

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

16(6)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2020



**Доклинические проявления атеросклероза
и параметры костной прочности у женщин**

**Speckle-tracking эхокардиография в оценке
ремоделирования левого желудочка при
инфаркте миокарда**

**Фибрилляция предсердий в клинической практике:
коморбидность, лечение и исходы**

**Ассоциация курения с показателями структуры и функции
сосудов у мужчин**

**Контраст-индуцированная нефропатия у пациентов старческого
возраста с острым коронарным синдромом**

Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы

**Региональные особенности госпитализаций и обращений за
амбулаторной медицинской помощью при артериальной гипертонии**

**Популяционная профилактика сердечно-сосудистых
заболеваний и потребление соли**

**Участие в рандомизированных контролируемых исследованиях
и приверженность к лечению у кардиологических пациентов**

**Пероральные антикоагулянты у пожилых пациентов
с гериатрическими синдромами**

**Тромботическое поражение легочного сосудистого русла
у больных после ТЭЛА**

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

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.
Основатель журнала д.м.н. профессор Виталий Аркадьевич Рогов

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2020; т.16, №6 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2020; v.16, N 6

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
Cordis, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском
индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ)

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ за 2019 г. – 1,073

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»

121471, г. Москва, ул. Рязановская, д. 51А, стр. 1



**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. Melikyan T.G.

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

NEICON (лаборатория Elpub) NEICON (Elpub lab)

На платформе PKP OJS Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 24 декабря 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.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

Executive Editor

Butina E.K.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

Advisory Board

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

Оценка доклинических проявлений атеросклероза коронарных и периферических артерий и параметров костной прочности у женщин

Скрипникова И.А., Колчина М.А., Косматова О.В., Мягова М.А., Новиков В.Е., Исайкина О.Ю., Драпкина О.М. 868

Роль speckle-tracking эхокардиографии в оценке ремоделирования левого желудочка после инфузии стрептокиназы у пациентов с острым передним инфарктом миокарда

Фараг Ш.И., эль-Раббат Х.Э., эль-Авади М.А., Сабри А.М. 876

Соблюдение клинических рекомендаций по предоперационной оценке и коррекции сердечно-сосудистого риска при внекардиальных хирургических вмешательствах

Нигматкулова М.Д., Клейменова Е.Б., Яшина Л.П., Отделенов В.А., Пающик С.А., Конова О.Д., Сычев Д.А. 881

Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА)

Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Загребельный А.В., Окшина Е.Ю., Якусевич В.В., Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Гомова Т.А., Федотова Е.Е., Валиахметов М.Н., Михин В.П., Масленикова Ю.В., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.В., Тацый Ю.Е., Бойцов С.А., Драпкина О.М. 888

Ассоциация курения с показателями структуры и функции сосудов у мужчин среднего возраста

Исайкина О.Ю., Розанов В.Б., Александров А.А., Котова М.Б. 899

Какие факторы ассоциированы с развитием контраст-индуцированной нефропатии у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике?

Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Ковалец П.В., Сливин А.В., Удовиченко А.Е., Нестеров А.П., Светлова О.Н., Свет А.В. 908

Мониторинг цен на кардиоваскулярные лекарства как инструмент анализа эффективности государственных мер по обеспечению доступности лекарств на региональном уровне

Раззакова Ч.М., Зиганшина Л.Е. 916

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Изучение функционального состояния проксимальных почечных канальцев у пациентов с бессимптомной хронической сердечной недостаточностью на фоне дислипидемии и его коррекция при лечении симвастатином

Копылов В.Ю. 925

Оптимизация контроля артериального давления и органопротекции с помощью фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией

Недогода С.В., Санина Т.Н., Цома В.В., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Саласюк А.С., Власов Д.С., Бычкова О.И. 931

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы

Батушин М.М. 938

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Региональные особенности госпитализаций и обращений за амбулаторной медицинской помощью при артериальной гипертензии с позиции концепции ВОЗ по заболеваниям, которые должны контролироваться на уровне оказания амбулаторной помощи

Концевая А.В., Долудин Ю.В., Худяков М.Б., Драпкина О.М. 948

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Assessment of Subclinical Manifestations of Atherosclerosis of Coronary and Peripheral Arteries and Bone Strength Parameters in Women

Skripnikova I.A., Kolchina M.A., Kosmatova O.V., Myagkova M.A., Novikov V.E., Isaykina O.Yu., Drapkina O.M. 868

Role of Speckle Tracking in the Evaluation of Left Ventricular Remodeling After Streptokinase Infusion in Patients with Acute Anterior Myocardial Infarction

Farag S.I., El-Rabbat K.E., El-Awadi M.A., Sabry A.M. 876

Adherence to Clinical Guidelines on Preoperative Assessment and Correction of Cardiovascular Risk in Non-cardiac Surgery

Nigmatkulova M.D., Kleymenova E.B., Yashina L.P., Otdelenov V.A., Pashchik S.A., Konova O.D., Sychev D.A. 881

Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Comorbidity, Drug Treatment and Outcomes (Data from RECVASA Registries)

Loukianov M.M., Andrenko E.Yu., Martsevich S.Yu., Yakushin S.S., Vorobyev A.N., Pereverzeva K.G., Zagrebelsky A.V., Okshina E.Yu., Yakusevich V.V., Yakusevich V.V., Pozdnyakova E.M., Gomova T.A., Fedotova E.E., Valiakhmetov M.N., Mikhin V.P., Maslennikova Yu.V., Klyashtorny V.G., Kudryashov E.V., Tatsii Yu.E., Boytsov S.A., Drapkina O.M. 888

Association of Smoking with Indicators of the Structure and Function of Blood Vessels in Middle-aged Men

Isaykina O.Y., Rozanov V.B., Aleksandrov A.A., Kotova M.B. 899

What factors are Associated with the Development of Contrast-induced Nephropathy in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome in Real Clinical Practice?

