профилактических мероприятий.

Для оценки доли граждан, приверженных ЗОЖ, экспертами Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины предложен индекс приверженности ЗОЖ, разработанный на основе рекомендаций ВОЗ и Европейского общества по профилактике ССЗ в первичном звене здравоохранения [13]. Первые результаты показали, что удовлетворительная приверженность ЗОЖ имеется у каждого третьего мужчины и у каждой второй женщины. Поскольку индекс приверженности ЗОЖ рассчитывается на основе наличия/отсутствия ФР у человека, следовательно, для его повышения необходимо снижение распространенности ФР в популяции.

Согласно исследованию С.А. Шальной с соавт. большее количество ФР отмечалось именно у мужчин и ассоциировалось с более высоким показателем смертности. При этом, если у мужчин чаще наблюдалось курение, то у женщин чаще регистрировался высокий уровень холестерина и ожирение [14]. Согласно данным 27-летнего исследования, проведенного в Томске, сочетание курения и повышенного АД приво-

дит к увеличению относительного риска общей и сердечно-сосудистой смертности в 5 раз [15].

В 2019 г. эксперты American College of Cardiology (ACC) представили упрощенную версию рекомендаций АНА, названных в виде аббревиатуры "ABCDE", отражающих первые буквы ведущих факторов риска ССЗ [16]. Подготовленные рекомендации направлены на повышение эффективности первичной профилактики ССЗ. Авторы рекомендуют не просто назначать препараты и давать советы по образу жизни, но и обсуждать возможные методы профилактики непосредственно с самим пациентом, таким образом увеличивая понимание проблемы и приверженность пациента лечению.

Рекомендации "ABCDE" в основном ориентированы на врачей первичного звена, чаще контактирующих с одним и тем же пациентом, в отличие от врачей госпитального этапа.

Ниже представлены пять пунктов Рекомендаций "ABCDE" и их краткое сопоставление с текущими Российскими [17] и Европейскими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике [18], а также результатами исследований и мета-анализов.

Рекомендации "ABCDE".

Пункт А. Оценка риска

Наилучшая стратегия в уменьшении риска у бессимптомных пациентов должна начинаться с точной оценки риска развития ССЗ. Непосредственное обсуждение ФР и лечения с пациентом, которое продолжается даже после начала превентивной терапии, помогает выявить группу пациентов, нуждающихся в медикаментозной коррекции ФР.

К сожалению, риск ССЗ часто бывает недооценен у пациентов с низким социально-экономическим статусом или с некоторыми другими факторами, повышающими риск ССЗ. У пациентов с пограничным (от 5 до <7,5%) и средним (от ≥7,5% и до 20%) риском развития ССЗ требуется дополнительная стратификация и определение дополнительных факторов, повышающих риск (класс рекомендаций II, уровень доказательности B-NR). В табл. 1 указаны факторы, повышающие риск возникновения ССЗ, описанные в новых Американских рекомендациях.

Факторы, повышающие риск развития ССЗ, представлены в табл. 2.

При наличии у пациента описанных выше ФР его следует рассматривать как имеющего более высокий ССР.

Согласно систематическому обзору и мета-анализу (38 исследований, подходящих по дизайну), проведенному J. Damen, и соавт., чаще выявлялась переоценка в пользу более высокого риска у пациентов, и в основном это были жители Европейских

Table 1. Key points for primary prevention of CVD as recommended by The ABCs of Primary Cardiovascular Prevention: 2019 Update (adapted from [16])

Таблица 1. Основные моменты для первичной профилактики ССЗ согласно рекомендациям The ABCs of Primary Cardiovascular Prevention: 2019 Update (адаптировано из [16])

- Применение коллективного подхода для улучшения качества и поддержания здоровья.
- Привлечение пациентов к принятию решения помогает идентифицировать и обойти барьеры на пути к лечению.

А. Оценка риска

- Для пациентов 40-75 лет показано применение объединенных когортных уравнений (Pooled Cohort Equations; PCE) для оценки 10-летнего риска развития ССЗ, но стоит учитывать, что PCE может быть недооценен или переоценен у некоторых пациентов.
- Высокие факторы риска и шкала кальцификации коронарных артерий могут помочь в более точном определении риска у взрослых пациентов, когда возникают сомнения в достоверности оценки 10-летнего риска развития ССЗ.

Антитромбоцитарная терапия

- Аспирин не должен использоваться во всех ситуациях для первичной профилактики ССЗ, а лишь у пациентов с высоким риском после устранения других факторов риска.

В. Артериальное давление

- Изменение образа жизни рекомендовано всем пациентам с подъемами АД и артериальной гипертензией.
- Для пациентов, получающих антигипертензивную терапию, целевой уровень АД должен быть <130/80 мм рт.ст.

С. Холестерин

- Статины рекомендованы для пациентов в возрасте 40-75 лет с риском развития ССЗ ≥7,5%, с сахарным диабетом и ЛПНП ≥190 мг/дл
- Высокие факторы риска и шкала кальцификации коронарных артерий, по результатам которых может быть рекомендована терапия статинами, проводятся при возникновении сомнения в достоверности оценки 10-летнего риска развития ССЗ.

Курение

- Для курящих пациентов должны быть рекомендована комбинация: изменение образа жизни и фармакотерапия с целью помочь избавиться от вредной привычки.
- Проведение специального обучения пациентов для лечения табачной зависимости в каждой организации для содействия в прекращении курения.

Д. Сахарный диабет

- Метформин остается первой линией терапии пациентов с СД 2 типа.
- У пациентов с СД и другими факторами риска развития ССЗ, которым требуется дополнительное снижение уровня глюкозы, могут использоваться ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 и агонист глюкагоноподобного пептида-1.

Диета и вес

- Рекомендована диета, богатая овощами, фруктами, бобовыми, орехами, цельнозерновыми продуктами и рыбой.
- Следует избегать употребления транс- и насыщенных жиров.
- Для пациентов с лишним весом или ожирением снижение дневного калоража на >500 ккал/день до нормы и увеличение физической активности до >150 мин/нед умеренной нагрузки является хорошей стартовой точкой изменения образа жизни.

Е. Упражнения

- Врачи должны поощрять пациентов, занимающихся как минимум 150 мин/нед умеренной физической нагрузкой или 75 мин/нед усиленной физической нагрузкой.
- Сидячий образ жизни должен быть исключен, особенно для тех, чья умеренная или усиленная физическая нагрузка не соответствует рекомендованным.

АД – артериальное давление, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АД – артериальное давление

Table 2. Factors increasing the risk of cardiovascular disease
Таблица 2. Факторы, повышающие риск развития ССЗ

Факторы, повышающие риск развития ССЗ
<ul style="list-style-type: none"> · Семейный анамнез высокого ССР · Первичная гиперхолестеринемия · Хроническая болезнь почек · Метаболический синдром · Преэклампсия, ранняя менопауза у женщин · Хронические воспалительные заболевания (особенно – ревматоидный артрит, псориаз, ВИЧ) · Раса (например, пациенты с южноазиатским происхождением)
Содержание липидов/биомаркеры
· Постоянно повышенный уровень триглицеридов (≥ 175 мг/дл)
У пациентов при измерении
<ul style="list-style-type: none"> · Высокочувствительный С-реактивный белок ≥ 2 мг/л · Уровень ЛПНП ≥ 50 мг/дл или ≥ 125 нмоль/л · АпоВ ≥ 130 мг/дл · Лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$
<p>ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ССР – сердечно-сосудистый риск</p>

стран. Кроме того, данные шкалы имели более высокую точность у женщин, поэтому авторы рекомендуют пересмотр шкал для некоторых групп пациентов с целью более точной оценки прогноза [19].

Если нет уверенности относительно достоверности установленных цифр риска у конкретного пациента, новые рекомендации одобряют использование шкалы Coronary Artery Calcium (CAC) для создания стратегии превентивной терапии у пациентов со средним риском или у отдельно взятых пациентов с пограничным риском (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B-NR).

Применение шкалы CAC позволяет более точно определить и оценить риск, чем использование других субклинических показателей или определение разных биомаркеров, а также позволяет стратифицировать риск развития ССЗ атеросклеротического генеза, который очень высокий при показателе индекса Агастона ≥ 100 и низкий – при показателе индекса, равного 0.

Оценка по шкале CAC, основанная на данных объемной сфигмографии, была рекомендована в клинических рекомендациях по лечению пациентов с АГ (2018 г.), так как обладает высокой прогностической значимостью в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности. Для первичной профилактики данное исследование полезно с целью уточнения риска ССЗ у женщин с низким риском, у взрослых лиц в возрасте до 45 лет и старше 75 лет, а также у пациентов с отягощенным семейным анамнезом, но низким ССР.

Определение суммарного ССР является важнейшей составляющей Российских и Европейских рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике. Систематическая оценка риска рекомендована в возрасте

старше 40 лет у мужчин и старше 50 лет – у женщин (или в постменопаузальном периоде) без известных факторов риска, кроме тех случаев, когда пациенты имеют высокий и очень высокий риск. Оценку ССР предложено проводить регулярно, хотя бы каждые 5 лет, с помощью европейского калькулятора – шкалы SCORE. В возрасте до 40 лет у лиц без известных факторов риска систематическая оценка в качестве основной стратегии не рекомендована из-за экономической неэффективности.

Дезагрегантная терапия

Назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) для первичной профилактики ССЗ в настоящее время больше не основывается только на оценке ССР, а базируется на персонифицированном подходе к пациенту, включающего оценку общего ССР (оценка РСЕ и факторов, повышающих риск) и риск возникновения кровотечений.

Назначение АСК целесообразно пациентам от 40 до 70 лет, имеющим высокий общий риск ССЗ (включая факторы, повышающие риск) или умеренную кальцификацию коронарных сосудов, и низкий риск возникновения кровотечений (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности А). Однако АСК не рекомендована для первичной профилактики ССЗ, если риск возникновения кровотечений умеренно-высокий (класс рекомендаций III, уровень доказательности C-LD). Также не рекомендовано рутинное назначение АСК пациентам старше 70 лет, поскольку риск возникновения кровотечений у таких пациентов перевешивает пользу его применения (класс рекомендаций III, уровень доказательности B-R). Данное положение основано на результатах трех крупнейших исследований Asian Collaboration for Excellence in Non-Communicable Disease (ASCEND), Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events (ARRIVE) и Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) [20].

Согласно Российским рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике [17] и рекомендациям Европейского общества по кардиоваскулярной профилактике [18] антитромбоцитарная терапия не рекомендуется с целью первичной профилактики лицам без ССЗ из-за высокого риска кровотечений, а также пациентам с сахарным диабетом при отсутствии ССЗ. Основанием этому послужил мета-анализ шести исследований, который не подтвердил снижения риска общей смертности и серьезных сердечно-сосудистых событий на фоне лечения АСК, к тому же наблюдалось увеличение риска кровотечений [21].

Пункт В. Артериальное давление

АГ напрямую связана с ССР и смертностью. В Американских рекомендациях по первичной профилактике

тике ССЗ, так же как и в Российских и Европейских рекомендациях, особое внимание уделяется коррекции образа жизни в качестве первичного метода профилактики и назначение лекарственной терапии при ее необходимости. Немедикаментозная терапия рекомендуется пациентам с повышенным уровнем АД или с установленным диагнозом АГ, и направлена на снижение массы тела, коррекцию питания, снижение потребления соли, дополнительный прием калия, физическую активность с определенной программой упражнений и ограничение потребления алкоголя. Однако важной составляющей является осведомленность о наличии АГ.

Начало антигипертензивной терапии базируется на уровне АД и суммарного ССР. Согласно Американским рекомендациям для пациентов со средним уровнем АД $\geq 130/80$ мм рт.ст., которые имеют предполагаемый 10-летний риск возникновения ССЗ $\geq 10\%$, СД или хроническую болезнь почек, рекомендована антигипертензивная терапия, направленная на достижение цифр АД $< 130/80$ мм рт.ст. Пациентам с предполагаемым 10-летним риском развития ССЗ $< 10\%$ и средним уровнем АД $\geq 140/80$ также рекомендована терапия для достижения АД $< 130/80$ мм рт.ст. Для пациентов с риском ССЗ $< 10\%$ и АД 130-139/80-89 мм рт.ст. должна быть рекомендована немедикаментозная терапия.

Российские и европейские эксперты рекомендуют раннее назначение медикаментозной терапии при АГ 3 степени независимо от ССР. Медикаментозное лечение показано при очень высоком ССР и рекомендовано при высоком ССР, а также может применяться при АГ 1-2 степени и низком или умеренном ССР, целесообразно рекомендовать всем пациентам с АГ снижение САД/ДАД до 130-139/80-85 мм рт.ст.

Пункт С. Холестерин

Гиперхолестеринемия является модифицируемым ФР, напрямую связанным с возникновением ССЗ [16]. У большинства пациентов от 40 до 70 лет оценка 10-летнего риска развития ССЗ по PCE является первой предпосылкой для принятия решения о назначении статинов. Исключением являются пациенты с СД (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), или имеющие уровень ЛПНП ≥ 190 мг/дл (класс рекомендаций I, уровень доказательности B-R), для которых использование статинов рекомендуется независимо от выявленного ССР.

Для пациентов со средним ($\geq 7,5\%$ и до 20%) или высоким ($\geq 20\%$) 10-летним ССР терапия статинами в средней дозе (снижает ЛПНП на 30-49%) рекомендуется после обсуждения с пациентом ФР (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Если требуется максимальное снижение риска развития

ССЗ, то в данном случае назначается терапия статинами в высокой дозе для снижения ЛПНП $> 50\%$, особенно – у пациентов с 10-летним ССР $\geq 20\%$. Использование статинов у пациентов со средним риском развития ССЗ является предметом обсуждения, поэтому требуется определение факторов, повышающих ССР (таблица 1, класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B-R) или САС (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B-R), которые могут помочь в принятии решения как врачу, так и пациенту. Наличие у пациента 100 и более баллов по шкале Агастона при исследовании САС (или показатель, равный или превышающий 75 центиль для данного пола и возрастной группы) свидетельствует в пользу более высокого ССР у пациента, позволяя принять решение о начале терапии статинами в средней дозе. Показатель по шкале САС, равный нулю, помогает пересмотреть уровень ССР в сторону его уменьшения и воздержаться от применения статинов или отсрочить повторное определение риска на 5-10 лет у пациентов без состояний, ассоциированных с высоким риском: СД, семейный анамнез с ранним наступлением заболеваний коронарных артерий или курение (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B-NR).

Для пациентов с пограничным 10-летним ССР (от 5 до $< 7,5\%$) наличие факторов, повышающих риск ССЗ, может склонить врача к назначению статинов в средней дозе (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B-R). У молодых пациентов 20-39 лет определение ФР облегчает вычисление степени риска, и может помочь вовремя корректировать образ жизни. Статины в молодом возрасте строго рекомендуется назначать только пациентам, имеющим уровень ЛПНП ≥ 190 мг/дл (первичная тяжелая гиперхолестеринемия) или если при длительном контроле липидного спектра отмечается показатель ЛПНП ≥ 160 мг/дл.

Ключевым моментом новых рекомендаций Европейского общества кардиологов по дислипидемии [22] является акцент на выделении лиц очень высокого ССР и назначении агрессивной липидснижающей терапии. Наиболее значимое изменение новой версии рекомендации – уменьшение целевых значений ХС-ЛПНП для всех категорий риска, за исключением низкого (сохранилось прежнее значение < 3 ммоль/л). При промежуточном риске целевой уровень ХС-ЛПНП снизился с < 3 до $< 2,6$ ммоль/л, при высоком – с $< 2,6$ до $< 1,8$ ммоль/л, при очень высоком – с $< 1,8$ до $< 1,4$ ммоль/л, что явилось следствием результатов рандомизированных исследований FOURIER [23], ODYSSEY-OUTCOMES [24] и мета-анализов, подтвердивших концепцию «чем ниже, тем лучше».

Курение

Табакокурение является одним из ведущих модифицируемых факторов заболеваемости и смертности во всем мире. В 2017 г., согласно оценкам специалистов, в США около 47,4 млн (19,3%) взрослых американцев использовали табачные изделия, включая сигареты (34,3 млн; 14%); сигары (9,3 млн; 3,8%); электронные сигареты (6,9 млн; 2,8%); некурительный табак (5,1 млн; 2,1%); бонги, трубки или кальяны (2,6 млн; 1%) [26].

Невозможно не представить данные крупного российского исследования, например, ЭССЕ-РФ (продолжение пилотного проекта МЕРИДИАН-РО, в котором участвовало взрослое население 25-64 лет), согласно которым курят 27,7% пациентов с и без АГ, из которых 43,5% мужчины и 14,2% – женщины [25,27]. Кроме того, результаты 27-летнего исследования, проведенного в Томске с участием 1546 человек, показали, что ОР общей смертности у обследуемых лиц с АГ увеличивается в 2,2 раза, в то время как при сочетании с курением – в 5,2 раза. При этом у пациентов, бросивших курить, отмечался риск смерти от ССЗ в 1,8 раз выше по сравнению с некурящими [28].

В рекомендациях “ABCDE” эксперты акцентируют внимание на необходимости выявления использования пациентом табачной продукции при первом контакте с ним (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), а всем курящим настоятельно рекомендован отказ от курения (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Семь фармакологических подходов, направленных на помощь пациенту с борьбой против курения, включают в себя 5 замещающих никотин средств, а также бупропион и варениклин. Эксперты подчеркивают, что неблагоприятные побочные нейropsychиатрические реакции в настоящее время не имеют связи с употреблением бупропиона и варениклина.

Электронная система доставки никотина (электронные сигареты) не рекомендуется, поскольку данные о безопасности или пользе данного метода пока не получены. Необходимость использования табака является хроническим заболеванием, которое требует долгосрочного контроля, и обучение врачей помогает увеличить долю успеха по отказу от курения у их пациентов. В системах, в которых каждому пациенту выделяется персонал, направленный на помощь с отказом от курения, был больший показатель эффективности.

Очень важно наличие специалистов по лечению зависимости от табака в каждом центре здоровья, опыт которых позволяют использовать плоды доказательной медицины в качестве инструментов лечения (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B-R). Пассивное курение также является обратимой причиной смерти, врачам следует рекомендовать пациентам из-

бегать любой формы пассивного курения (включая контакт с использующими электронные сигареты курящими людьми) (уровень рекомендаций III, класс доказательности B-NR).

В двух вариантах Российских и Европейских рекомендаций прослеживаются аналогичные тенденции с акцентом на выявление курильщиков и рекомендации по отказу от курения, включая пассивное, с неоднократным предложением помощи с повторными консультациями, а также с препаратами, замещающих никотин – варениклина, бупропиона по отдельности или в комбинации. Электронные системы доставки никотина (ЭСДН), часто называемые электронными сигаретами, представляют собой новый класс табачных изделий, которые выделяют аэрозоль, содержащий мелкие и ультрадисперсные частицы, никотин и токсичные газы [29-31]. Новая концепция государственной политики нашей страны по противодействию потреблению табака предусматривает регулирование ЭСДН, приравнявая их к обычной табачной продукции [32]. ЭСДН не могут считаться безопасными или безвредными даже при сравнении с обычными сигаретами, поскольку вызывают никотиновую зависимость, негативно влияют на функционирование сердечно-сосудистой, бронхолегочной и других систем организма, что объясняется увеличением окислительного стресса и симпатической стимуляции, в том числе, и у молодых здоровых людей.

Пункт D. Сахарный диабет

СД 2 типа является распространенным заболеванием и основным ФР возникновения ССЗ. По данным исследования по изучению распространенности АГ и факторов риска в 12 странах Европы, в том числе, и в России (EURICA) количество участвующих в исследовании пациентов с СД составляет 15,2%, что почти в 2 раза больше, чем в исследовании ЭССЕ-РФ на 2017 г., и составляет 8,6% от всех участвовавших [33,34].

Всем пациентам с СД 2 типа рекомендовано соблюдать определенную диету, направленную на улучшение контроля уровня глюкозы в крови и снижения массы тела (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Данные из различных исследований говорят о пользе использования средиземноморской – Dietary Approaches to Stop Hypertension (Dash) и вегетарианской/веганской диет для коррекции этих показателей. Часто создание персонализированной диеты требует участия команды экспертов и диетолога-нутрициониста или программы обучения пациентов с диабетом. Существует множество публикаций, посвященных прямой связи между физической нагрузкой и снижением риска сердечно-сосудистых событий и смертности. Согласно мета-анализу 38 исследований H. Löllgen и соавт. с количеством участников более

271000 в возрасте от 20 до 80 лет и длительностью исследований от 4 до 40 лет было показано, что ОР снижался на 33% при умеренной физической нагрузке и на 45% – при интенсивной физической нагрузке [35,36].

Пациентам с СД следует рекомендовать как минимум 150 минут физической нагрузки средней интенсивности или 75 минут физической нагрузки усиленной интенсивности в неделю для достижения лучшего гликемического контроля и снижения массы тела (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Комбинация аэробных и анаэробных нагрузок более эффективна, чем каждый из этих видов физической нагрузки отдельно. Если при аэробной нагрузке воздействие на миокард минимально, отмечается положительная динамика со стороны дыхательной системы, т.к. увеличивается легочная вентиляция, кроме того, улучшается работа мышц, в том числе, за счет снижения содержания в них лактата. При этом анаэробные нагрузки ассоциируются с накоплением внутри мышц гликогена и других веществ и увеличением минутного и ударного объемов крови [37,38].

Метформин в настоящее время остается препаратом первой линии в терапии СД 2 типа благодаря его благоприятному эффекту в отношении снижения массы тела, контроля глюкозы и способности снизить риск возникновения ССЗ, а также из-за низкой стоимости и безопасности применения (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B-R). У пациентов с СД 2 типа и другими факторами риска ССЗ, которым требуется дополнительное снижение уровня глюкозы, использование ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 и агонистов глюкагон-подобного пептида-1 в настоящее время считаются достаточно эффективными в качестве препаратов, способствующих снижению ССР (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B-R).

Данные препараты являются ценным дополнением последних рекомендаций. Три рандомизированных исследования показали значительное снижение ССР и частоты возникновения сердечной недостаточности или стабилизацию уже имеющейся, а также улучшение таких показателей, как гликированный гемоглобин, масса тела и АД под влиянием ингибитора натрий-глюкозного котранспортера-2 [39]. Для пациентов с высоким ССР агонисты глюкагон-подобного пептида-1 также имеют схожую степень улучшения прогноза при ССЗ [40].

Мнения российских и европейских экспертов полностью совпадают с мнением американских экспертов в отношении необходимости изменения образа жизни, включая отказ от курения, соблюдение диеты с низким содержанием жиров и высоким содержанием пищевых волокон, аэробные нагрузки и силовые

тренировки (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Метформин также рекомендован в качестве препарата выбора при хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний, однако, в отличие от американских коллег, класс рекомендаций – I, а не II, но с таким же уровнем доказательности.

Диета и масса тела

Соблюдение диетических рекомендаций и употребление определенных продуктов питания имеют модифицирующее влияние на ФР ССЗ. Для снижения ССР рекомендуется использование диеты, богатой овощами, фруктами, бобовыми культурами, орехами, зерновыми, а также морепродуктами (класс рекомендаций I, уровень доказательности B-R). Употребление транс- и насыщенных жиров должно быть исключено (класс рекомендаций III, уровень доказательности B-NR). Снижение употребления холестерин- и соленосодержащих продуктов, а также замена в рационе насыщенных жиров на моно- и полиненасыщенные жиры необходимо для пациентов, заинтересованных в уменьшении риска возникновения ССЗ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B-NR). Благоприятно на снижении ССР также скажется ограничение потребления мясopодуктов, рафинированного сахара, подслащенных напитков (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B-NR).

Для того чтобы обратить внимание на эпидемию избытка массы тела и ожирения, эксперты, подготовившие рекомендации “ABCDE”, подчеркивают необходимость рассмотреть данные состояния в качестве ФР и сфокусировать внимание пациента на коррекции образа жизни для снижения веса. Расчет ИМТ для определения избыточной массы тела (ИМТ от 25 до 29,9 кг/м²) или ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) рекомендуется проводить как минимум ежегодно (класс рекомендаций I, уровень доказательности C-EO).

Измерение окружности талии во время амбулаторных визитов является эффективным методом выявления пациентов с центральным ожирением и высоким кардиометаболическим риском (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B-NR). Для пациентов с избыточной массой тела и ожирением уменьшение веса рекомендовано для снижения риска ССЗ и коррекции других факторов риска (класс рекомендаций I, уровень доказательности B-R). Для снижения веса требуется осознанный подход с вовлечением в процесс профессионала (класс рекомендаций I, уровень доказательности B-R), регулярный самоконтроль относительно потребляемой еды, физической активности и собственно веса. Снижение потребления калорий более чем на 500 ккал/день от общего количества и физическая активность более 150 мин/нед достаточно эффективны для инициальной терапии.

Наибольшие различия представленных рекомендаций касаются ограничений транс-жиров – от полного их исключения в Американских рекомендациях до менее 1 % в рационе питания согласно Российским и Европейским рекомендациям.

Пункт Е. Физические упражнения

Упражнения и физическая активность являются крайне важными факторами образа жизни, влияющими на риск ССЗ. Именно поэтому важно уделять внимание данному вопросу при общении с пациентом, чтобы оптимизировать его физическую активность (класс рекомендаций I, уровень доказательности B-R). Врачу следует убедить пациента в необходимости физической активности в течение как минимум 150 мин/нед умеренной или 75 мин/нед усиленной активности (класс рекомендаций I, уровень доказательности B-NR). Для пациентов, у которых достижение данных целевых значений затруднено, следует вводить в образ жизни нагрузку любой длительности и интенсивности, чтобы достичь небольшого уменьшения факторов риска ССЗ (класс рекомендаций II, уровень доказательности B-NR). Новые рекомендации подчеркивают, что в дополнение к ежедневной физической нагрузке необходимо избегать сидячего образа жизни в оставшуюся часть дня (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C-LD). Данная рекомендация особенно актуальна для пациентов, которые неспособны достичь целевых показателей времени по физической нагрузке средней или усиленной интенсивности.

Согласно Российским и Европейским рекомендациям физическая активность также рекомендуется здоровым мужчинам и женщинам всех возрастов в количестве не менее 150 мин/нед (умеренная нагрузка) или не менее 75 мин/нед (интенсивная нагрузка), что, в отличие от Американских рекомендаций, соответствует классу рекомендаций I, уровню доказательности A.

Экономические и социальные факторы

Социальные и экономические различия являются важными факторами, определяющими ССР, поэтому игнорирование данных различий заранее уменьшает эффективность рекомендаций по первичной профилактике. В существующих рекомендациях по ССЗ содержится крайне мало информации относительно социально-экономических факторов, поэтому специалистам следует самостоятельно исследовать барьеры, стоящие на пути к соблюдению рекомендаций, и назначать терапию, отталкиваясь от условий, в которых находится конкретный пациент (класс рекомендаций I, уровень доказательности B-NR). Специалисты американской государственной программы медицинской помощи нуждающимся (Medicare/Medicaid) разрабо-

тали шкалу для определения влияния тех или иных социально-экономических факторов на здоровье пациента, а именно: нестабильность жилищных условий, дефицит питания, неспособность к передвижению, нестабильные бытовые условия и собственная опасность в нынешних условиях [41]. Финансовая нестабильность, нестабильность жилищных условий, страх за собственную жизнь являются важными факторами сердечно-сосудистого неблагополучия и также должны приниматься во внимание.

Пациентам с низкой медицинской осведомленностью о вопросах здоровья или коморбидным пациентам с психическими отклонениями следует уделять больше внимания для обсуждения вопросов первичной профилактики. Оценка психосоциальных факторов риска с помощью клинического опроса или стандартизованных опросников также рекомендована российскими и европейскими специалистами с целью выявления возможных барьеров на пути к изменению образа жизни или соблюдению назначений у пациентов с высоким риском ССЗ или с установленным ССЗ, что, в отличие от Американских рекомендаций, соответствует классу рекомендаций IIa, уровню доказательности B.

Заключение

Рекомендации ACC/ANA (2019), направленные на эффективную первичную профилактику ССЗ, затрагивают все модифицируемые ФР, коррекция которых может значительно отсрочить развитие ССЗ. На основе данных рекомендаций позже были разработаны рекомендации “ABCDE”, в которых были кратко, простыми словами изложены основные пункты Американских рекомендаций по первичной профилактике ССЗ, что позволяет повысить уровень понимания и облегчить соблюдение рекомендаций. Именно поэтому рекомендации “ABCDE” могут использоваться как врачом, так и пациентом для более точной оценки риска развития ССЗ и воздействия на модифицируемые ФР. Следует отметить, что при выполнении некоторых пунктов рекомендаций возникают такие сложности, как никотиновая зависимость (которая значительно усложняет и удлинняет процесс отказа от курения), отсутствие желания изменить рацион питания, отсутствие времени для выполнения физических упражнений, особенно у лиц трудоспособного возраста, неосведомленность о влиянии факторов риска на развитие ССЗ. Для нашей страны характерны схожие причины невыполнения рекомендаций, однако в последнее время появилось много социальных программ, направленных на улучшение здоровья населения.

Рекомендации “ABCDE”, несомненно, полезны и для врача, и для пациента, однако остаются нерешенными такие проблемы, как проработка шкал для оценки риска у пациентов, находящихся в трудных экономических или социальных условиях, а также от-

сутствие во многих регионах страны оборудования для оценки по шкале САС. Данные рекомендации способны упростить работу врача-терапевта, поскольку в них содержится основная информация, позволяющая не только оценить имеющиеся ФР пациента, но и эффективно их корректировать.

References / Литература

1. Kontsevaia A.V., Drapkina O.M. Economics of the prevention of chronic non-communicable diseases. Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. Profylakticheskaya Meditsina. 2018;21(2):4-10 (In Russ.) [Концевая А.В., Драпкина О.М. Экономика профилактики неинфекционных заболеваний. Профилактическая Медицина. 2018;21(2):4-10]. DOI: 10.17116/profmed20182124-10.
2. Katharina L., von Schacky C., McKenzie A.L., et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. Eur J Prev Cardiol. 2020 Mar;27(4):394-406. DOI: 10.1177/2047487319869400.
3. Drapkina O.M., Drozdova L.Yu., Kalinina A.M., et al. Organization of preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population. Guidelines for the practical implementation of the order of the Ministry of Health of Russia dated March 13, 2019 N 124n "On approval of the procedure for conducting preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population". Moscow: NMITSPPM; 2019 (In Russ.) [Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Калинина А.М., и др. Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации по практической реализации приказа Минздрава России от 13 марта 2019 г. N 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». М.: НМИЦПМ; 2019].
4. Kalinina A.M., Kushunina D.V., Gorniy B.E. The tasks of improving the quality of medical examination of the adult population as an important tool to prevent cardiovascular diseases in primary health care. Preventive Medicine. 2018;21(5):227 (In Russ.) [Калинина А.М., Кушунина Д.В., Горный Б.Э. Повышение качества диспансеризации взрослого населения как важный инструмент профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения. Профилактическая Медицина. 2018;21(5):22-7]. DOI: 10.17116/profmed20182105122.
5. Kalinina A.M., Kushunina D.V., Gorniy B.E., et al. The potential of cardiovascular diseases' prevention according to the results of dispensary examinations of the adult population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(4):69-76 (In Russ.) [Калинина А.М., Кушунина Д.В., Горный Б.Э., и др. Потенциал профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по результатам диспансеризации взрослого населения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2019;18(4):69-76. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-4-69-76.
6. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 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.
7. Urazalina S.J., Semenova A.E., Sergienko I.V., et al. Subclinical atherosclerosis as cardiovascular events risk factor. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(3):82-6 (In Russ.) [Уразалина С.Ж., Семенова А.Е., Сергиенко И.В., и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2012;11(3):82-6].
8. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 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.
9. Berger J.S., Jordan C.O., Lloyd-Jones D., Blumenthal R.S. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients J Am Coll Cardiol. 2010;55(12):1169-77. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.066.
10. Kalinina A.M. Multifactor primary prevention of ischemic heart disease in middle-aged men and its efficiency (10-year follow-up). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(1):6-17 (In Russ.) [Калинина А.М. Первичная многофакторная профилактика ишемической болезни сердца среди мужчин среднего возраста и ее эффективность (10-летнее наблюдение). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(1):6-17]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-1-6-17.
11. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;140(11):e596-e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678.
12. Passport of the priority project "Formation of a healthy lifestyle" [cited by Jan 12, 2019]. Available from: <http://base.garant.ru/71748614/> (In Russ.) [Паспорт приоритетного проекта «Формирование здорового образа жизни» [цитировано 12.01.2019]. Доступно на: <http://base.garant.ru/71748614/>].
13. Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Deev A.D., et al. Integral assessment of adherence to a healthy lifestyle as a way to monitor the effectiveness of preventive measures. Preventive Medicine. 2018;21(4):65-72. (In Russ.) [Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д., и др. Интегральная оценка приверженности здоровому образу жизни как способ мониторинга эффективности профилактических мер. Профилактическая Медицина. 2018;21(4):65-72]. DOI: 10.17116/profmed201821465.

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.

14. Shalnova S.A., Kapustina A.V., Deev A.D., Balanova Yu.A. Factors Associated with Cause-Specific Death in Russia. Data from Longitudinal Prospective Study 1977-2001. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(1):4-16 (In Russ.) [Шальнова С.А., Капустина А.В., Деев А.Д., Баланова Ю.А. Факторы, ассоциированные с основными причинами смерти в России. Данные многолетнего проспективного исследования 1977-2001 гг. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(1):4-16]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-4-16.
15. Dolgalev I.V., Brazovskaya N.G., Ivanova A.Y., et al. Influence of arterial hypertension, smoking, and their combination on mortality (according to the results of a 27-year cohort prospective study of the unorganized population of Tomsk). Russian Journal of Cardiology. 2019;(1):32-7 (In Russ.) [Долгалева И.В., Бразовская Н.Г., Иванова А.Ю., и др. Влияние артериальной гипертензии, курения и их сочетания на смертность (по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования неорганизованной популяции г. Томска). Российский Кардиологический Журнал. 2019;24(1):32-7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-32-37.
16. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;74(10):e177-e232. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.010.
17. Boytsov S.A., Pogossova N.V. Cardiovascular Prevention 2017. National Recommendations Russ J Cardiol. 2018;23(6):7-122 (In Russ.) [Бойцов С.А., Погосова Н.В. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Национальные рекомендации. Российский Кардиологический Журнал. 2018;23(6):7-122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
18. Piepoli M., Hoes A., Agewall S., et al. 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;37:235-81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
19. Damen J.A., Pajouheshnia R., Heus P., et al. Performance of the Framingham risk models and pooled cohort equations for predicting 10-year risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Medicine. 2019;17(1):109. DOI: 10.1186/s12916-019-1340-7.
20. Lewis J., Bethishou L., Tsu L.V. Aspirin Use for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Older Patients: A Review of Clinical Guidelines and Updated Evidence. Sr Care Pharm. 2019;34(9):580-94. DOI: 10.4140/TCp.n.2019.580.
21. De Berardis G., Sacco M., Strippoli G.F., et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009;339:b4531. DOI: 10.1136/bmj.b4531.
22. 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.
23. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
24. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
25. Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study J. Profylakticheskaya Meditsina. 2013;6:5-34 (In Russ.) [Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая Медицина. 2013;6:25-34].
26. Wang T.W., Asman K., Gentzke A.S., et al. Tobacco product use among adults—United States, 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(44):1225-32. DOI: 10.15585/mmwr.mm6744a2.
27. Filippov E.V., Yakushin S.S., Petrov V.S. Dyslipidemia and its relationship with chronic non-communicable diseases (according to the MERIDIAN-RO study). Clinician. 2016;10(3):32-40 (In Russ.) [Филиппов Е.В., Якушин С.С., Петров В.С. Дислипидемии и их ассоциации с хроническими неинфекционными заболеваниями (исследование МЕРИДИАН-РО). Клиницист. 2016;10(3):32-40].
28. Dolgalev I.V., Brazovskaya N.G., Ivanova A.Y., et al. Influence of arterial hypertension, smoking, and their combination on mortality (according to the results of a 27-year cohort prospective study of the unorganized population of Tomsk). Russian Journal of Cardiology. 2019;(1):32-7 (In Russ.) [Долгалева И.В., Бразовская Н.Г., Иванова А.Ю., и др. Влияние артериальной гипертензии, курения и их сочетания на смертность (по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования неорганизованной популяции г. Томска). Российский Кардиологический Журнал. 2019;(1):32-7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-32-37.