Gilyarov M.Y., Konstantinova E.V., Kovalets P.V., Slivin A.V., Udovichenko A.E., Nesterov A.P., Svetlova O.N., Svet A.V. 908

Monitoring Cardiovascular Medicine Prices as a Tool for Analyzing the Effectiveness of Government Interventions to Ensure Access to Medicines at the Regional Level

Razzakova C.H., Ziganshina L.E. 916

NOTES FROM PRACTICE

Study of the Functional State of the Proximal Renal Tubules in Patients with Asymptomatic Chronic Heart Failure in Dyslipidemia and its Correction with Simvastatin Treatment

Kopylov V.Y. 925

Optimal Organ Protection and Blood Pressure Control with the Single Pill Combination Lisinopril, Amlodipine and Indapamide in Arterial Hypertension

Nedogoda S.V., Sanina T.N., Tsoma V.V., Ledyeva A.A., Chumachek E.V., Salasyuk A.S., Vlasov D.S., Bychkova O.I. 931

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Chronic Kidney Disease: Current State of the Problem

Batiushin M.M. 938

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

Regional Characteristics of Hospital Admissions and Outpatients Visits with Arterial Hypertension from the Point of the WHO Concept of Ambulatory Care Sensitive Conditions

Kontsevaya A.V., Doludin Y.V., Khudyakov M.B., Drapkina O.M. 948

Фиксированная комбинация
для лечения любой формы
неконтролируемой АГ¹

Три формы выпуска.
Легкий подбор дозы
для каждого пациента¹

Обеспечивает достижение
**целевого уровня АД
и кардиопротективного
эффекта** благодаря синергии
амлодипина, индапамида
и лизиноприла¹



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эквапресс.



ЭКВАПРЕСС
амлодипин+индапамид+лизиноприл

**МОЙ СЕРДЕЧНЫЙ
ДРУГ**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭКВАПРЕСС

Регистрационный номер: ЛП-004622 от 26.12.2017. Торговое наименование: Эквапресс (Ekvapress). Группировочное наименование: амлодипин + индапамид + лизиноприл (amlodipine + indapamide + lisinopril).

Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов + диуретик + АПФ ингибитор). Код АТХ: C09BX. Форма выпуска: капсулы с модифицированным высвобождением, 5 мг + 1,5 мг + 10 мг, 10 мг + 1,5 мг + 20 мг, 5 мг + 1,5 мг + 20 мг. По 14 капсул в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Показания к применению: Артериальная гипертензия (пациенты, которым требуется комбинированная терапия).

Противопоказания: Повышенная чувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина; повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ; повышенная чувствительность к индапамиду или другим компонентам препарата; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.); наследственный или идиопатический ангионевротический отёк; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени; гипокалиемия; гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта левого желудочка, гемодинамически значимый митральный стеноз; гемодина-

мически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда; шок (включая кардиогенный); нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); беременность и грудное вскармливание; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Способ применения и дозы: Препарат Эквапресс принимается внутрь, независимо от приема пищи, 1 капсула в сутки, предпочтительно утром, в одно и то же время каждый день. Максимальная суточная доза 1 капсула.

Побочное действие: ожидающиеся при одновременном применении амлодипина, индапамида и лизиноприла: головокружение, головная боль, сонливость, нарушения зрения, шум в ушах, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, снижение АД, кашель, одышка, желудочно-кишечные расстройства, макулопапулезная сыпь, мышечные спазмы, припухлость в области лодыжек, астения, отеки и усталость. С другими возможными побочными эффектами вы можете ознакомиться в инструкции по применению препарата. Условия хранения: при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

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



ГЕДЕОН РИХТЕР

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

Информация предназначена для медицинских
и фармацевтических работников.
Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией
по медицинскому применению препарата.
Регистрационное удостоверение ЛП-004622 от 26.12.2017



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 широкого круга пациентов, в том числе пожилых с ФП, Ксарелто[®] снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС^{3,†}
- Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто[®] могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации⁴⁻⁶

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 микроинкапсулированного. **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. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** 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, неврозисмы 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). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** 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 кровоизлиянии 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 кровотечения. **ПОВЕДЕНИЕ В ОЖИДАНИИ:** 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 несбыточных 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, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор[†], диарея, рвота[†], кожный зуд (включая частые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях[‡], кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию[§]), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины[¶]), лихорадка^{||}, 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 раны), гематома. [†] Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях. [‡] Наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.03.2020. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО ОДОБРОЖЕНИЯ 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 H., 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. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто[®] 15/20 мг ЛП-001457 от 10.03.2020. 5. Zedler B.K. et al. Clin Ther. 2011 Jan; 33(1): 62–73. 6. Mahtani K.R. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7; (9): CD005025.

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/СЭ 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 сывороточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. † По данным крупного мета-анализа PKU 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.