29. Bhatnagar A. Cardiovascular Perspective of the Promises and Perils of E-Cigarettes. *Circ Res.* 2016;118(12):1872-5. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308723.
30. Lippi G., Favaloro E.J., Meschi T., et al. E-cigarettes and cardiovascular risk: beyond science and mysticism. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40:60-5. DOI:10.1055/s-0033-1363468.
31. Moheimani R.S., Bhetraratana M., Yin F., et al. Increased cardiac sympathetic activity and oxidative stress in habitual electronic cigarette users: implications for cardiovascular risk. *JAMA Cardiol.* 2017;2:278-84. DOI:10.1001/jamacardio.2016.5303.
32. Gambaryan M.G. The whole truth of electronic cigarettes: the Russian reality. Part I. Electronic cigarettes a threat to people and Tobacco control policy in Russia. Urgency for legal regulation. *Preventive Medicine.* 2019;22(5):7-15 (In Russ.) [Гамбарян М.Г. Вся правда об электронных сигаретах: российская реальность. Часть I. Электронные сигареты — угроза для людей и антитабачной политики в России. Актуальность правового регулирования. Профилактическая Медицина. 2019;22(5):7-15]. DOI:10.17116/profmed2019220517.
33. Boytsov S.A. Prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular prevention quality in primary healthcare in Russia and European countries: EURICA Study results. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012;11(1):11-6 (In Russ.) [Бойцов С.А. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в Европейских странах (по результатам исследования EURICA). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2012;11(1):11-6].
34. Erina A.M., Rotar O.P., Orlov A.V., et al. Prehypertension and cardiometabolic risk factors (data of the ESSE-RF study) Arterial Hypertension. 2017;23(3):243-52 (In Russ.) [Ерина А.М., Ротарь О.П., Орлов А.В., и др. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). Артериальная Гипертензия. 2017;23(3):243-52]. DOI:10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252.
35. Krivosheina K.E., Tsygankova D.P., Barbarash O.L. Physical inactivity as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Systemic Hypertension.* 2018;15(3):14-20 (In Russ.) [Кривошапина К.Е., Цыганкова Д.П., Бардараш О.Л. Низкая физическая активность как фактор сердечно-сосудистой и общей смертности. Системная Гипертензия. 2018;15(3):14-20]. DOI:10.26442/2075-082X_2018.3.14-20.
36. Løllgen H., Böckenhoff A., Knapp G. Physical Activity and All-cause Mortality: An Updated Meta-analysis with Different Intensity Categories. *International Journal of Sports Medicine.* 2009;30(03):213-24. DOI:10.1055/s-0028-1128150.
37. Vyalova M.O., Shvarts Yu.G. Arterial hypertension and cardiovascular risk score in people in their middle and late adulthood during sports and physical training. *Kardiologiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye.* 2019;7(2):36-44 (In Russ.) [Вялова М.О., Шварц Ю.Г. Артериальная гипертензия и показатели кардиоваскулярного риска у лиц среднего и пожилого возраста, занимающихся спортом. Кардиология: Новости, Мнения, Обучение. 2019;7(2):36-44]. DOI:10.24411/2309-1908-2019-12004].
38. Goginava S.E., Rumba O.G. Combination of the loads of aerobic and anaerobic characters during the physical culture classes in higher education. *Scientific-theoretical journal Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta.* 2013;7(101):38-43 (In Russ.) [Гогинава С.Е., Румба О.Г. Сочетание нагрузок аэробного и анаэробного характеров на занятиях по физической культуре в ВУЗе. Ученые Записки Университета Имени П.Ф. Лесгафта. 2013;7(101):38-43]. DOI:10.5930/issn.1994-4683.2013.07.101.p38-43.
39. Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Sharafetdinov A.S., Zhigareva A.V. The role and place of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in multifactorial management of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinologiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye.* 2019;8(1):8-16 (In Russ.) [Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Шарафетдинов А.С., Жигарева А.В. Роль и место ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 в многофакторном влиянии на сахарный диабет 2 типа. Эндокринология: Новости, Мнения, Обучение. 2019;8(1):8-16]. DOI:10.24411/2304-9529-2019-11001.
40. Meier J.J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology.* 2012;8(12):728-42. DOI:10.1038/nrendo.2012.140.
41. Billioux A., Verlander K., Anthony S., Alley D. Standardized Screening for Health-Related Social Needs in Clinical Settings: The Accountable Health Communities Screening Tool. *NAM Perspectives. Discussion Paper.* Washington, DC: National Academy of Medicine; 2017. DOI:10.31478/201705b.

About the Authors:

Vera N. Larina – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Outpatient Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University

David S. Mkrtychev – Student, Pirogov Russian National Research Medical University

Veronika A. Kuznetsova – Student, Pirogov Russian National Research Medical University

Andrey A. Tyazhelnikov – MD, Chief Medical Officer, Moscow Consultative and Diagnostic Polyclinic №121

Сведения об Авторах:

Ларина Вера Николаевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Мкртычев Давид Самвелович – студент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Кузнецова Вероника Андреевна – студент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Тяжельников Андрей Александрович – главный врач, КДП №121

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия: время анти-«липотензивной» терапии?

Жанна Давидовна Кобалава, Елизавета Васильевна Кохан*

Российский университет дружбы народов. Россия 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Несмотря на широкую осведомленность о неблагоприятном значении артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии в увеличении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, распространенность этих факторов риска по-прежнему остается высокой, а успешность их контроля сложно считать удовлетворительной. В последних европейских рекомендациях по АГ усилились позиции комбинированной терапии, основным преимуществом которой является повышение приверженности к лечению. Целью настоящего обзора стало обсуждение предпосылок и возможности использования фиксированных комбинированных лекарственных средств, содержащих антигипертензивные препараты и статин в терапии пациентов с АГ и дислипидемией. Обозначены теоретические концепции, обосновывающие возможность использования подобной терапии. Приведены данные рандомизированных клинических исследований, изучавших эффективность сочетанного приема антигипертензивных и липидснижающих препаратов. На примере фиксированной комбинации индапамида, периндоприла и розувастатина обсуждаются требования, предъявляемые к фиксированным комбинациям лекарственных средств, а также клинические сценарии, когда их использование считается обоснованным.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, дислипидемия, полипилл.

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Кохан Е.В. Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия: время анти-«липотензивной» терапии? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):842-851. DOI:10.20996/1819-6446-2020-09-01

Hypertension and Hypercholesterolemia: is it Time for Anti-«Lipitensive» Therapy?

Zhanna D. Kobalava, Elizaveta V. Kokhan*

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Despite the widespread awareness that hypertension and dyslipidemia are risk factors of prime importance for cardiovascular disease, the prevalence of these risk factors is still high, and the success of their control can hardly be considered satisfactory. The latest European guidelines for the management of hypertension strengthened the position of fixed-dose combinations, the main advantage of which is increased adherence to treatment. The purpose of this review was to discuss the background and the possibility of using fixed-dose combinations containing antihypertensive drugs and a statin in the treatment of patients with hypertension and dyslipidemia. We outlined the theoretical concepts that substantiate the possibility of using such therapy and discussed the results of randomized clinical trials investigating the efficacy of combined administration of antihypertensive and lipid-lowering drugs. Illustrated by single pill combination of indapamide, perindopril and rosuvastatin, the requirements for fixed drug combinations are discussed, as well as clinical scenarios when their use is considered justified.

Keywords: hypertension, hypercholesterolemia, dyslipidemia, polypill.

For citation: Kobalava Z.D., Kokhan E.V. Hypertension and Hypercholesterolemia: is it Time for Anti-«Lipitensive» Therapy? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):842-851. DOI:10.20996/1819-6446-2020-09-01

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kokhhan@gmail.com

Введение

Очевидно, что артериальная гипертензия (АГ) и гиперхолестеринемия являются одними из наиболее важных модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, в опубликованных еще в 2004 г. данных исследования INTERHEART АГ и увеличение концентрации холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) объясняли, соответственно, 18 и 49% атрибутивного (добавочного) риска развития инфаркта миокарда (ИМ) [1]. В исследовании INTERSTROKE (2016 г.) аналогичные значения атрибутивного риска инсульта, обусловленные АГ и гиперхолестеринемией, составили уже 48 и 27% [2].

Однако, несмотря на давно определенную ведущую роль АГ и гиперхолестеринемии в развитии ССЗ, распространенность этих факторов риска по-прежнему остается высокой, а успешность их контроля вряд ли можно считать удовлетворительной. Так, в соответствии с данными выполненного в нашей стране эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (n=18305), в популяции 25-64 лет у трети регистрируется повышенное артериальное давление (АД), а более чем у половины – увеличение уровня общего ХС. При этом регулярную антигипертензивную терапию принимает только 51% пациентов с АГ, а эффективно лечится лишь половина из них [3].

В большинстве действующих рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и АГ наметилась тенденция как к снижению целевых уровней ХС ЛПНП [4,5], так и АД [6,7], что, безусловно,

Received/Поступила: 26.08.2020

Accepted/Принята в печать: 01.09.2020

увеличивает количество пациентов с неадекватным контролем данных факторов риска. Представляется, что резервы существующей терапии АГ и дислипидемии далеко не исчерпаны, а одним из методов ее улучшения, что обозначено в действующих рекомендациях, должно быть увеличение приверженности, достигаемое, в том числе, и с помощью использования фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. В данном обзоре обсуждаются возможные преимущества одновременной коррекции повышенного АД и гиперхолестеринемии как с точки зрения теоретических концепций, так и доказательных данных, а также целесообразность подхода, основанного на использовании фиксированных комбинаций лекарственных препаратов, в данной клинической ситуации.

Теоретические предпосылки к одновременной коррекции повышенного артериального давления и гиперхолестеринемии

В соответствии с данными Фрамингемского исследования 78% мужчин и 82% женщин с АГ имеют хотя бы один дополнительный фактор риска развития ССЗ [8]. В.М. Eagan и соавт., проанализировав 3 отчета программы NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) за период с 1988 г. по 2010 г. (1988-1994 гг.; 1999-2004 гг.; 2005-2010 гг.), продемонстрировали, что 60,7-64,3% пациентов с АГ имеют гиперхолестеринемии [9]. По данным разных авторов распространенность сочетания АГ и гиперхолестеринемии в общей популяции колеблется в пределах 15-31%, оказывается несколько выше у женщин, закономерно увеличивается с возрастом и при наличии других факторов риска ССЗ [10-12].

В 1988 г. В. Williams и соавт., обнаружив высокую частоту встречаемости АГ и гиперхолестеринемии у братьев и сестер, и предполагая существование генетических предпосылок для их развития, предложили называть такое сочетание дислипидемической АГ [13]. Сегодня для обозначения сочетания АГ и дислипидемии в некоторых публикациях используется термин липитензия (lipitension=dyslipidemia+hypertension), подчеркивающий высокую частоту встречаемости такой комбинации, некоторое единство патофизиологических механизмов и неблагоприятное прогностическое значение [14].

Многочисленные наблюдательные исследования демонстрируют, что большие значения АД сопряжены с более высоким уровнем концентрации атерогенных липопротеинов [15-17]. Одним из объяснений подобных ассоциаций может быть некоторое единство исходных факторов, предрасполагающих к развитию АГ и нарушению липидного обмена, таких как метаболический синдром, ожирение и старение. Вместе с тем

в ряде проспективных работ была продемонстрирована и возможность существования причинно-следственной связи между повышенным уровнем общего ХС, некоторых атерогенных липопротеинов и последующим развитием АГ [18-22]. Например, в исследовании Т. Otsuka и соавт., включившем более 14 тыс здоровых мужчин (средний возраст 38 ± 9 лет), медиана наблюдения за которыми составляла 4 года, даже после поправки на другие факторы (возраст, индекс массы тела, уровень АД на старте исследования, прием алкоголя, курение, уровень физической активности, наличие АГ у родителей и наличие нарушений углеводного обмена) увеличение уровня общего $ХС > 5,7$ ммоль/л значимо повышало риск развития АГ за время наблюдения (отношение рисков [ОР] 1,28; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,06-1,56; $p < 0,001$). Аналогичное увеличение риска развития АГ было продемонстрировано и для верхних квинтилей ХС ЛПНП (ОР 1,27; 95%ДИ 1,05-1,53; $p = 0,022$), а также ХС не липопротеинов высокой плотности (ОР 1,33; 95%ДИ 1,09-1,63; $p = 0,018$) [22]. Основными патофизиологическими механизмами, объясняющими подобную связь, помимо единства обозначенных выше предрасполагающих факторов, может быть эндотелиальная дисфункция, обусловленная повышенным содержанием атерогенных липопротеинов [23], которая приводит к недостаточной продукции оксида азота и нарушению барорецепторного контроля АД [24]. Кроме того, известно, что наличие дислипидемии ассоциировано с увеличением ригидности крупных эластических артерий [25], а также секрецией вазоконстрикторных молекул [26].

Таким образом, можно заключить, что между АГ и гиперхолестеринемией прослеживается четкая связь, обусловленная не только высокой частотой встречаемости сочетания этих состояний, но и возможными патогенетическими механизмами повышения АД при увеличении уровня атерогенных липопротеинов. В то же время в терапии АГ и гиперхолестеринемии несколько большее значение имеет хорошо известное атерогенное влияние этих факторов, проявляющееся увеличением риска ССЗ и смерти. При этом есть основания полагать, что увеличение риска развития ССЗ при сочетании нескольких факторов превосходит сумму рисков, обусловленных каждым из этих факторов по отдельности.

Так, J.D. Neaton и соавт., проанализировав данные о более чем 300 тыс участниках исследования MRFIT, оценили ассоциации между уровнем ХС, систолическим АД, курением и риском смерти, связанной с ишемической болезнью сердца (ИБС). Одинаково сильная связь между увеличением систолического АД и неблагоприятным исходом прослеживалась при всех уровнях ХС, при этом в том случае, когда факторы риска

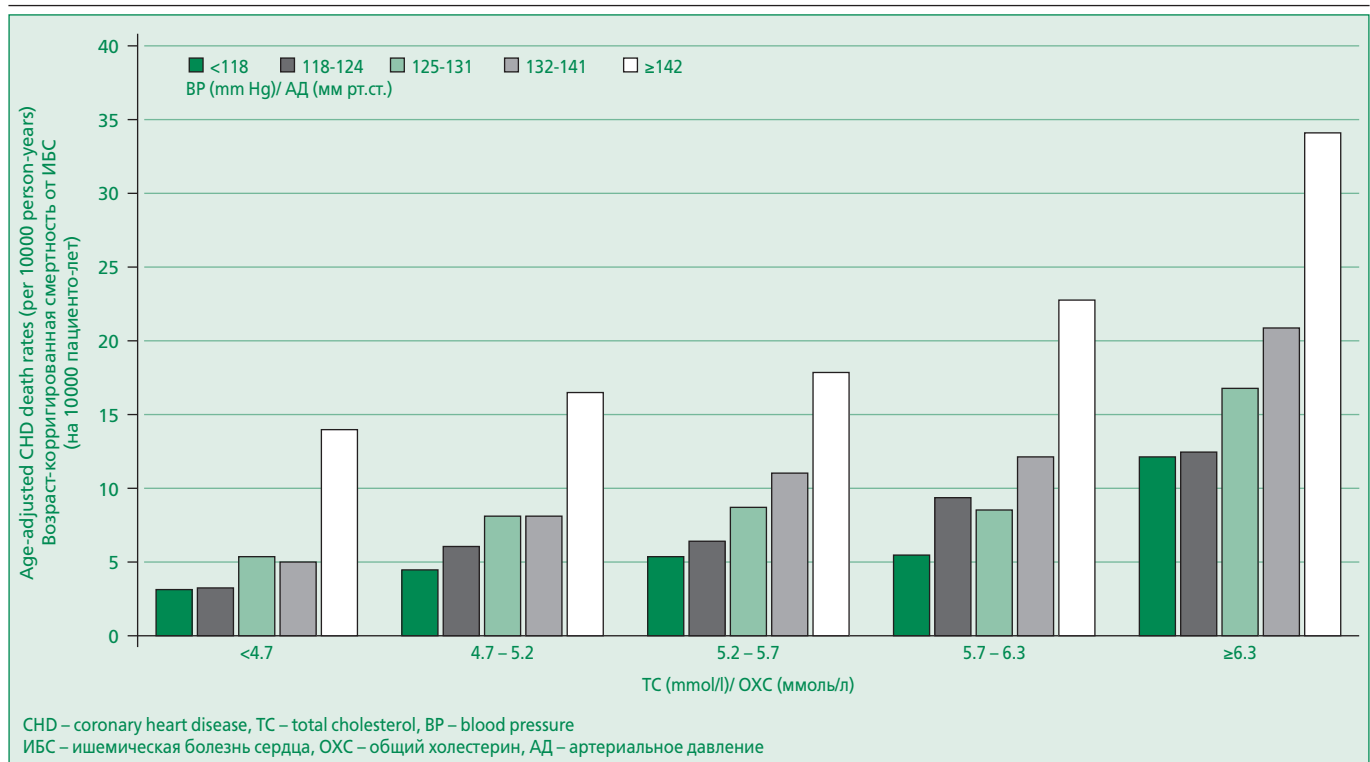


Figure 1. Age-adjusted CHD mortality per 10,000 person-years as a function of total cholesterol and systolic blood pressure in nonsmoking MRFIT study participants [adapted from 27].

Рисунок 1. Скорректированная по возрасту смертность от ИБС на 10000 пациенто-лет в зависимости от уровня общего холестерина и систолического АД у некурящих участников исследования MRFIT [адаптировано из 27].

анализировались совместно, у пациентов, уровень АД и ХС которых находился в наивысшем квинтиле, риск развития смерти от ИБС был в 11 раз больше по сравнению с участниками, определенными в группу наименьшего квинтиля по АД и ХС (рис. 1) [27]. Аналогичным образом D. Liao и соавт. проанализировав данные о более чем 15 тыс пациентах без ССЗ, но с их факторами риска (участники исследования ARIC) установили, что частота развития ИБС у пациентов без АГ и с нормальным ХС ЛПНП составляет 23 (95%ДИ 19-29) случая на 10000 пациенто-лет, у пациентов только с АГ – 39 (95%ДИ 30-50) случаев на 10000 пациенто-лет, у пациентов только с повышенным ХС ЛПНП – 35 (95%ДИ 30-42) случаев на 10000 пациенто-лет и 74 (63-87) случая на 10000 пациенто-лет – у пациентов с сочетанием двух факторов риска. Таким образом, превышение риска, обусловленное сочетанием АГ и повышенного ХС ЛПНП, составило 51 случай на 10000 пациенто-лет, при этом значение этого показателя на основании частоты событий, ассоциированных с каждым из факторов по отдельности, составляет 28 случаев на 10000 пациенто-лет, что позволяет рассчитать «избыточный» риск, обусловленный совместным воздействием АГ и увеличением ХС ЛПНП: $51 - 28 = 23$ (на 10000 пациенто-лет), составляющий 30% от реальной частоты развития ИБС у пациентов с сочета-

нием двух факторов риска в данном исследовании [28]. Представляется, что о таком взаимодополняющем в отношении риска развития неблагоприятных событий значении АГ и дислипидемии, обусловленном, по-видимому, синергичными патофизиологическими механизмами, в конечном счете, приводящими к развитию атеросклероза, следует помнить не только при стратификации риска, но и при решении вопроса о назначении терапии пациентам с АГ и гиперхолестеринемией, что отмечено в действующих рекомендациях [6]. При этом логично предположить, что коррекция этих факторов ввиду самостоятельного неблагоприятного значения каждого из них в подавляющем большинстве случаев должна осуществляться одновременно, что позволит максимально возможно снизить остаточный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у таких пациентов.

Кроме этого, необходимо отметить, что, в соответствии с данными исследований последних лет, воздействие повышенного уровня ХС ЛПНП и АД даже в относительно молодом возрасте существенно увеличивает риск развития ССЗ [29-31]. Так, в исследовании Y. Zhang и соавт., объединившем данные о более чем 36 тыс пациентов из 6 крупных когортных исследований (ARIC, CARDIA, FHS-O, HealthABC, MESA, CHS), уровни ХС ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л в возрасте 18-39 лет

ассоциировались с увеличением риска развития ИБС на 64% (ОР 1,64; 95%ДИ 1,27-2,11) по сравнению с более низкими значениями, а систолическое АД ≥ 130 мм рт.ст. в этом же возрасте – с увеличением риска развития сердечной недостаточности на 37% (ОР 1,37; 95%ДИ 1,17-1,71) по сравнению с АД < 120 мм рт.ст. [31]. Следует подчеркнуть, что полученные ассоциации не зависели от значений ХС ЛПНП и АД в более поздний период жизни, в связи с чем закономерно возникает вопрос о необходимости коррекции этих факторов риска в молодом возрасте. Действующие алгоритмы определения риска ССЗ ориентированы на более старшую возрастную группу, поэтому подавляющее большинство пациентов молодого возраста даже в случае наличия и обнаружения у них факторов риска развития ССЗ вряд ли будут получать терапию [6,7]. При этом наблюдательные исследования все же свидетельствуют о целесообразности коррекции повышенного АД и гиперхолестеринемии и в молодом возрасте [29-31]. Ожидается, что несколько приблизиться к ответу на данный вопрос позволит рандомизированное исследование ECAD, в котором у молодых пациентов со значениями ХС ЛПНП $> 1,8$ ммоль/л и хотя бы 1 дополнительным фактором риска ССЗ, однако не соответствующим действующим критериям назначения липидснижающей терапии, будет проверена гипотеза об эффективности раннего старта терапии статинами в отношении снижения риска нефатального ИМ, реваскуляризации, нефатального инсульта и смерти от всех причин, за исключением онкологических заболеваний и травм [32].

Таким образом, представленные выше данные демонстрируют взаимосвязь АД и гиперхолестеринемии, усугубляющую влияние каждого из этих факторов в отдельности на риск развития ССЗ. Причем, подобное негативное влияние реализуется даже в молодом возрасте. Все это теоретически обосновывает необходимость сочетанной коррекции повышенного АД и дислипидемии, а также позволяет обсуждать целесообразность вмешательства у относительно молодых пациентов. В связи с этим далее будут представлены данные основных исследований, оценивших эффективность одновременного применения гипотензивных и липидснижающих препаратов.

Доказательная база сочетанного применения антигипертензивной и липидснижающей терапии

Прежде чем перейти к обсуждению исследований, оценивших сочетание приема антигипертензивной и гиполипидемической терапии в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, следует подчеркнуть, что в работах, проанализировавших эффекты статинов как в первичной [33-35], так и во

вторичной [36-39] профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, снижение относительного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий было сопоставимым вне зависимости от наличия у пациентов АД на момент старта исследования. Можно предположить, что такое одинаковое снижение относительного риска транслировалось в более выраженное уменьшение абсолютного риска неблагоприятных исходов у пациентов с АД из-за их исходного большего риска развития ССЗ и их осложнений.

Первым исследованием, оценившим эффекты статина в популяции пациентов с АД, получающих антигипертензивную терапию, стало ALLHAT-LLT [40] (часть широкомасштабного исследования ALLHAT [41]), выполнявшееся в период с 1994 г. по 2002 г. в США. Его участниками стали 10355 пациентов 55 лет и старше, имеющие АД, хотя бы один дополнительный фактор риска ИБС или ИБС, уровень ХС ЛПНП в диапазоне 3,1-4,9 ммоль/л для пациентов без ИБС и 2,6-3,3 ммоль/л – для больных с ИБС и уровень триглицеридов $\leq 3,9$ ммоль/л. Пациенты рандомизировались в группу приема 40 мг правастатина и стандартной терапии. По окончании наблюдения за участниками, средняя продолжительность которого составила 4,8 года, частота наступления первичной конечной точки – смерти от всех причин – значимо не отличалась между двумя группами (ОР 0,99; 95%ДИ 0,89-1,11; $p=0,88$). Отсутствовали различия и для вторичной комбинированной конечной точки, включившей нефатальный ИМ и смерть от ИБС (ОР 0,91; 95%ДИ 0,79-1,04; $p=0,16$). Причины подобной «неудачи» исследования ALLHAT-LLT до сих пор обсуждаются, а наиболее распространенными предположениями являются открытый характер исследования, низкая липидснижающая эффективность правастатина, а также некоторое снижение мощности, связанное с относительно небольшой межгрупповой разницей по изменению уровня ХС за время исследования, которая оказывалась более чем в два раза меньше по сравнению с ранее выполненными исследованиями применения статинов (9,6% против 18-20%). Предполагается, что причиной этому стало достаточно большое число кроссоверных пациентов в группе стандартной терапии: так, более четверти из них принимали статины к концу 5-го года исследования, что связано с укреплением в тот период позиций статинов в различных клинических рекомендациях [40].

Далее, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ASCOT [42], имевшем факторный дизайн 2×2 , одной из ветвей была оценка эффектов аторвастатина (ASCOT-LLA [43]). Участники ASCOT-LLA ($n=19\,342$), помимо обязательных критериев включения (АГ, 3 дополнительных фактора риска ССЗ: гипертрофия левого желу-

дочка, сахарный диабет 2-го типа, заболевание периферических артерий, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, мужской пол, возраст 55 лет и старше, курение, микроальбуминурия/протеинурия, отношение общего ХС к ХС липопротеинов высокой плотности ≥ 6 , семейный анамнез ранней ИБС), не должны были принимать липидснижающую терапию, а уровень их общего ХС не должен был превышать 6,5 ммоль/л. Пациенты рандомизировались в группы приема 10 мг аторвастатина и плацебо. Исследование было остановлено досрочно через 3,3 года наблюдения из-за выраженного снижения риска наступления первичной конечной точки, включившей нефатальный ИМ и смерть от ИБС, в группе аторвастатина по сравнению с плацебо (ОР 0,64; 95%ДИ 0,5-0,83; $p=0,0005$). Количество фатальных и нефатальных инсультов (ОР 0,73; 95%ДИ 0,56-0,96; $p=0,024$), всех сердечно-сосудистых событий (ОР 0,79; 95%ДИ 0,69-0,9; $p=0,0005$), а также всех коронарных событий (ОР 0,71; 95%ДИ 0,69-0,86; $p=0,0005$) также оказывалось меньше в группе аторвастатина. Результаты наблюдения за участниками исследования ASCOT, опубликованные в 2018 г., продемонстрировали, что пациенты из группы аторвастатина характеризовались меньшим числом смертей от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,85; 95%ДИ 0,72-0,99; $p=0,0395$), а также тенденциями к меньшей частоте ИБС (ОР 0,78; 95%ДИ 0,58-1,04; $p=0,0884$) и общей смертности (ОР 0,92; 95%ДИ 0,84-1,01; $p=0,0913$) даже через 16 лет наблюдения, что подтверждает положительные эффекты статинов у пациентов с АГ и высоким риском развития осложнений ССЗ и в очень отдаленном периоде [44].

И, наконец, еще одним исследованием, которое следовало бы обсудить в аспекте обозначенной проблемы, является многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование с факторным дизайном 2×2 HOPE-3 [45]. В отличие от предыдущих, для включения в это исследование не требовалось наличие АГ и определенного уровня ХС ЛПНП, а обязательными критериями были возраст ≥ 55 лет для мужчин и ≥ 65 лет для женщин, и наличие хотя бы одного дополнительного фактора риска ССЗ [увеличение отношения окружности талии к окружности бедер ($\geq 0,9$ и $\geq 0,85$ у мужчин и женщин, соответственно), низкая концентрация ХС липопротеинов высокой плотности (<1 и $<1,3$ ммоль/л у мужчин и женщин, соответственно), курение, нарушение углеводного обмена (повышение уровня глюкозы натощак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, компенсируемый только диетотерапией без применения сахароснижающих препаратов), семейный анамнез ранней ИБС и легкое нарушение функции почек (микроальбуминурия или расчетная скорость клубочковой

фильтрации <60 мл/мин/1,73м² или повышение уровня креатинина >124 мкмоль/л, если пациент не имел протеинурию или АД $>130/80$ мм рт.ст.). Также в исследование включались женщины ≥ 60 лет с хотя бы двумя из перечисленных выше факторов риска. Пациенты рандомизировались в группы приема фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов (гидрохлоротиазид 12,5 мг+кандесартан 16 мг) и плацебо, а также приема розувастатина (10 мг) и плацебо. В конце исследования, медиана продолжительности которого составила 5,6 лет, частота наступления первичной конечной точки, включившей смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, оказалась статистически меньше в группе сочетанного приема гипотензивной и липидснижающей терапии по сравнению с двойным плацебо (3,6% против 5%; ОР 0,71; 95%ДИ 0,56-0,9; $p=0,005$). При этом есть основания полагать, что такое снижение риска оказывалось наибольшим у пациентов с исходно повышенным уровнем АД. Так, в заранее запланированном анализе подгрупп снижение риска наступления первичной конечной точки у пациентов с уровнем систолического АД в пределах верхнего терциля $>143,5$ мм рт.ст. оказывалось, хотя и незначимо, но больше, чем таковое для больных, уровень АД которых соответствовал двум нижним терцилям (ОР 0,59; 95%ДИ 0,4-0,85 против ОР 0,82; 95%ДИ 0,59-1,12; p для взаимодействия $=0,19$). В отдельном анализе антигипертензивной ветви исследования было продемонстрировано, что прием комбинации гидрохлоротиазида и кандесартана не сопровождался снижением риска событий, включенных в первичную конечную точку (ОР 0,95; 95%ДИ 0,81-1,11; $p=0,51$) [46]. Вероятно, объяснением этому является относительно невысокий уровень среднего АД на момент старта исследования – 138.1/81.9 мм рт.ст. и невысокий кардиологический риск участников, так как при запланированном авторами вторичном анализе в подгруппе пациентов, уровень систолического АД которых соответствовал верхнему терцилю ($>143,5$ мм рт.ст.), снижение риска в группе активной терапии все же достигало статистической значимости (ОР 0,76; 95%ДИ 0,6-0,96). При этом в отдельном анализе липидснижающей ветви было продемонстрировано, что розувастатин оказывался эффективным вне зависимости от уровня АД и ХС ЛПНП на момент старта исследования [35]. Таким образом, результаты исследования HOPE-3 в целом продемонстрировали эффективность подхода, основанного на приеме комбинации антигипертензивной и липидснижающей терапии, а результаты его вторичных анализов позволяют предполагать, что если липидснижающая терапия приводила к снижению риска больших сердечно-сосудистых событий у всех пациентов, то ее сочетание с антигипер-

тензивной терапией обладало наибольшим эффектом у пациентов с повышенным уровнем АД вне зависимости от значений ХС ЛПНП.

Итак, подводя итог вышесказанному, широкомаштабные рандомизированные клинические исследования продемонстрировали целесообразность сочетанного приема липидснижающей и антигипертензивной терапии практически для всех больных АГ, имеющих высокий (исследование ASCOT-LLA) и средний риск развития осложнений ССЗ (исследование HOPE-3). Результаты приведенных исследований нашли отражение в действующих клинических рекомендациях по ведению больных с АГ, где подчеркивается, что липидснижающая терапия статинами принесет пользу большинству пациентов с АГ, а определение целесообразности их назначения и выбор целевых уровней ХС ЛПНП должны проводиться в соответствии с исходным расчетным риском больных АГ [6].

Концепция «полипилл» – снижение риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний одной таблеткой

Термин «полипилл» возник в англоязычной медицинской литературе практически 20 лет назад, когда эксперты Всемирной организации здравоохранения предположили, что комбинация в одной таблетке четырех препаратов, снижающих риск развития осложнений ССЗ (бета-адреноблокатор+ингибитор ангиотензинпревращающего фермента+статин+аспирин), окажется эффективной при вторичной профилактике ССЗ [47].

Далее, в 2003 г. N.J. Wald и M.R. Law опубликовали работу, в которой предположили, что прием одной таблетки, содержащей статин (аторвастатин 10 мг или симвастатин 40 мг), три антигипертензивных препарата (тиазидный диуретик, бета-адреноблокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) в дозе, равной половине от стандартной, 0,8 мг фолиевой кислоты и 75 мг аспирина, позволит снизить частоту развития ИБС на 88%, а инсульта – на 80% в случае ее приема всеми людьми в возрасте ≥ 55 лет [48]. Однако большинство специалистов все же усомнились в возможности и обоснованности такого подхода ввиду отсутствия рандомизированных клинических исследований, подтвердивших эффективность и безопасность подобной политаблетки, а также некоторой неубедительности приведенных расчетов (сомнения относительно аддитивности действия компонентов политаблетки, ожидаемый высокий уровень приверженности и др.). Кроме этого, на сегодняшний день не получено данных, свидетельствующих об эффективности фолиевой кислоты в первичной профилактике ССЗ [49], тогда как прием аспирина при, по видимому, все же нейтральном влиянии на риск

сердечно-сосудистых событий, сопровождается значимым увеличением риска кровотечений [50, 51]. Таким образом, по мнению большинства экспертов, концепция «полипилл» на популяционном уровне вряд ли окажется успешной, несмотря на продолжающиеся рандомизированные клинические исследования в данной области [49].

При этом очевидно, что главным преимуществом подобных политаблеток, с точки зрения пациента, является простота приема – вместо нескольких лекарственных препаратов пациенты принимают только 1 таблетку. Можно предположить, что одной из основных точек приложения таких политаблеток – комбинированных лекарственных препаратов с постоянными дозами (фиксированные комбинации) – может стать терапия АГ.

Так, в соответствии с данными многочисленных исследований, у подавляющего большинства пациентов с АГ для адекватного контроля АД, независимо от классов препаратов, используемых в терапии, требуется прием более чем одного гипотензивного средства [41, 52–55]. Кроме этого, выше уже упоминалось, что у многих из них следует обсуждать и назначение липидснижающей терапии (табл. 1). Таким образом, для успешного контроля риска пациентам с АГ нередко необходим прием как минимум трех лекарственных препаратов (двух – антигипертензивных и статина).

Известно, что одним из ведущих факторов, обуславливающих «разрыв» между возможным и реальным контролем риска, является недостаточная приверженность к предписанному режиму терапии [56]. В исследовании M. Tomaszewski и соавт., включившем пациентов с АГ, оценка приема антигипертензивных препаратов проводилась с использованием метода жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии мочи. Оказалось, что каждый четвертый пациент полностью (10%) или частично (15%) не соблюдал предписанный режим терапии, а медиана числа реально принимаемых антигипертензивных препаратов (2) оказывалась меньше числа выписанных (3) [57]. Кроме того, очевидно, что особенно остро вопрос приверженности должен обсуждаться для препаратов, не имеющих прямого видимого для пациента эффекта, в частности, для статинов. Так, в ретроспективном анализе Chapman и соавт., включившем пациентов с АГ и дислипидемией высокого риска, только один из трех пациентов продолжал прием антигипертензивной и гиполипидемической терапии через полгода от начала лечения, а при выполнении многофакторного регрессионного анализа предикторами приверженности были одновременный старт антигипертензивной и гиполипидемической терапии, наличие в анамнезе ИБС или застойной сердечной недостаточности или прием небольшого количества других

Table 1. Risk categories and target values for low density lipoprotein cholesterol in patients with hypertension
[adapted from 6]

Таблица 1. Категории риска и целевые значения ХС ЛПНП у пациентов с АГ [адаптировано из 6]

Категория риска	Целевые значения ХС ЛПНП
Очень высокий сердечно-сосудистый риск – рекомендована терапия статинами (Ib)	<1,8 ммоль/л или уменьшение $\geq 50\%$ от начального уровня, если ХС ЛПНП в диапазоне 1,8-3,5 ммоль/л <1,4 ммоль/л*
Высокий сердечно-сосудистый риск – рекомендована терапия статинами (Ib)	<2,6 ммоль/л или уменьшение $\geq 50\%$ от начального уровня, если ХС ЛПНП в диапазоне 2,6-5,2 ммоль/л <1,8 ммоль/л*
Умеренный сердечно-сосудистый риск – терапия статинами должна обсуждаться (IIa)	<3 ммоль/л <2,6 ммоль/л*
Низкий сердечно-сосудистый риск – терапия статинами должна обсуждаться (IIa)	<3 ммоль/л <3 ммоль/л*

*В соответствии с рекомендациями ESC/EAS по дислипидемиям, опубликованным в 2019 г. [4]
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, АГ – артериальная гипертензия

лекарственных средств [58]. Таким образом, можно предположить, что в случае обсуждения такой терапии с целью первичной профилактики в качестве ведущих факторов, определяющих высокую приверженность, должны обсуждаться одновременный старт антигипертензивной и липидснижающей терапии, и уменьшение числа принимаемых таблеток. В исследовании STITCH2 главным фактором, препятствующим достижению целевых значений АД, было неназначение более чем одного антигипертензивного препарата, а фактором, препятствующим адекватному контролю ХС ЛПНП – неинициация липидснижающей терапии [59]. При этом известно, что доказанным преимуществом фиксированных комбинаций лекарственных средств является улучшение приверженности пациентов к лечению. Так, в мета-анализе S. Bangalore и соавт. было продемонстрировано, что использование фиксированных комбинаций позволяет на 26% уменьшить риск неприверженности к предписанному режиму терапии по сравнению с использованием свободных комбинаций лекарственных препаратов (объединенное ОР 0,74; 95%ДИ 0,69-0,8; $p < 0,001$) [56].

Таким образом, все вышесказанное позволяет предполагать, что для пациентов, страдающих АГ и нуждающихся в приеме гипотензивной терапии, одним из методов улучшения контроля АД и достижения целевых значений ХС ЛПНП может быть использование фиксированных комбинаций лекарственных средств, содержащих два антигипертензивных препарата и статин. При этом, учитывая достаточно жесткие целевые уровни ХС ЛПНП, обозначенные в действующих рекомендациях по дислипидемии [4], следует подчеркнуть, что любое уменьшение ХС ЛПНП, как и снижение АД, реализуется в снижение риска наступления нежелательных исходов. По данным широкомасштабных анализов [60, 61], снижение уровня ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л приводит к уменьшению относительного глобального сердечно-сосудистого

риска на 20-25%, тогда как снижение АД на каждые 10 мм рт.ст. (до уровня <130 мм рт.ст.) уменьшает относительный риск больших сердечно-сосудистых событий на 17-28% [62]. Таким образом, можно предполагать, что даже в случае недостижения обозначенных целевых значений, синергизм антигипертензивной и липидснижающей терапии будет способствовать выраженному уменьшению риска нежелательных событий. Одной из таких комбинаций, сочетающей антигипертензивную и липидснижающую терапию, является препарат Роксатенз-инда® (компания KRKA, Словения), содержащий в одной таблетке индапамид, периндоприл и розувастатин.

Учитывая нарастающий интерес к фиксированным комбинациям лекарственных средств, Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА) [63] и Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) [64] в 2017-2018 гг. опубликовали рекомендации по разработке фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. Несколько подробнее остановимся на основных из них на примере препарата Роксатенз-инда®.

Так, обсуждается [63,64], что создаваемая фиксированная комбинация должна быть рациональной как с фармакологической, так и с клинической точек зрения. Здесь стоит отметить, что в соответствии с действующими Европейскими рекомендациями по ведению больных с АГ для большинства пациентов (за исключением пациентов низкого риска с систолическим АД <150 мм рт.ст., пожилых (≥ 80 лет) и хрупких пациентов) в качестве стартовой терапии рекомендуется использование комбинации из двух препаратов, причем, их выбор достаточно ограничен, а предпочтительным является сочетание блокатора ренин ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента/блокатора рецепторов ангиотензина II) с диуретиком или блокатором кальциевых каналов. Терапия статинами, как упоминалась

ранее, с учетом риска и исходного уровня ХС ЛПНП, рекомендована большей части больных АГ [6]. Именно такое сочетание (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента+диуретик+статины) реализовано в препарате Роксатенз-инда®. Следует отметить, что этот препарат является первым и пока единственным в России и Европе, сочетающим ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, тиазидный диуретик и статины.

Кроме этого, еще одним основополагающим принципом создания фиксированных комбинаций лекарственных средств является наличие достаточной доказательной базы [63,64]. Причем, очевидно, что провести крупное рандомизированное исследование с оценкой влияния комбинации на жесткие конечные точки вряд ли представляется возможным, в связи с чем важной является демонстрация доказанной эффективности каждого из компонентов комбинации. Здесь стоит отметить, что для всех компонентов препарата Роксатенз-инда® были выполнены крупные рандомизированные проспективные исследования, продемонстрировавшие их эффективность и безопасность (табл. 2). Кроме этого, эффективность и безопасность фиксированной комбинации индапамида и периндоприла изучалась и в российской наблюдательной программе АЛГОРИТМ [65].