PP-XAR-RU-0434-1

Ксарелто[®]
РИВАРОКСАБАН

Здоровое питание: новые рационы для индивидуального использования	
Швабская О.Б., Карамнова Н.С., Измайлова О.В.	958

Меры популяционной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, направленные на снижение потребления соли: международный опыт и перспективы внедрения в Российской Федерации	
Баланова Ю.А., Концевая А.В., Карамнова Н.С., Муканеева Д.К., Драпкина О.М.	966

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Исследование TRUST: участие в рандомизированных контролируемых исследованиях и последующая приверженность к посещению лечебных учреждений и приему лекарственных препаратов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Часть II. Оценка качества терапии	
Васюкова Н.О., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Звонарева О.И., Марцевич С.Ю.	977

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Применение пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами: что нового?	
Воробьева Н.М., Ткачева О.Н.	984
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертензии: есть ли различия?	
Кочетков А.И.	994
Тромботическое поражение легочного сосудистого русла у больных, перенесших тромбоэмболию легочной артерии	
Клименко А.А., Демидова Н.А., Шостак Н.А., Анищенко М.О.	1002

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Стратегия переключения в ведении пациентов с легочной артериальной гипертензией. Результаты исследования REPLACE	
Филиппов Е.В.	1009
Современная антитромбоцитарная терапия при чрескожном коронарном вмешательстве. Как сделать правильный выбор?	
Ускач Т.М., Терещенко А.С.	1017
Актуальные вопросы управления рисками ишемических и геморрагических событий на фоне антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом	
Велиева Р.М., Печерина Т.Б., Воробьев А.С., Кашталап В.В., Седых Д.Ю.	1024
Пожилый коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий: что важно знать, и на что необходимо обращать внимание при назначении антикоагулянтов?	
Павлова Т.В.	1031

НЕКРОЛОГ

Рогов Виталий Аркадьевич 01.10.1957-16.11.2020	1039
Бритов Анатолий Николаевич 15.01.1934-03.12.2020	1041
Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2020 г.	1043

Healthy Diet: New Rations for Individual Use	
Shvabskaia O.V., Karamnova N.S., Izmailova O.V.	958

Population-based Cardiovascular Disease Prevention Measures Aimed at Reducing Salt Intake: Analysis of International Strategies and Prospects for Implementation in the Russian Federation	
Balanova Y.B., Kontsevaya A.V., Karamnova N.S., Mukaneeva D.K., Drapkina O.M.	966

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

TRUST Study: Participation in Randomized Controlled Trials and Subsequent Adherence to Visiting Medical Institutions and Taking Medications in Patients with Cardiovascular Diseases. Part II. Assessment of the Quality of Therapy	
Vasyukova N.O., Kutishenko N.P., Lukina Y.V., Zvonareva O.I., Martsevich S.Y.	977

POINT OF VIEW

The Oral Anticoagulants Administration in Elderly Patients with Geriatric Syndromes: What's New?	
Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N.	984
Thiazide and Thiazide-like Diuretics in the Treatment of Arterial Hypertension: are there Any Differences?	
Kochetkov A.I.	994
Thrombotic Lesion of the Pulmonary Vessels in Patients with Pulmonary Embolism	
Klimenko A.A., Demidova N.A., Shostak N.A., Anischenko M.O.	1002

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Switching Strategy in the Management of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. The REPLACE Study Results	
Filippov E.V.	1009
Modern Antiplatelet Therapy for Percutaneous Coronary Intervention. How to Make the Right Choice?	
Uskach T.M., Tereshchenko A.S.	1017
Actual Issues of Ischemic and Hemorrhagic Events Risk Management During Antithrombotic Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome	
Velieva R.M., Pecherina T.B., Vorobiev A.S., Kashtalap V.V., Sedykh D.Yu.	1024
An Elderly Comorbid Patient with Atrial Fibrillation: What is Important to Know and What Should be Considered When Prescribing Anticoagulants?	
Pavlova E.V.	1031

OBITUARY

Vitaly A. Rogov 01.10.1957-16.11.2020	1039
Anatoly N. Britov 15.01.1934-03.12.2020	1041
Index of the Papers Published in the "Rational Pharmacotherapy in Cardiology" Journal in 2020	1043

Оценка доклинических проявлений атеросклероза коронарных и периферических артерий и параметров костной прочности у женщин

Ирина Анатольевна Скрипникова*, Мария Александровна Колчина, Ольга Владимировна Косматова, Маргарита Анатольевна Мягкова, Валерий Евгеньевич Новиков, Олеся Юрьевна Исайкина, Оксана Михайловна Драпкина

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

Цель. Изучить ассоциации между кальцификацией коронарных артерий, состоянием стенки периферических сосудов и показателями прочности костной ткани.

Материал и методы. В одномоментное исследование включено 200 женщин от 45 до 69 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие. Проводился опрос на наличие факторов сердечно-сосудистого риска и риска переломов. Толщина комплекса интима-медиа (КИМ), наличие и количество атеросклеротических бляшек (АБ) исследовались с помощью дуплексного сканирования. Оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), индекса аугментации (ИА) проводилась методом апplanationной тонометрии. Наличие депозитов кальция в коронарных сосудах определялось методом мультиспиральной компьютерной томографии с использованием индекса Агатстона. Минеральная плотность кости (МПК) позвоночника, шейки бедра и проксимального отдела бедра измерялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Маркер костной резорбции С-концевой телопептид коллагена 1 типа (СТх) определяли в сыворотке крови методом β -crosslaps.

Результаты. Между параметрами сосудистой жесткости, субклинического атеросклероза периферических сосудов и кальцификацией КА была отмечена позитивная корреляция: ИА и кальциевым индексом ($r=0,25$, $p<0,05$), толщиной КИМ и кальциевым индексом ($r=0,23$, $p<0,05$), наличием АБ и кальциевым индексом ($r=0,26$, $p<0,05$). СРПВ увеличивалась по мере нарастания КИ, но корреляция оставалась на уровне тенденций. Женщины с низкой костной массой имели более высокие показатели СРПВ ($p<0,05$), ИА ($p<0,01$), толщины КИМ ($p<0,02$), уровня СТх ($p<0,001$), а также большее количество АБ, чем таковые с нормальной МПК. СТх обратно коррелировал с СРПВ и кальциевым индексом ($p<0,05$). По данным многомерного линейного регрессионного анализа (с поправкой на возраст, длительность менопаузы, низкую массу тела, фактор курения и общий холестерин) был подтвержден независимый характер связи между индексом Агатстона и МПК во всех измеренных отделах скелета, между ИА и МПК шейки бедра, а также между толщиной КИМ и МПК шейки бедра. Связь между маркером костной резорбции СТх и МПК позвоночника и проксимального отдела бедра оставалась высоко достоверной.

Заключение. Корреляция показателей ригидности и субклинического атеросклероза периферических артерий, которая является предиктором высокого риска сердечно-сосудистых событий, позволяет предполагать важную роль изменений стенки периферических сосудов в повышении сердечно-сосудистого риска. Снижение МПК и повышение маркера костной резорбции, ассоциирующееся с увеличением показателей сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза и, особенно, кальцификацией коронарных артерий, позволяет думать об общности механизмов развития и прогрессирования атеросклероза и остеопороза. Поэтому раннее обследование женщин с высоким сердечно-сосудистым риском, оцененным по шкале SCORE, после 45 лет и до наступления менопаузы на предмет выявления сосудистой ригидности и наличия субклинического атеросклероза, а также выполнение рентгеновской денситометрии лицам с изменением этих показателей позволит стратифицировать риски осложнений атеросклероза и остеопороза и рекомендовать профилактический прием препаратов, снижающих сосудистую ригидность и повышающих МПК.

Ключевые слова: минеральная плотность кости, остеопороз, атеросклероз, кальцификация коронарных артерий, индекс Агатстона, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации.

Для цитирования: Скрипникова И.А., Колчина М.А., Косматова О.В., Мягкова М.А., Новиков В.Е., Исайкина О.Ю., Драпкина О.М. Оценка доклинических проявлений атеросклероза коронарных и периферических артерий и параметров костной прочности у женщин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):868-875. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-02.

Assessment of Subclinical Manifestations of Atherosclerosis of Coronary and Peripheral Arteries and Bone Strength Parameters in Women

Irina A. Skripnikova*, Maria A. Kolchina, Olga V. Kosmatova, Margarita A. Myagkova, Valery E. Novikov, Olesya Yu. Isaykina, Oxana M. Drapkina
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study associations between calcification of the coronary arteries (CA), the state of the peripheral vascular wall and bone strength indices.

Material and methods. In a cross-sectional study were included 200 women at the age 45-69 y.o. who were observed on an outpatient basis and signed informed consent. A survey was conducted on the presence of cardiovascular risk factors and the risk of fractures. The intima-media thickness (IMT), the presence and number of atherosclerotic plaques (AP) were studied using duplex scanning. Pulse wave velocity (PWV), augmentation index (AI) were measured by applanation tonometry. The presence of calcium deposits in coronary vessels was determined by multispiral computed tomography (MSCT) using the Agatston index. The bone mineral density (BMD) of the spine, hip neck (HN) and proximal hip (PH) was measured using double energy x-ray absorptiometry. The marker of bone resorption C-terminal telopeptide of type-1 collagen (CTx) was determined in blood serum by the β -crosslaps method.

Results. There was a positive correlation between the parameters of vascular stiffness, subclinical atherosclerosis of peripheral vessels and CA calcification: AI and calcium index ($r=0.25$, $p<0.05$), IMT and calcium index ($r=0.23$, $p<0.05$), presence of AP and calcium index ($r=0.26$, $p<0.05$). The PWV increased as the calcium index increased, but the correlation remained at the trend level. Women with low bone mass had higher PWV ($p<0.05$), AI ($p<0.01$), IMT ($p<0.02$), CTx level ($p<0.001$) and a higher number of AP than those with normal BMD. CTx was inversely correlated

with PWV and calcium index ($p < 0.05$). Based on multivariate linear regression analysis (adjusted for age, menopause duration, low body weight, smoking factor and total cholesterol) the independent nature of the relationship between the Agatston index and BMD in all the measured parts of the skeleton, between AI and BMD of HN, and between IMT and BMD of HN was confirmed. The relationship between the marker of bone resorption CTx and BMD of the spine and PH remained highly reliable.