Когда возможно назначение фиксированных комбинаций?

В качестве терапевтических сценариев, когда могут использоваться фиксированные комбинации, эксперты ЕМА закономерно предлагают [63]: замещение терапии у пациентов, получающих ранее свободные

комбинации, интенсификацию терапии у пациентов, получающих недостаточно эффективную терапию по поводу данного заболевания, и старт терапии у пациентов, ранее не получающих терапию по поводу данного заболевания – все эти сценарии реализуемы при использовании препарата Роксатенз-инда®, что обеспечивается за счет возможности гибкого режима дозирования, обусловленного четырьмя вариантами дозирования препарата (табл. 3). Представляется, что большинство пациентов с АГ, имеющие высокий и очень высокий риск развития осложнений ССЗ, должны будут получать вариант комбинации, содержащий 20 мг розувастатина, тогда как пациенты, имеющие низкий и умеренный риск – вариант с 10 мг розувастатина. Следует особенно подчеркнуть, что официальным показанием для назначения препарата Роксатенз-инда® является сочетание АГ и дислипидемии, но клинически определяющим при назначении статинов пациентам с АГ является риск развития сердечно-сосудистых осложнений (табл. 1). В целом же очевидно, что окончательный вариант используемой комбинации будет зависеть от состояния пациента, его возраста, уровня исходного и целевого АД, ХС ЛПНП и риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

Таким образом, несмотря на высокую частоту встречаемости сочетания АГ и гиперхолестеринемии, а также известное увеличение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, обусловленное этими факторами, их контроль по-прежнему остается неудовлетворительным, что во многом обусловлено

Table 2. Studies demonstrating the efficacy and safety of the components of a single pill combination with indapamide, perindopril and rosuvastatin

Таблица 2. Исследования, продемонстрировавшие эффективность и безопасность компонентов фиксированной комбинации индапамида, периндоприла и розувастатина

Исследование	Год публикации	Популяция пациентов
Индапамид:		
Gosse P. и соавт. [66]	2000	Пациенты с АГ и гипертрофией ЛЖ
NESTOR [67]	2004	Пациенты с АД, СД и микроальбуминурией
X-CELLENT [68]	2006	Пациенты с АГ без ССС
Периндоприл:		
EUROPA [69]	2003	Пациенты с ИБС
Индапамид+периндоприл:		
PROGRESS [70]	2001	Пациенты, перенесшие инсульт/ТИА
ADVANCE [71]	2007	Пациенты с АГ и СД
HYVET [72]	2008	Пациенты с АГ 80 лет и старше
Розувастатин:		
JUPITER [34]	2008	Пациенты с ХС ЛПНП <3,4 ммоль/л + СРБ >2 мг/л
HOPE-3 [45]	2016	Пациенты с ФР ССЗ (подробнее описано выше)
АГ – артериальная гипертензия, ЛЖ – левый желудочек, СД – сахарный диабет, ССС – сердечно-сосудистые события, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, СРБ – С-реактивный белок, ФР – фактор риска, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания		

Table 3. Different dosages of the single pill combination with indapamide, perindopril and rosuvastatin (Roxatenz Inda®)

Таблица 3. Различные варианты дозировок фиксированной комбинации индапамида, периндоприла и розувастатина (Роксатенз-инда®)

Вариант дозировки	Индапамид (мг)	Периндоприл (мг)	Розувастатин (мг)
1	1,25	4	10
2	1,25	4	20
3	2,5	8	10
4	2,5	8	20

низкой приверженностью к предписанному режиму терапии.

Различные данные демонстрируют целесообразность анти-«липотензивной» терапии, а именно – одновременной коррекции повышенного АД и гиперхолестеринемии как с точки зрения теоретических концепций, так и доказанного снижения риска развития осложнений ССЗ при одновременном

приеме гиполипидемической и антигипертензивной терапии.

Представляется, что с учетом усиления позиций комбинированной терапии в действующих рекомендациях по ведению больных АГ и ее известных преимуществах в виде улучшения приверженности, перспективным подходом сочетанной коррекции повышенного АД и гиперхолестеринемии может оказаться использование фиксированных комбинаций лекарственных средств, содержащих антигипертензивные препараты и статин. Одной из таких комбинаций является препарат Роксатенз-инда® (компания KRKA, Словения), в состав которого входят препараты, убедительно продемонстрировавшие свою эффективность и безопасность у широкого круга больных (индапамид+периндоприл+розувастатин).

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

- Yusuf P.S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. DOI:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- O'Donnell M.J., Chin S.L., Rangarajan S., et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-75. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
- Muromtseva G.A., Kontseva A.V., Konstantinov V.V., et al. Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012-2013. ESSE-RF study results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;1(6):4-11 (In Russ.) [Муromтцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;1(6):4-11]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- 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.
- Grundey 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. *Circulation*. 2019;139(25):E1082-E1143. DOI:10.1161/CIR.0000000000000625.
- 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.
- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-e248. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.006.
- Kannel W.B. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000;14(2):83-90. DOI:10.1038/sj.jhh.1000949.
- Egan B.M., Li J., Qanungo S., Wolfman T.E. Blood pressure and cholesterol control in hypertensive hypercholesterolemic patients: National health and nutrition examination surveys 1988-2010. *Circulation*. 2013;128(1):29-41. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000500.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *J Am Med Assoc*. 2003;289(19):2560-72. DOI:10.1001/jama.289.19.2560.
- Eaton B., Feldman A., Assaf R., et al. Prevalence of hypertension, dyslipidemia, and dyslipidemic hypertension. *J Fam Pract*. 1994;38:17-23.
- Johnson M.L., Pietz K., Battelman D.S., Beyth R.J. Prevalence of co-morbidity hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease. *Am J Manag Care*. 2004;10:926-32.
- Williams R.R. Familial dyslipidemic hypertension. Evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 12% of patients with essential hypertension. *JAMA J Am Med Assoc*. 1988;259(24):3579-86. DOI:10.1001/jama.259.24.3579.
- Gulati A., Dalal J., Padmanabhan T.N.C., et al. Lipitension: Interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(2):240. DOI:10.4103/2230-8210.93742.
- Freiberg J.J., Tybjaerg-Hansen A., Jensen J.S., Nordestgaard B.G. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*. 2008;300(18):2142-52. DOI:10.1001/jama.2008.621.
- Elias P.K., Elias M.F., D'Agostino R.B., et al. Serum cholesterol and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Psychosom Med*. 2005;67(1):24-30. DOI:10.1097/01.psy.0000151745.67285.c2.
- Ebrahim S., Sung J., Song Y.M., et al. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *Br Med J*. 2006;333(7557):22-5. DOI:10.1136/bmj.33855.610324.80.
- Haffner S.M., Miettinen H., Gaskill S.P., Stern M.P. Metabolic precursors of hypertension. The San Antonio Heart Study. *Arch Intern Med*. 1996;156(17):1994-2001.
- Sesso H.D., Buring J.E., Chown M.J., et al. A prospective study of plasma lipid levels and hypertension in women. *Arch Intern Med*. 2005;165(20):2420-7. DOI:10.1001/archinte.165.20.2420.
- Laaksonen D.E., Niskanen L., Nyyssönen K., et al. Dyslipidaemia as a predictor of hypertension in middle-aged men. *Eur Heart J*. 2008;29(20):2561-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehn061.
- Borghesi C., Veronesi M., Bacchelli S., et al. Serum cholesterol levels, blood pressure response to stress and incidence of stable hypertension in young subjects with high normal blood pressure. *J Hypertens*. 2004;22(2):265-72. DOI:10.1097/00004872-200402000-00009.
- Otsuka T., Takada H., Nishiyama Y., et al. Dyslipidemia and the risk of developing hypertension in a working-age male population. *J Am Heart Assoc*. 2015;5(3):e003053. DOI:10.1161/JAHA.115.003053.
- Creager M.A., Cooke J.P., Mendelsohn M.E., et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest*. 1990;86(1):228-34. DOI:10.1172/JCI114688.
- Piccirillo G., Giuseppe V.D., Marialuce Nocco M.L., et al. Influence of aging and other cardiovascular risk factors on baroreflex sensitivity. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(8):1059-65. DOI:10.1046/j.1532-5415.2001.49209.x.
- Wilkinson I.B., Prasad K., Hall I.R., et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):1005-11. DOI:10.1016/S0735-1097(02)01723-0.
- Ivanovic B., Tadic M. Hypercholesterolemia and Hypertension: Two Sides of the Same Coin. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15(6):403-14. DOI:10.1007/s40256-015-0128-1.
- Neaton J.D., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152(1):56-64.
- Liao D., Mo J., Duan Y., et al. The joint effect of hypertension and elevated LDL-cholesterol on CHD is beyond additive. *Eur Heart J*. 2004;25(suppl):235[abstract 1377].
- Navar-Boggan A.M., Peterson E.D., D'Agostino R.B., et al. Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2015;131(5):451-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012477.
- Gray L., Lee I.M., Sesso H.D., Batty G.D. Blood pressure in early adulthood, hypertension in middle age, and future cardiovascular disease mortality: HAHS (Harvard Alumni Health Study). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(23):2396-403. DOI:10.1016/j.jacc.2011.07.045.

31. Zhang Y, Vittinghoff E, Fletcher M.J., et al. Associations of Blood Pressure and Cholesterol Levels During Young Adulthood With Later Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):330-41. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.529.
32. Domanski M.J., Fuster V., Diaz-Mitoma F., et al. Next steps in primary prevention of coronary heart disease rationale for and design of the ECAD Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(16):1828-36. DOI:10.1016/j.jacc.2015.08.857.
33. Downs J.R., Clearfield M., Weis S., et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *J Am Med Assoc*. 1998;279(20):1615-22. DOI:10.1001/jama.279.20.1615.
34. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207. DOI:10.1056/NEJMoa0807646.
35. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G., et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2021-31. DOI:10.1056/NEJMoa1600176.
36. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-30. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11600-X.
37. Collins R., Armitage J., Parish S., et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22. DOI:10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
38. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R., et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention: The Greek atorvastatin and coronary-heart-disease evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(4):220-8. DOI:10.1185/030079902125000787.
39. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., et al. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001-9. DOI:10.1056/NEJM199610033351401.
40. Furberg C.D., Wright J.T., Davis B.R., et al. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LT). *J Am Med Assoc*. 2002;288(23):2998-3007. DOI:10.1001/jama.288.23.2998.
41. Furberg C.D., Wright J.T., Davis B.R., et al. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Am Med Assoc*. 2002;288(23):2981-97. DOI:10.1001/jama.288.23.2981.
42. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. 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.
43. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-58. DOI:10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
44. Gupta A., Mackay J., Whitehouse A., et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018;392(10153):1127-37. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31776-8.
45. Yusuf S., Lonn E., Pais P., et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2032-43. DOI:10.1056/NEJMoa1600177.
46. Lonn E.M., Bosch J., López-Jaramillo P., et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2009-20. DOI:10.1056/NEJMoa1600175.
47. World Health Organization. Secondary prevention of noncommunicable disease in low and middle income countries through community based and health service interventions. WHO - Wellcome Trust Meeting report 1-3. Geneva: World Health Organization; 2002.
48. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *Br Med J*. 2003;326(7404):1419-23. DOI:10.1136/bmj.326.7404.1419.
49. Ridker P.M. Is Statin Monotherapy the Perfect Polypill? *Circulation*. 2016;134(2):91-3. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023166.
50. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036-46. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
51. McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L., et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1509-18. DOI:10.1056/NEJMoa1805819.
52. Philipp T., Anlauf M., Distler A., et al. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: Results of the HANE study. *Br Med J*. 1997;315(7101):154-9. DOI:10.1136/bmj.315.7101.154.
53. Ruzicka M., Leenen F.H.H. Monotherapy versus combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. *Drugs*. 2001;61(7):943-54. DOI:10.2165/00003495-200161070-00004.
54. 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. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-62. DOI:10.1016/S0140-6736(98)04311-6.
55. Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C., et al. Single-Drug Therapy for Hypertension in Men - A Comparison of Six Antihypertensive Agents with Placebo. *N Engl J Med*. 1993;328(13):914-21. DOI:10.1056/NEJM199304013281303.
56. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *Am J Med*. 2007;120(8):713-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2006.08.033.
57. Tomaszewski M., White C., Patel P., et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*. 2014;100(11):855-61. DOI:10.1136/heartjnl-2013-305063.
58. Chapman R.H., Benner J.S., Petrella A.A., et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1147-52. DOI:10.1001/archinte.165.10.1147.
59. Dresser G.K., Nelson S.A.E., Mahon J.L., et al. Simplified therapeutic intervention to control hypertension and hypercholesterolemia: A cluster randomized controlled trial (STITCH2). *J Hypertens*. 2013;31(8):1702-13. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283619d6a.
60. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
61. Collins R., Reith C., Emberson J., et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-61. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
62. 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.
63. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products.; 2017 [cited by August 12, 2020]. Available from: www.ema.europa.eu/contact.
64. FDA. Hypertension: Developing Fixed-Combination Drug Products for Treatment Guidance for Industry.; 2018 [cited by August 12, 2020]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
65. Napalkov D.A. Russian Trial ALGORITHM: Implementation of Combined Antihypertensive and Hypolipidemic Treatment for Clinical Efficacy Achievement in Routine Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):779-88 (In Russ.) [Напалков Д.А. Российская наблюдательная программа АЛГОРИТМ: реализация идеи комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии для достижения клинического результата в рутинной клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(6):779-88]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-779-788
66. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F., et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: The LIVE study. *J Hypertens*. 2000;18(10):1465-75. DOI:10.1097/00004872-200018100-00015.
67. Marre M., Puig J.G., Kokot F., et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR study. *J Hypertens*. 2004;22(8):1613-22. DOI:10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09.
68. London G., Schmieder R., Calvo C., Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: The X-CELLENT study. *Am J Hypertens*. 2006;19(1):113-21. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.06.027.
69. Fox K.M., Bertrand M., Ferrari R., et al. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: Randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8. DOI:10.1016/S0140-6736(03)14286-9.
70. MacMahon S., Neal B., Tzourio C., et al. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-41. DOI:10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
71. Patel A. 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.
72. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98. DOI:10.1056/NEJMoa0801369.

About the Authors:

Zhanna D. Kobalava – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Internal Medicine with the Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev, RUDN University
Elizaveta V. Kokhan – MD, Resident, Chair of Internal Medicine with the Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev, RUDN University

Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, РУДН
Кохан Елизавета Васильевна – клинический ординатор, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, РУДН

Фармакокинетика и фармакогенетика апиксабана

Алина Валерьевна Савинова¹, Марина Михайловна Петрова²,
Наталья Алексеевна Шнайдер^{1,2*}, Елена Николаевна Бочанова²,
Регина Фаритовна Насырова^{1,3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

³ Казанский федеральный университет
Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18

Апиксабан – оральный антикоагулянт, широко используемый для профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий, лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Его основной механизм действия – обратимое ингибирование фактора Ха. Апиксабан специфически связывает и ингибирует как свободный, так и связанный фактор Ха, что в конечном итоге приводит к снижению образования тромбина. Апиксабан в основном метаболизируется CYP3A5 с незначительным участием изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2. Некоторые из основных метаболических путей апиксабана включают о-деметилирование, гидроксильрование и сульфатирование, при этом о-деметилапиксабан сульфат является основным метаболитом. Целью данного обзора является анализ ассоциативных исследований однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов *CYP3A5* и *SULT1A1*, а также поиск новых генов-кандидатов, отражающих эффективность и безопасность применения апиксабана.

Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках за последние два десятилетия в базах данных eLibrary, PubMed, Web of Science, OMIM, используя ключевые слова: «апиксабан», «фармакокинетика», «фармакогенетика», «эффективность», «безопасность». Подробно рассмотрена фармакокинетика апиксабана, а также фармакогенетические особенности метаболизма данного препарата. Обсуждается гипотеза о влиянии ферментов семейства CYP и SULT1A на метаболизм апиксабана. К настоящему времени идентифицированы многочисленные ОНВ генов *CYP3A5* и *SULT1A1*, но их потенциальное влияние на фармакокинетику апиксабана в реальной клинической практике нуждается в дальнейшем исследовании. Роль ОНВ других генов, кодирующих ферменты бета-окисления апиксабана (*CYP1A2*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2J2*) и белков-транспортеров (*ABCB1*, *ABCG2*) в его эффективности и безопасности недостаточно изучена, однако гены *ABCB1* и *ABCG2* могут являться потенциальными генами-кандидатами для исследования безопасности применения препарата.

Ключевые слова: апиксабан, фармакокинетика, фармакогенетика, эффективность, безопасность, *CYP3A5*, *SULT1A1*, *ABCB1*, *ABCG2*.

Для цитирования: Савинова А.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Бочанова Е.Н., Насырова Р.Ф. Фармакокинетика и фармакогенетика апиксабана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):852-860. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-17

Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Apixaban

Alina V. Savinova¹, Marina M. Petrova², Natalia A. Shnyder^{1,2*}, Elena N. Bochanova², Regina F. Nasyrova^{1,3}

¹ Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology
Bekhtereva ul. 3, St.-Petersburg, 192019 Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky
Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

³ Kazan Federal University. Kremlyovskaya ul. 18, Kazan, 420008, Russia

Apixaban is oral anticoagulant, it is widely used in prevention of stroke in non-valvular atrial fibrillation and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Its main mechanism of action is through reversible inhibition of factor Xa. It specifically binds and inhibits both free and bound factor Xa which ultimately results in reduction in the levels of thrombin formation. Apixaban is mainly metabolized by CYP3A4 with minor contributions from CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2J2 isoenzymes. Some of the major metabolic pathways of apixaban include o-demethylation, hydroxylation, and sulfation, with o-demethylapixabansulphate being the major metabolite. The aim of this review is analysis of associated researches of single nucleotide variants (SNV) of *CYP3A5* and *SULT1A1* genes and search for new candidate genes reflecting effectiveness and safety of apixaban.

The search for full-text publications in Russian and English languages containing key words “apixaban”, “pharmacokinetics”, “effectiveness”, “safety” was carried out amongst literature of the past twenty years with the use of eLibrary, PubMed, Web of Science, OMIM data bases. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of apixaban are considered in this review. The hypothesis about CYP и SULT1A enzymes influence on apixaban metabolism was examined. To date, numerous SNVs of the *CYP3A5* and *SULT1A1* genes have been identified, but their potential influence on pharmacokinetics apixaban in clinical practice needs to be further studies. The role of SNVs of other genes encoding beta-oxidation enzymes of apixaban (*CYP1A2*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2J2*) and transporter proteins (*ABCB1*, *ABCG2*) in its efficacy and safety are not well understood, and *ABCB1* and *ABCG2* genes may be potential candidate genes for studies of the drug safety.

Keywords: apixaban, pharmacokinetics, pharmacogenetics, effectiveness, safety, *CYP3A5*, *SULT1A1*, *ABCB1*, *ABCG2*.

For citation: Savinova A.V., Petrova M.M., Shnyder N.A., Bochanova E.N., Nasyrova R.F. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Apixaban. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):852-860. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-17

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): naschnaider@yandex.ru

Received/Поступила: 09.10.2020

Accepted/Принята в печать: 12.10.2020

Введение

Варфарин и другие антагонисты витамина К (АВК) являются высокоэффективными непрямыми пероральными антикоагулянтами, но их возможности ограничены узким терапевтическим окном, взаимодействием с другими лекарствами и пищевыми продуктами, а также необходимостью частого мониторинга показателя международного нормализованного отношения (МНО) [1-3]. Прямые пероральные антикоагулянты, включая дабигатран (прямой ингибитор тромбина) и прямые ингибиторы фактора Ха, включая ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и бетриксабан, были разработаны для преодоления некоторых ограничений, связанных с применением АВК, позволяющих применять фиксированные дозировки без рутинного терапевтического мониторинга.