Conclusion. The correlation of stiffness indices and subclinical atherosclerosis of peripheral arteries, which is a predictor of high risk of cardiovascular events, allows to suggest an important role of changes in the peripheral vascular wall in increasing cardiovascular risk. A decrease in BMD and an increase in the marker of bone resorption, associated with an increase in indices of vascular stiffness and subclinical atherosclerosis and, especially, CA calcification, allows us to think about the common mechanisms of development and progression of atherosclerosis and osteoporosis. Therefore, early examination of women with a high cardiovascular risk, assessed by the SCORE scale, after 45 years and before menopause to detect vascular rigidity and the presence of subclinical atherosclerosis, and performing x-ray densitometry for individuals with changes in these indices will allow stratify the risks of atherosclerosis and osteoporosis complications and recommend preventive use of drugs that reduce vascular rigidity and increase BMD.

Key words: bone mineral density, osteoporosis, subclinical atherosclerosis, coronary arteries calcification, Agatston index, pulse wave velocity, augmentation index.

For citation: Skripnikova I.A., Kolchina M.A., Kosmatova O.V., Myagkova M.A., Novikov V.E., Isaykina O.Yu., Drapkina O.M. Assessment of subclinical manifestations of atherosclerosis of coronary and peripheral arteries and bone strength parameters in women. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):868-875. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-02.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ISkripnikova@gnicpm.ru

Received/Поступила: 26.09.2020

Accepted/Принята в печать: 16.07.2020

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и остеопороз являются возраст-зависимыми заболеваниями и представляют собой серьезную угрозу для здоровья и качества жизни женщин в постменопаузальном периоде. В настоящее время накоплены многочисленные клинические и экспериментальные данные, позволяющие предполагать, что снижение минеральной плотности кости (МПК), нарушения фосфорно-кальциевого обмена и нарастание сосудистой жесткости наряду с доклиническими проявлениями системного атеросклероза – взаимосвязанные патологические процессы, которые имеют некоторые общие патогенетические механизмы [1,2]. Отмечается также сходство в течении этих заболеваний: они могут протекать бессимптомно долгие годы и зачастую проявляются клинически после наступления менопаузы. Однако доклинические изменения в сосудистой стенке и потеря костной ткани могут развиваться до наступления менопаузы в переходный период, сопровождающийся постепенным снижением уровня эстрогенов [3,4]. Для объективной оценки связи между атеросклерозом и остеопорозом чаще используют суррогатные маркеры этих заболеваний – кальцификацию аорты или коронарных артерий (КА), параметры субклинического атеросклероза, сосудистой ригидности и МПК [5,6]. Наиболее доступными и распространенными методами диагностики субклинического атеросклероза являются дуплексное сканирование сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и выраженности атеросклеротической бляшки (АБ), а также мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий (КА) с оценкой кальциевого индекса (КИ) [7]. Для оценки сосудистой жестко-

сти часто определяемыми параметрами являются скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекс аугментации (ИА) [8].

По данным клинико-эпидемиологических исследований снижение МПК увеличивает риск преждевременной смерти в значительной степени не за счет развития патологических переломов, а вследствие негативного влияния на прогноз ассоциированных с атеросклерозом ССЗ. Было установлено, что у пациентов с выявленным остеопорозом кальцификация аорты развивается чаще, чем у лиц с нормальной МПК [9,10]. У пациентов с хронической почечной недостаточностью, не нуждающихся в диализе, снижение МПК сопровождалось увеличением отложения кальция в КА, измеренном с помощью МСКТ [11]. Результаты недавних исследований позволяют рассматривать снижение МПК в качестве дополнительного независимого маркера высокого риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов пожилого возраста [12].

Учитывая, что механизмы развития остеопороза и атеросклероза ясны не до конца, было высказано предположение, что остеопороз частично связан с прогрессированием атеросклероза [13,14]. В недавнем исследовании J. Zhu и соавт. при ультразвуковом исследовании сосудов для оценки степени атеросклероза установили, что остеопоротический перелом и выраженное снижение МПК тесно связаны с возникновением эхогенных бляшек в сонных артериях и КА [15]. Более того, N. Veronese и соавт. [16] в систематическом обзоре показали, что переломы в анамнезе увеличивают риск смертности от ССЗ (отношение рисков [ОР] 1,78; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,09-2,91). Аналогичные результаты были получены

и в других исследованиях [17,18]. В серии работ, изучающих ассоциации между МПК и параметрами сосудистой ригидности, была отмечена отрицательная связь МПК с СРПВ и ИА [6,19,20]. С другой стороны, в проспективных наблюдательных исследованиях было продемонстрировано, что у женщин при прогрессировании кальцификации аорты наблюдается более интенсивная потеря МПК, а наличие кальцинатов в аорте является предиктором снижения костной массы и развития переломов [21,22]. Аналогичная ассоциация описана для кальцификации коронарных сосудов и потери костной массы [23,24].

Выявленные связи в механизмах развития обоих заболеваний способствуют лучшему пониманию патогенеза болезней, и в перспективе – разработке уникальных фармакологических средств и терапевтических подходов, способных одновременно купировать проявления обоих заболеваний у лиц пожилого возраста.

Целью настоящей работы является оценка взаимосвязи между кальцификацией КА, состоянием стенки периферических сосудов с МПК у женщин.

Материал и методы

Настоящее одномоментное исследование проведено на базе НМИЦ ТПМ с включением 200 женщин в возрасте от 45 до 69 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Для анализа использовались индивидуальные тематические карты пациентов, в которых была отражена информация о факторах риска ССЗ и остеопороза, сопутствующих заболеваниях и принимаемых препаратах, результаты обследований. Не включались в исследование пациенты со следующими заболеваниями и состояниями:

1. Все клинические проявления атеросклероза: наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, перенесенных нарушений мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атаки, установленного атеросклероза периферических артерий, гемодинамически значимых поражений клапанного аппарата сердца.

2. Установленный диагноз артериальной гипертензии 2-3 ст. (постоянный прием антигипертензивной терапии).

3. Заболевания, вызывающие вторичный остеопороз: эндокринные заболевания (сахарный диабет 1 типа, первичный гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, синдром Кушинга, болезнь Аддисона, гиперпролактинемия), болезни крови (множественная миелома, системный мастоцитоз, лимфома, лейкоз, пернициозная анемия), воспалительные ревматические заболе-

вания (анкилозирующий спондилоартрит, полимиозит/дерматомиозит, системная красная волчанка), заболевания желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция, болезнь Крона), хроническая почечная недостаточность, состояние после пересадки органов.

4. Злокачественные новообразования.

5. Прием препаратов, влияющих на костный обмен (менопаузальная гормональная терапия, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, препараты для лечения остеопороза).

6. Прием препаратов, влияющих на параметры сосудистой жесткости и МПК (статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ), только на сосудистую жесткость (антагонисты кальция, таблетированные сахароснижающие препараты, препараты магния), регулярно более полугода.

7. Оперативные вмешательства на позвоночнике и тазобедренных суставах, сопровождающиеся установкой металлоконструкций.

Всем женщинам проводили клинико-инструментальное и лабораторное обследования в амбулаторных условиях. Измеряли антропометрические данные (рост, вес, окружность талии и бедер) и проводили регистрацию артериального давления (АД). Определение общего холестерина (ОХС), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего кальция проводилось на биохимическом анализаторе Architectc8000 (Abbott, США). Маркер костной резорбции С-концевой телопептид коллагена 1 типа (СТх) исследовали в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (β -crosslaps).

Исследование МПК проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии аппаратом Hologic (Delphi W) в поясничных позвонках (L1-L4), шейке бедра и проксимальном отделе бедра. Результаты оценивались как в абсолютных значениях (г/см^2), так и в величинах стандартного отклонения (SD) от пика костной массы (Т-критерий). Диагноз «остеопения» устанавливали согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения при Т-критерии от -1 до -2,4 SD, «остеопороз» – -2,5 SD и ниже. Толщина КИМ, наличие и число атеросклеротических бляшек (АБ), степень стеноза сонных артерий исследовались с помощью дуплексного сканирования. Значения более 0,9 мм принимались за повышение толщины КИМ. Толщина КИМ более 1,5 мм свидетельствовала о наличии АБ. СРПВ и ИА оценивались методом аппланационной тонометрии (SphygmoCor). СРПВ 10 м/с и более считали патологической. ИА считался нормальным при отрицательном его значении, положительный ИА свидетельствовал о повышенной жесткости. Количественное определение коронарного кальция проводилось методом МСКТ на компьютерном томографе «Optima™CT660 (GE Healthcare) в по-

шаговом режиме. Толщина среза 0,75 мм. Для оценки степени кальцификации КА использовали индекс Агатстона, основанный на изучении коэффициента рентгеновского поглощения и площади кальцинатов. Результаты анализа степени кальцификации выражаются величиной КИ. За повышенный показатель КИ принималось значение более 100 ед.

Математическую и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладного программного обеспечения Statistica 12.0, SPSS Statistics 26.0 и Excel 2016. Для количественных переменных рассчитывались средние значения (М) и стандартные отклонения ($\pm SD$), качественные переменные описывали абсолютными и относительными значениями. Статистическая значимость различий между двумя группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, между тремя и более группами – критерия Краскела-Уоллиса. Производился ранговый корреляционный анализ с использованием коэффициента r -Спирмена. Для сравнения частот признаков и качественных переменных использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Также применялись линейный и логистический регрессионные анализы. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток составил $56,9 \pm 6,4$ лет. Характеристика пациентов в целом по группе представлена в табл. 1.

Избыточная масса тела отмечалась у 74 (37%) пациенток, ожирение – у 41 (20,5%). Артериальная гипертензия 1 ст. была выявлена у 32 (16%) женщин, не принимавших регулярно антигипертензивные препараты. У 23 (12%) пациенток присутствовал фактор курения. Гиперхолестеринемия обнаружена у 160 (80%) лиц.

Между параметрами сосудистой жесткости, субклинического атеросклероза периферических сосудов и кальцификацией КА была отмечена позитивная корреляция: ИА и КИ ($r=0,25$, $p < 0,05$), толщиной КИМ и КИ ($r=0,23$, $p < 0,05$), наличием АБ и КИ ($r=0,26$, $p < 0,05$). Только СРПВ не коррелировала с КИ.

В общей группе остеопороз был выявлен у 52 пациенток (26%), остеопения – у 91 (45,5%), нормальный уровень МПК – у 57 (28,5%). У пациенток с остеопорозом, несмотря на более старший возраст, были сопоставимые уровни АД по сравнению с женщинами, имеющими нормальные показатели МПК, а уровень ОХС был выше при наличии низкой МПК. Женщины с низкой костной массой имели более высокие показатели СРПВ ($p < 0,05$), ИА ($p < 0,01$), толщины КИМ ($p < 0,02$), уровня СТх ($p < 0,001$), а также большее количество АБ, чем таковые с нормальной МПК. Причем,

достоверные различия всех показателей отмечались у пациенток с выраженным снижением МПК, т.е. при остеопорозе, в то время как у женщин с небольшим снижением МПК (osteopenies) отмечалась тенденция к повышению этих показателей. Также низкая МПК, соответствующая как остеопении так и остеопорозу, ассоциировалась с высокими показателями КИ ($p < 0,03$; табл. 2).