Апиксабан – прямой ингибитор фактора Ха, зарегистрированный во многих странах мира для применения по нескольким показаниям [4-7]. Апиксабан является важной альтернативой существующим антикоагулянтным препаратам, таким как АВК или низкомолекулярные гепарины. По данным рандомизированного клинического исследования ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) апиксабан в дозе 5 мг 2 р/д значительно снижал риск инсульта или системной эмболии на 21%, большого кровотечения на 31% и смерти на 11% по сравнению с варфарином [8,9]. Аналогичным образом, у пациентов с ФП, для которых терапия АВК оказалась неэффективной или считавшейся неподходящей, апиксабан снижал риск инсульта более чем на 50% по сравнению с АСК без значительного увеличения риска развития кровотечения, что убедительно продемонстрировало рандомизированное двойное слепое многонациональное исследование AVERROES (Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) [10,11].

В результате крупномасштабных исследований ADVANCE-1, ADVANCE-2, ADVANCE-3 (Action in Diabetes and Vascular disease – preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), апиксабан в дозе 2,5 мг 2 р/д продемонстрировал превосходную эффективность по сравнению с эноксапаринном 40 мг 1 р/д, а также с эноксапаринном 30 мг 2 р/д без увеличения количества серьезных кровотечений при назначении для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов, перенесших операцию по замене тазобедренного или коленного суставов [12,13].

Кроме того, результаты рандомизированного исследования AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis

as First-Line Therapy) свидетельствуют о том, что по сравнению с эноксапаринном 1 мг/кг 2 р/д с последующим применением АВК, апиксабан (10 мг 2 р/д в течение 7 дней, затем 5 мг 2 р/д в течение 6 мес) имеет не меньшую эффективность для лечения ВТЭО, но со значительно меньшим риском развития кровотечения (уменьшение на 69%) [14].

Вторичный анализ исследования AMPLIFY-EXT (изучение предикторов госпитализации) показал, что после завершения начального лечения ВТЭО длительная антикоагулянтная терапия в дозе апиксабана 2,5 мг 2 р/д значительно снизила риск рецидива ВТЭО (на 81%) по сравнению с плацебо, не увеличивая при этом вероятность развития большого кровотечения [15].

Апиксабан одобрен FDA в 2012 г. для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной патологией сердца [16,17]. С 2014 г. FDA одобряет применение апиксабана для снижения риска образования тромбов у пациентов, перенесших операции по замене тазобедренного или коленного суставов [18], а также для лечения тромбоза глубоких вен и эмболий легочной артерии [19].

В России апиксабан зарегистрирован по показаниям [20]:

- профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава;
- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность II функционального класса и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца.
- Лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, а также профилактика их рецидивов.

Апиксабан обладает предсказуемым фармакокинетическим профилем [21], однако необходимо учитывать фармакогенетические особенности индивидуума, способные повлиять на эффективность и безопасность применения лекарственного средства (ЛС) [22].

Механизм действия

Апиксабан – это мощный, прямой, пероральный, обратимый и высокоселективный ингибитор фактора Ха, который не требует антитромбина III для реализации антитромботической активности [23-25]. Апик-

сабан ингибирует как свободный, так и связанный со сгустком фактор Ха, а также активность протромбиназы, что подавляет рост сгустка [26]. Ингибируя фактор Ха, апиксабан снижает образование тромбина и развитие тромбов. Он не оказывает прямого действия на агрегацию тромбоцитов, но косвенно подавляет агрегацию тромбоцитов, вызванную тромбином.

Лекарственные формы. Препарат выпускается в таблетках для перорального приема по 2,5 и 5 мг.

Фармакокинетика

Максимальная концентрация (C_{\max}) апиксабана в плазме достигается через 3-4 ч после перорального приема [27,28]. Абсорбция апиксабана происходит, главным образом, в тонком кишечнике и постепенно снижается по мере прохождения по нему [29]. Для пероральных доз до 10 мг абсолютная биодоступность апиксабана составляет около 50% из-за неполного всасывания [30,31] и первого прохождения через печень [32,33].

Пища не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность апиксабана. Эффективность апиксабана у здоровых добровольцев после приема 10 мг с пищей (высокожировая, высококалорийная еда), оцениваемая по уровням C_{\max} , международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ) или модифицированного ПВ (мПВ), была аналогична воздействию апиксабана при приеме натощак [27]. В другом исследовании прием апиксабана в дозе 5 мг вместе с высокожировой и калорийной пищей снижал C_{\max} апиксабана на 14,9%, но не считался клинически значимым [34].

Также были изучены несколько альтернативных вариантов приема апиксабана внутрь. Сравнение результатов приема целых и измельченных и суспендированных в 30 мл воды таблеток апиксабана (2 таблетки по 5 мг) не установило достоверных отличий в величине C_{\max} и площади под кривой (AUC), что соответствует критериям биоэквивалентности [34]. В случае измельчения таблеток апиксабана и смешения с 30 г яблочного пюре C_{\max} и AUC уменьшались на 21,1% и 16,4%, соответственно, но статистически значимо не отличались по критериям биоэквивалентности. Введение измельченной таблетки апиксабана 5 мг через назогастральный зонд привело к появлению величин C_{\max} и AUC, эквивалентных тем, которые были получены после введения 5 мг апиксабана в виде раствора через оральный шприц. Подтверждение биоэквивалентности и равной клинической эффективности таблетированного апиксабана, измельченных таблеток и пероральных растворов апиксабана могут быть полезны для применения у пациентов, которые не могут проглотить пероральные твердые лекарственные формы [35].

Связывание апиксабана с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином, составляет около 87% [36,37].

Объем распределения составляет приблизительно 21 л, что предполагает распределение в основном во внеклеточную жидкость, которая включает сосудистую и интерстициальную жидкость [30,38].

Неизвестно, выделяется ли апиксабан или его метаболиты с грудным молоком человека. Исследование тканевого распределения на крысах показало, что апиксабан выделяется с молоком (~10% от материнской дозы) [39].

Общий плазменный клиренс апиксабана составляет ~3,3 л / ч, а почечный клиренс составляет ~0,9 л/ч (~27% от общего клиренса) [30]. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет ~12 ч [40,41]. Выведение включает несколько путей, включая метаболизм в печени, а также выведение неизмененным исходным соединением с желчью и почками и прямое кишечное выведение [42].

Метаболические пути апиксабана включают O-деметилирование, гидроксилирование и сульфатирование гидроксилированного O-деметилапиксабана [31], при этом метаболизм в основном происходит через изоферменты CYP3A4/5 цитохрома P450 печени, с незначительным участием изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2 [32].

После перорального приема неизмененный апиксабан является основным лекарственным компонентом в плазме крови человека без присутствия активных циркулирующих метаболитов [31]. При пероральном введении радиоактивно меченой дозы 20 мг 56,0% дозы выводилось с калом и 24,5% выводилось с мочой, а неизмененный апиксабан был основным компонентом как в кале (60,7%), так и в моче (87,7%). Когда желчь была собрана после введения дозы 20 мг, выведение составило 46,7% с калом и 28,8% – с мочой. Радиоактивность, выявленная в желчных выделениях в течение 5-часового окна сбора, составила примерно 5% от общего восстановления радиоактивности, что позволяет предположить, что выведение с желчью является второстепенным путем элиминации. Выведенный с фекалиями апиксабан состоял как из абсорбированного, так и из непоглощенного препарата, поскольку восстановление общей радиоактивности в кале было больше, чем в желчи. В экспериментах, проведенных на крысах и собаках с канюлированными желчными протоками, 20-50% введенной внутривенной дозы апиксабана экскретировалось фекально, что выявило прямую кишечную экскрецию как способствующую элиминации апиксабана [33]. Прямая кишечная экскреция, по-видимому, играет роль и у людей. В открытом рандомизированном перекрестном исследовании, в котором испытыва-

мым вводили активированный уголь через 2 или 6 ч после приема однократной пероральной дозы апиксабана 20 мг, результаты показали, что конечный $T_{1/2}$ апиксабана снизился с 13,4 ч до примерно 5 ч, в то время как влияние на пиковые концентрации апиксабана в плазме было незначительным [42]. Это повышенное выведение апиксабана активированным углем может быть связано с адсорбцией неабсорбированного апиксабана и прерыванием реабсорбции апиксабана после желчного и/или прямого кишечного выведения.

Почечная элиминация апиксабана была исследована в двух исследованиях с участием 50 здоровых субъектов, которым вводили однократную внутривенную дозу апиксабана (0,5-5 мг) [30]. В этих исследованиях почечный клиренс апиксабана в среднем составлял 27% от общего клиренса.

Фармакокинетика апиксабана не зависит от времени, и данные для однократной дозы позволяют прогнозировать фармакокинетику при многократном введении. После начала применения апиксабана стабильные концентрации были достигнуты к 3 дню, что соответствует очевидному времени выведения $T_{1/2}$, равному 12 ч [28].

Исследование с участием здоровых мужчин и женщин в возрасте 18-40 лет (молодые) или 65-79 лет (пожилые) показало, что C_{max} апиксабана была одинаковой в обеих возрастных группах, но AUC была на 32% выше у пожилых людей [43]. Исследование показало прямую связь между клиренсом апиксабана и клиренсом креатинина, предполагая, что функция почек могла способствовать различиям в экспозиции апиксабана между группами. В исследовании здоровых субъектов одинакового возраста, C_{max} и AUC 0- ∞ апиксабана были примерно на 18% и 15% выше у женщин, чем у мужчин. Эта разница в экспозиции считается незначительной, и вряд ли будет клинически значимой. Коррекции дозы апиксабана в зависимости от пола не требуется.

У здоровых субъектов с низкой массой тела (≤ 50 кг) C_{max} апиксабана и AUC были примерно на 27% и 20% выше, чем в контрольной группе с массой тела (65-85 кг). Напротив, у пациентов с высокой массой тела (≥ 120 кг) C_{max} апиксабана и AUC были примерно на 31% и 23% ниже, чем в контрольной группе [44]. Почечный клиренс апиксабана был одинаковым во всех весовых группах. Кроме того, популяционный анализ показал, что масса тела объясняла вариабельность между субъектами в отношении видимого объема распределения [45,46]. Результаты субанализов фазы III испытаний апиксабана показали, что масса тела не влияла на профиль польза/риск апиксабана [47], а корректировка дозы на основании только массы тела не требуется.

У здоровых азиатских субъектов (японцев и китайцев) фармакокинетика была аналогична фармакокинетике у неазиатских субъектов [40,41]. Популяционный анализ показал, что азиатские субъекты имели увеличение AUC апиксабана на 13,5% и 20,2%, соответственно, однако это различие не считалось клинически значимым [48,46]. Результаты суб-анализов фазы III испытаний апиксабана показали, что расовая принадлежность не влияет на профиль польза/риск апиксабана [49].

В соответствии с ограниченным вкладом почечного клиренса в общий клиренс апиксабана ($\sim 27\%$) влияние почечной недостаточности на экспозицию апиксабана было умеренным. Нарушение функции почек не оказало влияния на C_{max} апиксабана. Регрессионный анализ AUC по сравнению с клиренсом креатинина показал, что у субъектов с легкой (клиренс креатинина = 65 мл/мин), умеренной (40 мл/мин) и тяжелой (15 мл/мин) почечной недостаточностью AUC апиксабана увеличилась на 16%, 29% и 44%, соответственно, по сравнению со здоровыми людьми с нормальной функцией почек (клиренс креатинина 100 мл/мин) [50].

Ограниченный почечный вклад в элиминацию апиксабана и умеренное увеличение экспозиции апиксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, позволяют предположить, что апиксабан можно использовать без изменения дозы у этих пациентов. Однако важно отметить, что пациенты с тяжелой почечной недостаточностью, в том числе, находящиеся на гемодиализе, были исключены из исследования эффективности безопасности апиксабана. Ограниченные данные о клинических исходах указывают на то, что профиль польза-риск апиксабана, по-видимому, сохраняется при наличии тяжелого почечного нарушения.

Связывание с белками у субъектов с легким (класс A по классификации Чайлд-Пью) или умеренным (класс B по классификации Чайлд-Пью) нарушением функции печени было сопоставимо со связыванием с белками плазмы у здоровых субъектов. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется [51]. Фармакокинетика апиксабана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс C по шкале Чайлд-Пью) не оценивалась. Поскольку пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью могут иметь внутренние нарушения свертывания крови, а клинический опыт применения апиксабана у этих пациентов невелик, применение апиксабана не рекомендуется пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью [5].

Фармакогенетика

Метаболизм апиксабана в печени осуществляется изоферментами цитохрома P450, которые кодируются

соответствующими генами *CYP3A5*, *CYP1A2*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2J2* [32].

Наиболее хорошо изучена роль однонуклеотидных вариантов (ОНВ) гена *CYP3A5*, локализованного на хромосоме 7, в частности – гетерозиготного и гомозиготного носительства нефункциональной аллели *G* (*rs776746*). При этом, у гетерозиготных носителей (генотип *AG*) умеренно снижается метаболизм апиксабана за счет носительства одной нефункциональной аллели *G*, а у гетерозиготных носителей (*CYP3A5*3*, генотип *GG*) изофермент *CYP3A5* не экспрессируется, что является фактором риска развития нежелательных реакций (в частности, кровотечений) при приеме апиксабана [52]. S. Ueshima с соавт. показали, что пациенты с ФП и гомозиготным генотипом *TT* (*rs77674*) гена *CYP3A5* могут иметь пониженные концентрации апиксабана в крови по сравнению с пациентами с генотипами *CC* и *CT*, следовательно, носительство аллели *T* может быть ассоциировано с повышенным клиренсом апиксабана [52], но следует отметить, что это исследование проводилось на пациентах азиатской популяции, что не позволяет экстраполировать результаты на другие расовые и этнические группы. Наиболее высок риск развития апиксабан-индуцированных нежелательных реакций за счет замедления метаболизма препарата в печени, особенно, при комбинации с ЛС-ингибиторами изофермента *CYP3A5*, у гомозиготных носителей нефункциональных аллелей *CYP3A5*2* (*rs28365083*), *CYP3A5*3* (*rs776746*), *CYP3A5*6* (*rs10264272*), *CYP3A5*7* (*rs41303343*), *CYP3A5*8* (*rs55817950*), *CYP3A5*9* (*rs28383479*), *CYP3A5*10* или *CYP3A5*3K* (*rs41279854*), *CYP3A5*11* (*rs72552791*), *CYP3A5*3D* (*rs56244447*), *CYP3A5*3F* (*rs28365085*), *CYP3A5_3705C>T(H30Y)* (*rs28383468*), *CYP3A5_7298C>A(S100Y)* (*rs41279857*). Наиболее распространенной является нефункциональная аллель *CYP3A5*3* (*rs776746*). С точки зрения фенотипов, индивидуумы являются «экспрессорами» *CYP3A5*, если они несут, по крайней мере, одну аллель *CYP3A5*1*, и «неэкспрессорами», если нет. Следует обратить внимание на то, что частоты ОНВ гена *CYP3A5* значительно различаются в зависимости от этнической принадлежности пациентов. Например, большинство европейцев не являются экспрессорами, в то время как многие лица африканского происхождения являются экспрессорами *CYP3A5* [53]. Более высокие концентрации активного компонента ЛС, метаболизирующихся с участием изофермента *CYP3A5*, в плазме крови выше у неэкспрессоров *CYP3A5* по сравнению с экспрессорами [54]. Таким образом, у пациентов, относящихся к группе неэкспрессоров *CYP3A5* (гомозиготных носителей вышеуказанных нефункциональных аллелей), дозирование апиксабана должно быть осторожным и требует мониторинга нежелательных реакций. Одно-

временный прием апиксабана с другими ЛС, метаболизирующимися с участием изофермента *CYP3A5*, у неэкспрессоров следует избегать, включая антипсихотики (оланзапин), антиэстрогены (тамоксифен), противоопухолевые ЛС (иринотекан, доцетаксел, винкристин), противомаларийные ЛС (мефлохин, артемизинин, люмефантрин), иммуномодуляторы (такролимус, циклоспорин), антигистаминные ЛС (хлорфенирамин, терфенадин, астемизол), антиагреганты (клопидогрел), антигипертензивные средства (нифедипин, амлодипин, фелодипин, верапамил), противовирусные препараты (индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир), ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (аторвастатин, церивастатин, ловастатин) антибиотики (кларитромицин) и стероиды (тестостерон, эстрадиол, прогестерон и андростендион) [55].

Одно исследование, посвященное изучению ОНВ гена *CYP3A5*, было проведено среди 200 женщин в постменопаузе, у которых был эпизод венозной тромбоэмболии (ВТЭ), и у более 500 сопоставимых контрольных групп. Как известно, прием перорального эстрогена увеличивает риск ВТЭ у всех женщин (отношение шансов [ОШ] 4,5; доверительный интервал [ДИ] составил 2,6-7). По сравнению с женщинами, не получающими пероральные эстрогены, ОШ для ВТЭ у потребителей пероральных эстрогенов составило 3,8 (95%ДИ 2,1-6,7) среди женщин, не имеющих распространенной (дикой) аллели *CYP3A5*1*, кодирующей высокофункциональный изофермент *CYP3A5*, и 30,0 (95%ДИ 4,4-202,9) среди пациентов с этой аллелью (тест на взаимодействие $p=0,04$) [56], что важно учитывать при назначении апиксабана этой группе пациенток.

Носительство низкофункциональных аллелей *CYP1A2*1C* (*rs2069514*), *CYP1A2*1K_729C>T* (*rs12720461*), *CYP1A2*1K_-739T>G* (*rs2069526*), *CYP1A2*3* (*rs56276455*), *CYP1A2*4* (*rs72547516*), *CYP1A2*6* (*rs28399424*) гена *CYP1A2*, кодирующего изофермент *CYP1A2*, приводит к снижению его активности, что может иметь клиническое значение при длительной терапии апиксабаном у пациентов, гомозиготных носителей низко- или нефункциональных аллелей гена *CYP3A5*, за счет кумулятивного риска и нарушения вспомогательного пути метаболизма апиксабана в печени с участием изофермента *CYP1A2*. При этом снижается метаболизм препарата и повышается риск нежелательных реакций. Кроме того, у носителей *CYP1A2*1C* (*rs2069514*) при одновременном приеме апиксабана с ЛС-ингибиторами изофермента *CYP1A2* может замедлиться распад кофеина, что, возможно, приведет к чрезмерной стимуляции кофеином. Напротив, носительство высокофункциональной аллели *CYP1A2*1F* (*rs762551*) может приводить к ускорению метаболизма апиксабана. Курение является хорошо

известным активатором CYP1A2 (особенно у носителей *CYP1A2*1F*), что приводит к более быстрому распаду ЛС, метаболизируемых с участием изофермента CYP1A2, и возможности недостаточной концентрации ЛС в организме для получения значительной терапевтической пользы [57].