Выявлена отрицательная корреляция между ИА и МПК во всех измеренных участках скелета ($p < 0,05$), толщиной КИМ и МПК шейки бедра ($p < 0,05$), наличием АБ и МПК проксимального отдела бедра и шейки бедра ($p < 0,05$). Наиболее сильная позитивная связь была отмечена между КИ и МПК во всех исследованных отделах скелета. Также отмечена отрицательная корреляция между маркером костной резорбции СТх и СРПВ, наличием АБ и КИ (табл. 3).

Table 1. Clinical and instrumental characteristics of patients (n=200)

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов (n=200)

Параметр	Значение (М $\pm$ SD)
Возраст, лет	56,9 $\pm$ 6,4
ИМТ, кг/м ²	26,4 $\pm$ 4,7
ЧСС, уд/мин	65,6 $\pm$ 9,2
САД, мм рт.ст.	124,7 $\pm$ 13,4
ДАД, мм рт.ст.	75,9 $\pm$ 8,4
SCORE, %	1,4 $\pm$ 1,1
КИМ справа СА, мм	0,92 $\pm$ 0,3
КИМ слева СА, мм	0,83 $\pm$ 0,3
Наибольшее из двух КИМ справа или слева, мм	0,85 $\pm$ 0,3
Индекс аугментации, %	27,5 $\pm$ 8,8
СРПВ, м/с	8,1 $\pm$ 1,6
Индекс Агатстона, ед	30,9 $\pm$ 69,3
Щелочная фосфатаза, Ед/л	66,5 $\pm$ 25,4
Кальций общий, ммоль/л	2,4 $\pm$ 0,1
Общий холестерин, ммоль/л	6,01 $\pm$ 1,3
СТх, нг/мл	0,40 $\pm$ 0,2
МПК L1-L4, г/см ²	0,89 $\pm$ 0,15
Т-критерий L1-L4, SD	-1,36 $\pm$ 1,41
МПК ШБ, г/см ²	0,73 $\pm$ 0,12
Т-критерий ШБ, SD	-1,10 $\pm$ 1,05
МПК ПОБ, г/см ²	0,88 $\pm$ 0,14
Т-критерий ПОБ, SD	-0,53 $\pm$ 1,1
ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, КИМ – толщина комплекса интима-медиа, СА – сонная артерия, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, СТх – С-концевой телопептид коллагена 1 типа, МПК – минеральная плотность кости, ШБ – шейка бедра, ПОБ – проксимальный отдел бедра, SD – стандартное отклонение	

Table 2. Comparative characteristics of the studied parameters depending on the state of the bone mass

Таблица 2. Сравнительная характеристика исследуемых параметров в зависимости от МПК

Показатели	Норма	Остеопения	Остеопороз
Возраст, лет	53,5±5,3	57,1±6,5***	60,6±5,2
САД, мм рт.ст.	125,6±13,7	123,9±13,2	125,2±13,5
ДАД, мм рт.ст.	76,9±1,4	75,6±8,2	75,1±8,4
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±1,6	6,02±0,9	6,3±1,5*
СТх, нг/мл	0,35±0,17	0,44±0,26	0,46±0,19***
Индекс аугментации, %	26,4±8,5	26,9±9,5	30,8±7,4**
СРПВ, м/с	7,9±1,5	8,2±1,5	9,3±1,8*
Толщина КИМ, мм	0,79±0,37	0,92±0,33	1,02±0,28*
Количество АБ в СА, п	0,86±1,12	1,63±1,50*	2,45±1,42*
Пациенты с АБ в СА, %	44	69	87*
Индекс Агатстона, ед	12,6±45,5	40,9±64,1*	73,75±85,7***

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,0001 по сравнению с Нормой
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, КИМ – толщина комплекса интима-медиа, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, СТх – С-концевой тепепептид коллагена 1 типа, АБ – атеросклеротическая бляшка, СА – сонные артерии

В линейном регрессионном анализе при поправке на возраст, наличие менопаузы, низкую массу тела, курение, уровень ОХС сохранилась отрицательная связь с АБ (p<0,05) и индексом Агатстона (p<0,02).

Распределение женщин в зависимости от наличия и продолжительности постменопаузы было следующим: с сохранным менструальным циклом – 29 (14,5%), постменопауза менее 5 лет – 53 (26,5%), от 5 до 10 лет – 60 (30%), более 10 лет – 58 (29%). Средняя продолжительность постменопаузального периода составила 7,4±6,4 лет. С наступлением менопаузы и увеличением продолжительности постменопаузы отмечался рост показателей сосудистой жесткости и субклинического АС: СРПВ (от 6,9 м/с до 9,1 м/с, p<0,05), ИА (от 23,3% до 32,1%, p<0,001),

толщины КИМ (от 0,72 мм до 1,03 мм, p<0,05), количество АБ (от 0,53 до 2,6, p<0,05), КИ (от 10,4 ед. до 50,8 ед., p<0,05), а также снижение МПК во всех отделах скелета. Отмечалась тенденция к увеличению уровня маркера костной резорбции СТх (табл. 4).

Примечательно, что изменения артериальной стенки встречались с высокой частотой у женщин после 45 лет до менопаузы и в первые 5 лет постменопаузы: АБ регистрировались у 30% женщин, СРПВ ≥ 10 м/с – у 42 %, ИА > 20% – у 58%.

По данным многомерного линейного регрессионного анализа (с поправкой на возраст, длительность менопаузы, низкую массу тела, фактор курения и ОХС) был подтвержден независимый характер связи между индексом Агатстона и МПК во всех измеренных отделах скелета, между ИА и МПК шейки бедра, а также между толщиной КИМ и МПК шейки бедра. Связь между маркером костного ремоделирования СТх и МПК L1-L4 и проксимального отдела бедра оставалась высоко достоверной (табл. 5).

Обратная корреляция СРПВ и наличия АБ с костной массой в регрессионном анализе не подтвердилась.

Обсуждение

В данной работе изучались ассоциации между изменениями в сосудистой стенке периферических артерий, кальцификацией КА и состоянием костной массы и костного обмена у женщин. Было отмечено изменение изучаемых параметров с наступлением менопаузы и продолжительностью постменопаузального периода: максимальные показатели сосудистой жесткости (ИА и СРПВ), субклинического атеросклероза (толщина КИМ, количество АБ, КИ) и наиболее низкая МПК были выявлены после 10 лет менопаузы. Аналогичные результаты были получены нами в другом исследовании, где изучалась связь между МПК, параметрами сосудистой ригидности и субклинического атеросклероза периферических сосудов у женщин в постменопаузальном периоде [20]. Необходимо от-

Table 3. Correlation relationship between the parameters of the state of the peripheral and coronary arteries vascular wall and bone tissue strength indicators

Таблица 3. Корреляция между параметрами состояния сосудистой стенки периферических и коронарных артерий и показателями прочности костной ткани

Параметр	ИА	СРПВ	КИМ	Наличие АБ в СА	Индекс Агатстона
МПК ПОБ, г/см ²	-0,23*	-0,01	-0,06	-0,21*	-0,38**
МПК ШБ, г/см ²	-0,21*	-0,04	-0,22*	-0,24*	-0,37**
МПК L1-L4, г/см ²	-0,33**	-0,08	-0,06	-0,12	-0,51**
СТх (нг/мл)	–	-0,20*	-0,14	-0,26**	-0,18*

*p<0,05, **p<0,01
ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, КИМ – толщина комплекса интима-медиа, АБ – атеросклеротическая бляшка, СА – сонная артерия, СТх – С-концевой тепепептид коллагена 1 типа, МПК – минеральная плотность кости, ШБ – шейка бедра, ПОБ – проксимальный отдел бедра

Table 4. The studied indicators depending on the presence and duration of menopause

Таблица 4. Изучаемые показатели в зависимости от наличия и длительности менопаузы

Параметр	До менопаузы	Постменопауза <5 лет	Постменопауза 5-10 лет	Постменопауза >10 лет	p
Наибольшее из двух КИМ мм	0,72±0,29	0,72±0,31	0,89±0,35	1,03±0,34	0,05
ИА, %	23,3±8,5	27,7±10,2	28,1±7,0	32,1±7,8	0,001
СРПВ, м/с	6,9±0,9	7,5±0,9	7,9±1,6	9,1±1,9	0,05
Количество АБ в СА, n	0,53±0,42	0,84±0,65	1,36±0,97	2,6±1,35	0,05
КИ, ед	10,4±8,8	26,6±17,9	35,5±10,7	50,8±25,3	0,05
СТх, нг/мл	0,35±0,21	0,42±0,20	0,47±0,18	0,41±0,27	0,06
МПК L1-L4, г/см ²	1,00±0,10	0,93±0,16	0,85±0,13	0,83±0,14	0,0001
Т-критерий L1-L4	-0,43±0,92	-0,97±1,53	-1,72±1,15	-1,98±1,28	0,0001
МПК ШБ, г/см ²	0,77±0,09	0,76±0,14	0,70±0,10	0,69±0,09	0,01
Т-критерий ШБ	-0,77±0,82	-0,75±1,26	-1,31±0,90	-1,49±0,84	0,02
МПК ПОБ, г/см ²	0,91±0,10	0,88±0,16	0,86±0,12	0,83±0,11	0,03
Т-критерий ПОБ	-0,22±0,84	-0,19±1,32	-0,72±0,99	-0,91±0,92	0,03
Данные представлены в виде M±SD					
КИМ – толщина комплекса интима-медиа, ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, АБ – атеросклеротическая бляшка, СА – сонная артерия, КИ – кальциевый индекс, СТх – С-концевой телопептид коллагена 1 типа, МПК – минеральная плотность кости, ШБ – шейка бедра, ПОБ – проксимальный отдел бедра					

Table 5. Comparative significance of risk factors for a decrease in BMD (according to linear regression analysis)

Таблица 5. Сравнительная значимость факторов риска снижения МПК (по данным линейного регрессионного анализа)

Факторы/маркеры риска	МПК L1-L4		МПК ШБ		МПК ПОБ	
	β	p	β	p	β	p
Константа	0,924	0,0001	0,952	0,0001	0,922	0,0001
Возраст	-0,005	0,001	-0,004	0,003	-0,003	0,033
Длительность постменопаузы	-0,007	0,0