Носители ОНВ гена *CYP2C9*, могут метаболизировать ЛС по-разному. С клинической точки зрения важно учитывать носительство следующих ОНВ: *rs1057910* (два варианта, которые кодируют аллель «дикого типа» *CYP2C9*1* и нефункциональную аллель *CYP2C9*3*), а также *rs1799853*, *rs9332131*, *rs72558190*, *rs72558188*, версии которых кодируют нефункциональные аллели *CYP2C9*2*, *CYP2C9*6*, *CYP2C9*15*, *CYP2C9*25*, соответственно. В частности, носительство нефункциональных аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* следует учитывать при одновременном назначении апиксабана и клопидогрела, который ингибирует изофермент CYP2C9 в достаточно высоких дозах. Это может влиять на метаболизм ЛС, метаболизирующихся с участием изофермента CYP2C9, а пациенты – гомозиготные носители нефункциональных аллелей гена CYP2C9 (медленные метаболизаторы), вероятно, будут подвергаться большему риску нежелательных реакций (в частности, риску кровотечений) при приеме клопидогрела одновременно с препаратами, метаболизируемыми CYP2C9, включая апиксабан [58]. По сравнению с нефункциональными (неактивными) аллелями, носительство низкофункциональных аллелей *CYP2C9*4* (*rs56165452*), *CYP2C9*5* (*rs28371686*), *CYP2C9*8* (*rs7900194*), *CYP2C9*11* (*rs28371685*) и *CYP2C9*13* (*rs72558187*) имеет меньшее клиническое значение.

Некоторые из основных метаболических путей апиксабана включают о-деметилирование, гидроксилирование и сульфатирование, при этом о-деметилапиксабан сульфат является основным метаболитом [31]. Потенциально важный фармакогеномный метаболический путь проходит через сульфотрансферазы (SULT) SULT1A1 и SULT1A2, которые ответственны за сульфатирование о-деметил-апиксабана в о-деметил-апиксабан сульфат [59,60]. Фермент SULT1A1 более эффективен, чем SULT1A2, в сульфатировании о-деметил-апиксабана [61]. О-деметил-апиксабан является наиболее известным метаболитом, и составляет 25% от предполагаемого активного апиксабана [31]. Важно знать, что о-деметил-апиксабан сульфат не обладает какой-либо ингибирующей активностью в отношении фактора Ха, который может способствовать антикоагулянтной эффективности апиксабана [61]. Описаны три важных ОНВ гена *SULT1A1*, локализованного на хромосоме 16: *SULT1A1*1* (дикий тип), *SULT1A1*2* (*rs9282861*) и *SULT1A1*3* (*rs1801030*) [60]. V_{\max} всех трех аллельных вариантов гена *SULT1A1*

(*SULT1A1*1* > *SULT1A1*3* > *SULT1A1*2*) варьирует, и это объясняет различия в сульфатировании активного апиксабана. *SULT1A*3* обладает умеренным потенциалом влияния на антикоагулянтный эффект апиксабана, тогда как *SULT1A*2* имеет очень низкий потенциал воздействия на метаболизм апиксабана [62]. Эти разные аллоферменты обладают разной ферментативной эффективностью, и могут приводить к разным концентрациям метаболитов и вариациям антикоагулянтной эффективности апиксабана [63]. Однако влияние распространенных генетических вариантов гена *SULT1A1* на метаболизм апиксабана у пациентов формально еще не исследовано [58]. Сульфотрансфераза SULT1A1 использует 3'-фосфо-5'-аденилилсульфат в качестве донора сульфоната для катализирования сульфатной конъюгации апиксабана, а также катехоламинов, фенольных препаратов и нейротрансмиттеров, обладает эстроген-сульфотрансферазной активностью, отвечает за сульфирование и активацию миноксидила, что важно учитывать с позиции межлекарственного взаимодействия.

На экспрессию белков-транспортеров апиксабана могут влиять ОНВ гена *ABCB1*, локализованного на хромосоме 7. Показано, что *rs4148738* *ABCB1* в значительной степени ассоциирован с вариабельностью пиковых уровней апиксабана по сравнению с минимальными уровнями [64]. В частности, пациенты с генотипом *rs4148738* имели более высокие пиковые уровни апиксабана по сравнению с носителями аллели *G*. В целом, пиковые уровни апиксабана у носителей варианта *ABCB1* *rs4148738* *G* были снижены на 26% у гетерозигот и на 32% у гомозигот. Авторы пришли к выводу, что алловарианты *Pgp* могут объяснить некоторые генетически детерминированные вариации пикового уровня апиксабана в плазме [64].

В систематическом обзоре и мета-анализе, проведенными Q. Xie и соавт., показано, что C_{\max} была ниже у гомозиготных носителей мажорной аллели *Crs1045642* гена *ABCB1* по сравнению с гомозиготными минорной аллели *T*, а также у гомозиготных носителей мажорной аллели *G* (*rs2032582*) по сравнению с гетерозиготными носителями, а AUC была ниже у гомозиготных носителей мажорной аллели *C* (*rs1045642*) по сравнению с гомозиготными носителями минорной аллели *T* [65]. В то же время, в исследовании I. Gouin-Thibault и соавт. установлено, что генетический полиморфизм *ABCB1* не является значимой детерминантой межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики ривароксабана, однако совместное применение ингибитора *P-gp*/CYP3A4 кларитромицина с ривароксабаном может потребовать осторожности у пациентов с риском передозировки, так как приводит к двукратному увеличению AUC ривароксабана, независимо от генотипа *ABCB1*.

Эти данные отчасти можно применить и для аликсабана, также являющегося субстратом для Pgp, но этот аспект нуждается в дальнейшем изучении. В другом исследовании [66] не выявлено значимой ассоциации ОНВ гена *ABCB1* (*rs1045642* и *rs4148738*), а также аллельного варианта *CYP3A5*3* (*rs776746*) с фармакокинетикой аликсабана у пациентов с ФП и инсультом.

Перспективным направлением является изучение белка BCRP, кодируемого геном *ABCG2*, обеспечивающего, как и P-гр, абсорбцию и выведение аликсабана из просвета кишечника и почечных канальцев. Ген *ABCG2*, локализованный на хромосоме 4, становится все более признанным в качестве важного посредника транспорта ЛС в кишечнике и почечных канальцах [67], а носительство его низкофункциональных и нефункциональных аллелей по ряду ОНВ влияют на снижение транспорта субстратов BCRP в случае одновременного приема аликсабана и других ЛС [68]. Наиболее изученный ОНВ в этом гене – *Q141K* (*rs2231142*) – ассоциирован с уменьшением активности BCRP и, следовательно, со снижением активности транспорта его ЛС-субстратов [69]. Этот ОНВ еще не изучен в контексте фармакогенетики аликсабана, однако в модели экспериментальных мышей, отсутствие экспрессии P-гр и BCRP у гомозиготных носителей нефункциональных аллелей генов *ABCB1* и *ABCG2*, соответственно, ассоциировалось со значительно сниженным клиренсом препарата [70]. Группа PharmGKB опубликовала в 2017 году сводку ассоциаций, включая упоминание ОНВ гена *ABCG2*, ведущих к снижению функции белка-транспортера BCRP: *rs2231137* (c.34G>A, p.Val12Met); *rs2231142* (c.421C>A, p.Gln141Lys); *rs34783571* (c.1858G>A, p.Asp620Asn); *rs192169063* (c.1465T>C, p.Phe489Leu); *rs72552713* (c.376C>T, p.Gln126Ter); *rs34264773* (c.1768A>T, p.Asn590Tyr). Эти ассоциации необходимо учитывать при длительном приеме аликсабана.

References / Литература

1. Bristol-Myers Squibb. Coumadin (warfarin sodium) prescribing information [cited by Sep 19, 2020]. Available from: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf.
2. Lip G.Y.H., Banerjee A., Boriani G., et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2018;154(5):1121-201. DOI:10.1016/j.chest.2018.07.040.
3. Rubanenko O.A. Anticoagulant therapy in comorbid patients with different forms of fibrillation of auricles (retrospective hospital analysis). Siberian Medical Review. 2017;2:71-6 (In Russ.) [Рубаненко О.А. Антикоагулянтная терапия у коморбидных пациентов с разными формами фибрилляции предсердий (ретроспективный госпитальный анализ). Сибирское Медицинское Обозрение. 2017;2(104):71-6].
4. European Medicines Agency. EU summary of product characteristics: Eliquis (apixaban tablets) [cited by Sep 19, 2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf.
5. Bristol-Myers Squibb Company Pl. Eliquis (apixaban) prescribing information [cited by Sep 19, 2020]. Available from: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf.

Полиморфизм генов *CYP3A4* и *ABCB1* (*MDR1*), кодирующих изофермент *CYP3A5* Р450 печени и белок-переносчик Р-гр, соответственно, были предложены как наиболее клинически значимые факторы, способствующие этническим различиям в фармакокинетике аликсабана [52,71].

Заклучение

Результаты проведенных к настоящему времени фундаментальных и клинических исследований, хотя и нуждаются в дальнейшем анализе, демонстрируют несомненное влияние изменений генома на фармакокинетику и фармакодинамику аликсабана. Гены *CYP3A5*, *ABCB1*, *ABCG2* и *SULT1A1* могут являться потенциальными генами-кандидатами для исследования безопасности применения препарата.

Существует необходимость в планировании и проведении более крупных исследований в различных этнических группах с включением достаточного для ассоциативных генетических исследований количества пациентов в каждой из документированных групп лечения с четко определенными фенотипами. Необходимо дополнительная работа для трансляции результатов исследований в реальную клиническую практику с использованием результатов фармакогенетического тестирования и учетом геномных вариаций для выбора аликсабана, его стартовой и целевой дозировок, что представляется особенно важным при необходимости длительной фармакотерапии.

Конфликт интересов. Статья опубликована при финансовой поддержке компании Пфайзер. Компания Пфайзер не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Disclosures. The article was published with the financial support of the Pfizer company. Pfizer did not participate in the data acquisition and writing of the article. The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

6. Sychev D.A., Sinitsina I.I., Zakharova G.Yu., et al. Practical aspects of apixaban use in clinical practice: view point of clinical pharmacologist. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(2):209-16 (In Russ.) [Сычев Д.А., Синицина И.И., Захарова Г.Ю., и др. Практические аспекты применения аликсабана в клинической практике: взгляд клинического фармаколога. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(2):209-16]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-2-209-216.
7. Beldiev S.N. Practical aspects of apixaban use in clinical practice: continuing the theme. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(5):543-7 (In Russ.) [Бельдиев С.Н. Практические аспекты применения аликсабана в клинической практике: продолжение темы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(5):543-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-5-543-547.
8. 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(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
9. Karpov Yu.A. Apixaban: new opportunities for prevention of complications in patients with atrial fibrillation. Atmosphere. Cardiology News. 2013;4:2-8 (In Russ.) [Карпов Ю.А. Аликсaban: новые возможности профилактики осложнений у больных с фибрилляцией предсердий. Атмосфера. Новости Кардиологии. 2013;4:2-8].

10. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17. DOI:10.1056/NEJMoa1007432.
11. Kryukov A.V., Sychev D.A., Andreev D.A., et al. The pharmacokinetics of apixaban in patients with cardioembolic stroke in acute phase. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):253-9 (In Russ.) [Крюков А.В., Сычев Д.А., Андреев Д.А., и др. Особенности фармакокинетики аликсабана у больных в острый период кардиоэмболического инсульта. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(3):253-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-3-253-259.
12. Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A., et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375(9717):807-15. DOI:10.1016/S0140-6736(09)62125-5.
13. Vorob'eva N.M., Panchenko E.P. Apixaban: new opportunities in the treatment of venous thromboembolic complications. *Atmosphere. Cardiology News*. 2015;2:10-17 (In Russ.) [Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Аликсабан: новые возможности в лечении венозных тромбозомболических осложнений. Атмосфера. Новости Кардиологии. 2015;2:10-17].
14. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808. DOI:10.1056/NEJMoa1302507.
15. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699-708. DOI:10.1056/NEJMoa1207541.
16. Drugs.com. FDA Approves Eliquis to Reduce the Risk of Stroke, Blood Clots in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation [cited by Sep 19, 2020]. Available from: <https://www.drugs.com/new-drugs/fda-approves-eliquis-reduce-risk-stroke-blood-clots-patients-non-valvular-atrial-fibrillation-3618.html>.
17. Parfenov V., Verbitskaya S. Secondary prevention of stroke in atrial fibrillation, use of apixaban: ARISTOTLE, AVERROES studies. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(25):7-14 (In Russ.) [Парфенов В.А., Верbitsкая С.В. Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение аликсабана (исследования ARISTOTLE, AVERROES). Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика. 2014;6(25):7-14]. DOI:10.14412/2074-2711-2014-25-7-14.
18. Drugs.com. FDA Approves Eliquis to Reduce Risk of Blood Clots Following Hip Or Knee Replacement Surgery [cited by Sep 19, 2020]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-eliquis-reduce-risk-blood-clots-following-hip-knee-replacement-surgery-4019.html>.
19. Drugs.com. FDA Approves Eliquis (apixaban) for the Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism [cited by Sep 19, 2020]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-eliquis-apixaban-deep-vein-thrombosis-pulmonary-embolism-4073.html>.
20. Khalid S., Daw H. The Role of Apixaban in the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Cureus*. 2017;9(7):e1428. DOI:10.7759/cureus.1428.
21. Melnichuk E.Yu. Prospective directions of laboratory monitoring of the effectiveness and safety of apixaban and rivaroxaban. *Bulletin of the Northern State Medical University*. 2018;2(41): 70-1 (In Russ.) [Мельничук Е.Ю. Перспективные направления лабораторного мониторинга эффективности и безопасности аликсабана и ривароксабана. Бюллетень Северного Государственного Медицинского Университета. 2018;2(41):70-1].
22. Skripka A.I., Kogay V.V., Listratov A.I., et al. Personalized approach for direct oral anticoagulant prescription: from theory to practice. *Ter Arkhiv*. 2019;91(7):111-20 (In Russ.) [Скрипка А.И., Кораи В.В., Листратов А.И., и др. Персонализированный подход к назначению прямых оральных антикоагулянтов: от теории к практике. Терапевтический Архив. 2019;91(7):111-20]. DOI:10.26442/00403660.2019.07.000045.
23. Luetgten J.M., Knabb R.M., He K., et al. Apixaban inhibition of factor Xa: Microscopic rate constants and inhibition mechanism in purified protein systems and in human plasma. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2011;26(4):514-26. DOI:10.3109/14756366.2010.535793.
24. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost*. 2007;5Suppl 1:60-4. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02473.x.
25. Malchenko A.V. Clinical pharmacology of apixaban. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2014;1(1):88-9 (In Russ.) [Мальченко А.В. Клиническая фармакология аликсабана. Международный Журнал Прикладных и Фундаментальных Исследований. 2014;1(1):88-9].
26. Jiang X., Crain E.J., Luetgten J.M., et al. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor, inhibits human clot-bound factor Xa activity in vitro. *Thromb Haemost*. 2009;101(4):780-2. DOI:10.1160/th08-07-0486.
27. Frost C., Wang J., Nepal S., et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(2):476-87. DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04369.x.
28. Frost C., Nepal S., Wang J., et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):776-86. DOI:10.1111/bcp.12106.
29. Byon W., Nepal S., Schuster A.E., et al. Regional Gastrointestinal Absorption of Apixaban in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(7):965-71. DOI:10.1002/jcph.1097.
30. Vakkalagadda B., Frost C., Byon W., et al. Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor of Factor Xa. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(2):119-27. DOI:10.1007/s40256-015-0157-9.
31. Raghavan N., Frost C.E., Yu Z., et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(1):74-81. DOI:10.1124/dmd.108.023143.
32. Wang L., Zhang D., Raghavan N., et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(3):448-58. DOI:10.1124/dmd.109.029694.
33. Zhang D., He K., Herbst J.J., et al. Characterization of efflux transporters involved in distribution and disposition of apixaban. *Drug Metab Dispos*. 2013;41(4):827-35. DOI:10.1124/dmd.112.050260.
34. Song Y., Chang M., Suzuki A., et al. Evaluation of Crushed Tablet for Oral Administration and the Effect of Food on Apixaban Pharmacokinetics in Healthy Adults. *Clin Ther*. 2016;38(7):1674-85.e1. DOI:10.1016/j.clinthera.2016.05.004.
35. Song Y., Wang X., Perlstein I., et al. Relative Bioavailability of Apixaban Solution or Crushed Tablet Formulations Administered by Mouth or Nasogastric Tube in Healthy Subjects. *Clin Ther*. 2015;37(8):1703-12. DOI:10.1016/j.clinthera.2015.05.497.
36. He K., Luetgten J.M., Zhang D., et al. Preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban, a potent and selective factor Xa inhibitor. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;36(3):129-39. DOI:10.1007/s13318-011-0037-x.
37. Wang X., Tirucherai G., Marbury T.C., et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(5):628-36. DOI:10.1002/jcph.628.
38. Wong P.C., Pinto D.J., Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31(4):478-92. DOI:10.1007/s11239-011-0551-3.
39. Wang L., He K., Maxwell B., et al. Tissue distribution and elimination of [¹⁴C] apixaban in rats. *Drug Metab Dispos*. 2011;39(2):256-64. DOI:10.1124/dmd.110.036442.
40. Frost C., Shenker A., Jhee S., et al. Evaluation of the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban in healthy Japanese and Caucasian subjects. *Clin Pharmacol*. 2018;10:153-163. DOI:10.2147/CPAA.S169505.
41. Cui Y., Song Y., Wang J., et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in healthy Chinese subjects. *Clin Pharmacol*. 2013;5:177-84. DOI:10.2147/CPAA.S51981.
42. Wang X., Mondal S., Wang J., et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):147-54. DOI:10.1007/s40256-013-0055-y.
43. Frost C.E., Song Y., Shenker A., et al. Effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(6):651-62. DOI:10.1007/s40262-014-0228-0.
44. Upreti V.V., Wang J., Barrett Y.C., et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(6):908-16. DOI:10.1111/bcp.12114.
45. Leil T.A., Frost C., Wang X., et al. Model-based exposure-response analysis of apixaban to quantify bleeding risk in special populations of subjects undergoing orthopedic surgery. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2014;3(9):e136. DOI:10.1038/psp.2014.34.
46. Cirincione B., Kowalski K., Nielsen J., et al. Population Pharmacokinetics of Apixaban in Subjects With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018;7(11):728-738. DOI:10.1002/psp4.12347.
47. Sandhu R.K., Ezekowitz J., Andersson U., et al. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2869-78. DOI:10.1093/eurheartj/ehw124.
48. Byon W., Sweeney K., Frost C., Boyd R.A. Population Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Exposure-Response Analyses of Apixaban in Subjects Treated for Venous Thromboembolism. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(5):340-9. DOI:10.1002/psp4.12184.
49. Goto S., Zhu J., Liu L., et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: a subanalysis of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Am Heart J*. 2014;168(3):303-9. DOI:10.1016/j.ahj.2014.06.005.
50. Chang M., Yu Z., Shenker A., et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(5):637-45. DOI:10.1002/jcph.633.
51. Tirona R.G., Kassam Z., Strapp R., et al. Apixaban and Rosuvastatin Pharmacokinetics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(5):485-92. DOI:10.1124/dmd.117.079624.
52. Ueshima S., Hira D., Fujii R., Kimura Y., et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(9):329-36. DOI:10.1097/FPC.0000000000000294.
53. SNPedia. CYP3A5 [cited by Sep 19, 2020]. Available from: <https://www.snpedia.com/index.php/CYP3A5>.
54. Kang R.H., Jung S.M., Kim K.A., et al. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genotypes on the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Korean schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(3):272-7. DOI:10.1097/JCP.0b013e3181a289e0.
55. Umamaheswaran G., Kumar D.K., Adithan C. Distribution of genetic polymorphisms of genes encoding drug metabolizing enzymes & drug transporters - a review with Indian perspective. *Indian J Med Res*. 2014;139(1):27-65.
56. Canonico M., Bouaziz E., Carcaillon L., et al. Synergism between oral estrogen therapy and cytochrome P450 3A5*1 allele on the risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3082-7. DOI:10.1210/jc.2008-0450.
57. SNPedia. CYP1A2 [cited by Sep 19, 2020]. Available from: <https://www.snpedia.com/index.php/CYP1A2>.
58. Kanuri S.H., Kreutz R.P. Pharmacogenomics of novel direct oral anticoagulants: newly identified genes and genetic variants. *J Pers Med*. 2019;9(1):7. DOI:10.3390/jpm9010007.
59. Sweezy T., Mousa S.A. Genotype-guided use of oral antithrombotic therapy: A pharmacoeconomic perspective. *Pers Med*. 2014;11:223-35. DOI:10.2217/pme.13.106.
60. Carlini E.J., Raftogiannis R.B., Wood T.C., et al. Sulfation pharmacogenetics: SULT1A1 and SULT1A2 allele frequencies in Caucasian, Chinese and African-American subjects. *Pharmacogenetics*. 2001;11:57-68. DOI:10.1097/00008571-200102000-00007.

61. Wang L., Raghavan N., He K., et al. Sulfation of o-DemethylApixaban: Enzyme Identification and Species Comparison. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:802-8. DOI:10.1124/dmd.108.025593.
62. Nagar S., Walther S., Blanchard R.L. Sulfotransferase (SULT) 1A1 polymorphic variants *1, *2, and *3 are associated with altered enzymatic activity, cellular phenotype, and protein degradation. *Mol Pharmacol.* 2006;69:2084-92. DOI:10.1124/mol.105.019240.
63. Raftogiannis R.B., Wood T.C., Otterness D.M., et al. Phenol Sulfotransferase Pharmacogenetics in Humans: Association of Common SULT1A1 Alleles with TS PST Phenotype. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;239:298-304. DOI:10.1006/bbrc.1997.7466.
64. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res.* 2016;145:24-6. DOI:10.1016/j.thromres.2016.07.005.
65. Xie Q., Xiang Q., Mu G., et al. Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2018;24(30):3558-65. DOI:10.2174/1381612824666181018153641.
66. Kryukov A.V., Sychev D.A., Andreev D.A., et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharm Pers Med.* 2018;11:43-9. DOI:10.2147/PGPM.S157111.
67. Cusatis G., Sparreboom A. Pharmacogenomic importance of ABCG2. *Pharmacogenomics.* 2008;9(8):1005-9. DOI:10.2217/14622416.9.8.1005.
68. Cusatis G., Gregor V., Li J., et al. Pharmacogenetics of ABCG2 and adverse reactions to gefitinib. *Journal of the National Cancer Institute.* 2006;98(23):1739-42. DOI:10.1093/jnci/dj469.
69. Woodward O.M., Tukaye D.N., Cui J., et al. Gout-causing Q141K mutation in ABCG2 leads to instability of the nucleotide-binding domain and can be corrected with small molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A.* 2013;110(13):5223-8. DOI:10.1073/pnas.1214530110.
70. O'Connor C.T., Kiernan T.J., Yan B.P. The genetic basis of antiplatelet and anticoagulant therapy: A pharmacogenetic review of newer antiplatelets (clopidogrel, prasugrel and ticagrelor) and anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban). *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017 Jul;13(7):725-39. DOI:10.1080/17425255.2017.1338274.
71. Ueshima S., Hira D., Kimura Y., et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(6):1301-12. DOI:10.1111/bcp.13561.

About the Authors:

Alina V. Savinova – MD, Resident, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology

Marina M. Petrova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Outpatient Therapy and General Practice with Course of Postgraduate Education; Cardiologist of the Professor's Clinic, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Natalia A. Shnayder – MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; Leading Researcher, Center of Collective Usage "Molecular and Cellular Technologies", Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Elena N. Bochanova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pharmacology and Pharmaceutical Consulting with Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Regina F. Nasyrova – MD, PhD, Chief Researcher, Head of Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; Chief Researcher, Research Laboratory OpenLab "Gene and Cell Technologies", Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University

Сведения об Авторах:

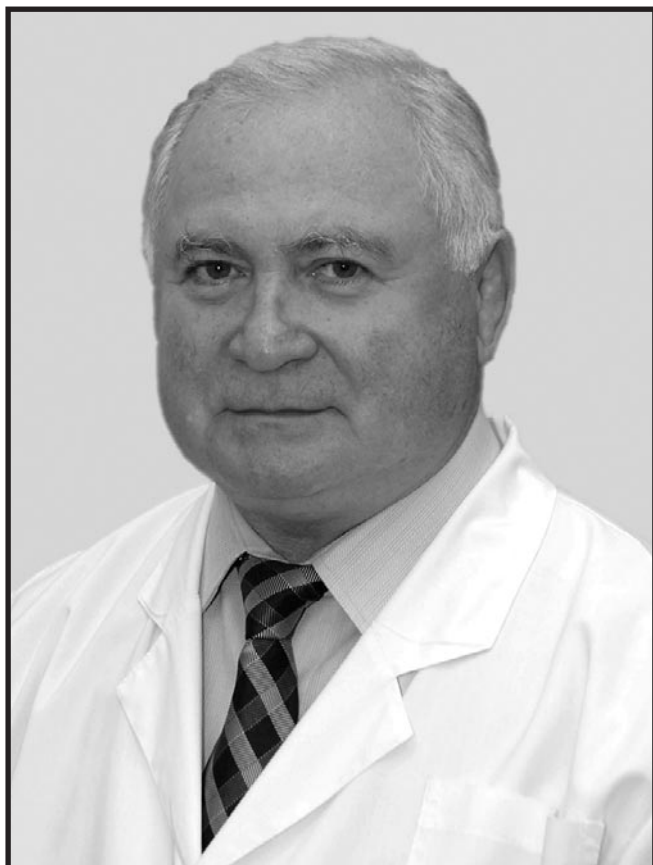
Савинова Алина Валерьевна – ординатор, отделение персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева

Петрова Марина Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования; врач-кардиолог, Профессорская клиника, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., профессор, в.н.с., отделение персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; в.н.с., центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Бочанова Елена Николаевна – д.м.н., доцент, кафедра фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Насырова Регина Фаритовна – д.м.н., г.н.с., руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; г.н.с., научно-исследовательская лаборатория OpenLab «Генные и клеточные технологии», Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет



Оганов Рафаэль Гегамович 09.12.1937 – 24.09.2020

24 сентября 2020 г. после тяжелой и продолжительной болезни ушел из жизни всеми любимый, широко известный в нашей стране и за рубежом Рафаэль Гегамович Оганов, кардиолог, клиницист, ученый, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии РСФСР в области киноискусства (за цикл фильмов о профилактике сердечно-сосудистых заболеваний), кавалер ордена «Знак почета», лауреат премии «Профессия – жизнь» в номинации «Мэтр мировой медицины», лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, почетный президент Российского кардиологического общества, главный редактор журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».

Рафаэль Гегамович Оганов окончил два высших учебных заведения: Государственный институт физической культуры и 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова, факультет «лечебное дело». Оба института были окончены на «отлично», с красными дипломами. После окончания медицинского института обучался в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии, возглавляемой академиком П.Е. Лукомским.

Рафаэль Гегамович Оганов прошел большой жизненный и творческий путь от клинического ординатора до академика РАН, ученого, врача и педагога. В 1982 г. Р. Г. Оганов был назначен директором Института профилактической кардиологии Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР, а с 1988 по 2011 г. он являлся директором Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России. Благодаря усилиям Рафаэля Гегамовича в Советском Союзе был создан научно-исследовательский центр, основными задачами которого были изучение и анализ эпидемиологической ситуации в стране, разработка и внедрение популяционных профилактических программ для снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний.

Круг научных интересов академика Р. Г. Оганова всегда был очень широк и разнообразен. Под его руководством были выполнены научные исследования, которые позволили впервые в СССР, а затем в РФ получить данные о распространенности основных сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска среди всего населения страны, были разработаны популяционные программы, позволяющие прогнозировать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 5-10 лет вперед, успешно проводились исследования, в которых изучалась распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди детей, школьников и студентов. Последние исследования позволили разработать и в процессе длительного наблюдения апробировать профилактические программы по формированию здорового образа жизни в детском и подростковом возрасте.

На основе эпидемиологических исследований, выполненных под руководством академика Р. Г. Оганова, в России были созданы и претворены в жизнь крупные кооперативные программы не только по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, но и по интегрированной профилактике неинфекционных заболеваний, основанной на общности факторов риска. Эта концепция была впоследствии реализована в виде международной программы СИНДИ, получившей ши-

рокую известность и признание за рубежом, а ее результаты в настоящее время активно используются в практическом здравоохранении на региональном уровне.

Обладая высоким научным профессионализмом, мастерством, глубоким чувством долга и ответственности, академик Рафаэль Гегамович Оганов пользовался заслуженным уважением в научном медицинском мире, достойно представлял отечественную медицинскую науку на международном уровне. Признанием международного авторитета Рафаэля Гегамовича являлось включение его в состав Координационного комитета по созданию Европейской модели оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний – SCORE, которая получила дальнейшее развитие в России и странах Европы, а также его назначение председателем международной экспертной группы по неинфекционным заболеваниям Партнерства «Северное Измерение» по здравоохранению и социальному благополучию.

Профессором Р. Г. Огановым создана и плодотворно функционирует научная школа эпидемиологии неинфекционных заболеваний и профилактической медицины. Он является автором и соавтором более 600 научных работ, опубликованных в центральных медицинских журналах в России и за рубежом, автором и соавтором 8 патентов, 16 книг и монографий, наиболее значимыми из которых являются «Preventive Cardiology», «Кардиология», «Болезни сердца». Под его руководством были подготовлены и защищены 16 докторских и 30 кандидатских диссертаций, а индексы научного цитирования Оганова – самые высокие в отечественных и международных базах.

Опыт ученого, клинициста, руководителя и хорошие организаторские способности Рафаэля Гегамовича были востребованы не только в рамках деятельности Центра профилактической медицины. Благодаря его энергии, высокой научной эрудиции и человеческим качествам были достигнуты большие успехи в объединении кардиологов России и стран постсоветского пространства, и не случайно академик РАН, профессор Р. Г. Оганов три срока занимал пост президента Всеобщего (1986-1991) и Всероссийского (1999-2011)

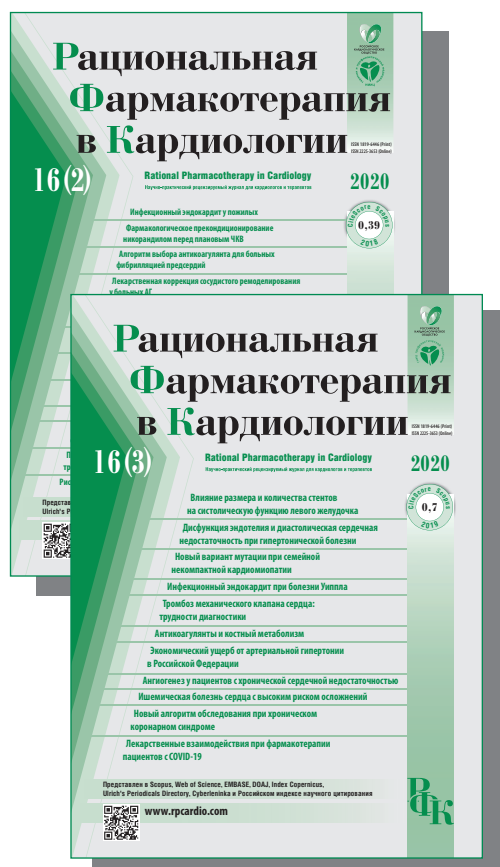
научного общества кардиологов (ВНОК). Он был главным редактором журналов «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» (2005-2015), «Профилактическая медицина» (2001-2011), членом редколлегии журнала «Кардиология».

Профессор Р. Г. Оганов обладал высокой внутренней культурой, личным обаянием, доброжелательностью, активной жизненной позицией, чувством справедливости и ответственности за судьбы людей. Он поддерживал и объединял инициативных людей, давал возможность реализовать смелые проекты, умел пошутить, ценил дружбу. С ним всегда было приятно встречаться – улыбка на лице, добрые глаза, всегда готов помочь, что-то подсказать. Эти качества он не утратил, даже когда заболел.

Высокое чувство долга, надежность и честность, требовательность, богатая научная эрудиция в сочетании с большим клиническим опытом и хорошими организаторскими способностями – за эти черты Рафаэля Гегамовича уважали и будут всегда уважать его ученики, медицинская и научная общественность в России и за рубежом.

Рафаэль Гегамович навсегда останется для своих учеников и коллег примером Ученого, Учителя и Человека с большой буквы, преданно служившего своей благородной профессии, направленной на облегчение страданий. На него они равнялись и будут продолжать равняться, и им очень будет не хватать своего научного руководителя, старшего товарища и друга. Смерть Рафаэля Гегамовича – невосполнимая потеря не только для его учеников и коллег, но и для всего медицинского научного сообщества, потому что со смертью ученого и деятеля такого масштаба неминуемо образуется пустота.

Сотрудники Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, редакция и редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», коллеги и ученики выражают соболезнования родным и близким Рафаэля Гегамовича в связи с тяжелой невосполнимой утратой и скорбят вместе с ними. Светлую память о нем и благодарность мы сохраним в наших сердцах.



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.

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

Квитанция

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

12021



Столичная Издательская Компания

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

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. (495) 585 4415

E-mail: rpc@sticom.ru

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Ф.И.О., адрес плательщика»

Анкета читателя

Фамилия

Имя

Отчество

Почтовый индекс

Адрес доставки (подробно)



Контактный телефон с кодом города

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций



Ро-статин

Надежность на долгие годы

Дозировки:



Первый и единственный
розувастатин в капсулах



Доступный препарат
розувастатина*



Эффективно и быстро
снижает уровень липидов



Информация для медицинских и фармацевтических работников. РУ ЛП-003512. ООО «Озон».
Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.



Оберегая
сердца

Бесшовная помощь

Бесшовная помощь –

это комплекс мер по плавному и безопасному переводу пациента с ХСН из стационара домой и сопровождению на амбулаторном этапе¹

>10
000
000

В Российской
Федерации
более 10 млн
пациентов с ХСН²



Каждый третий
в течение года
попадает в стационар
с декомпенсацией ХСН³

После первой госпитализации по поводу ХСН погибает⁴:

10%



в течение 30
дней – каждый
10 пациент

20%



в течение года –
каждый
5 пациент

50%



в течение 5 лет –
каждый
2 пациент

Компоненты бесшовной помощи:^{5,6}



ведение пациента мультидисциплинарной
командой специалистов в условиях
стационара



оценка качества оказания медицинской
помощи



обучение пациента и его родственников



сопровождение пациента
на амбулаторном этапе
(телефонные контакты,
регулярные визиты в клинику,
дневной стационар)



программы реабилитации
и психосоциальная поддержка

Бесшовная помощь обеспечивает:^{5,6}

1

более высокую
приверженность
к терапии

2

снижение риска
повторных
госпитализаций

3

снижение
смертности
после выписки

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ХСН – хроническая сердечная недостаточность. 1. Henriksen K et al. Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume1: Research Findings), 2005
2. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016;8:7-13 3. Eur J Heart Fail. 2013 Jul;15(7):808-17 4. J Am Coll Cardiol. 2013 Oct 15;62(16): e147-239
5. Eur Heart J. 2016, 37: 2129-2200 6. Wien Klin Wochenschr. 2017; 129(23): 869–878.

ОТН-RU-6953 Дата одобрения: 09.04.2020 Дата истечения: 08.04.2022

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».

Адрес: 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1.,
30 этаж Бизнес-центр «ОКО».

Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98

www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru

AstraZeneca

Один для ЛАГ и ХТЭЛГ



Стимулятор



Научный прогресс для возвращения
к полноценной жизни

 **Адемпас®**
риоцигуат

АДЕМПАС®. Международное непатентованное наименование: риоцигуат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50; 1,00; 1,50; 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. **Показания к применению:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ, группа 4 по классификации ВОЗ); для лечения взрослых пациентов при неоперабельной ХТЭЛГ, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения. Для улучшения переносимости физической нагрузки, улучшения функционального класса по ВОЗ; легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ; для лечения взрослых пациентов с ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки, функционального класса ВОЗ и задержки клинического ухудшения. II-III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами); идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Противопоказания:** одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, вardenafil); тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность

и период грудного вскармливания; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими как амилнитрит) в любой лекарственной форме; легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП); возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт.ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). **С осторожностью:** необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изоферментов CYP и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые средства (например,

кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир), в связи с выраженным увеличением экспозиции риоцигуата; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, может увеличиваться экспозиция риоцигуата; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастроэнтерит, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 23.09.2020. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас®. Материал для специалистов здравоохранения.

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; РГЦ – растворимая гуанилатциклаза.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

РЕКЛАМА

от 07 октября 2020 года

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

СРОЧНО

ИЛИ НАЗНАЧИТЬ

КУПИРОВАТЬ

ПЛАНОВУЮ

КРИЗ

ТЕРАПИЮ



Физиотенз®

для экстренных случаев
и ежедневного контроля АД¹

- КУПИРУЕТ ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ² • ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ АД³
- РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА⁴

ФИЗИОТЕНЗ®.

Регистрационный номер: П N015691/01. МНН: моксонидин, 0,2 мг; 0,3 мг; 0,4 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакодинамика:** Моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 27% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. Показания к применению: артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; ангионевротический отек в анамнезе; синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада; тяжелая печеночная недостаточность; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин.); атриовентрикулярная блокада II или III степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **С осторожностью:** Атриовентрикулярная блокада I степени (риск развития брадикардии); заболевания коронарных артерий (в т.ч. ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, ранний постинфарктный период); заболевания периферического кровообращения (в т.ч. перемежающаяся хромота, синдром Рейно); эпилепсия, болезнь Паркинсона, депрессия, глаукома; умеренная почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин, креатинин сыворотки 105-160 мкмоль/л); печеночная недостаточность; беременность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Беременность: клинические данные о применении лекарственного препарата Физиотенз® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания: моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения лекарственного препарата Физиотенз® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе – 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза

может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость, сухость во рту, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожная сыпь, зуд, бессонница, боль в спине, астения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Особые указания:** в постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами:** имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. Условия отпуска: по рецепту. * Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 20.02.2018 на основании ИМГ от 16.01.2018.

RUFST181540a от 07.02.2019.

ООО «Эбботт Лэбораториз»,
125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81.
www.abbott-russia.ru.



Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. – М., 2013. – 64 с. 2. Руксин В.В. и др. Дифференцированная терапия неотложных состояний, связанных с повышением АД // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – № 3. – С. 2–7. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.08.2014 г. 4. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации ВНОК 2013. <http://www.gipertonik.ru/> access on 07.06.2016.

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОВЫШЕНИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ВКЛЮЧАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ.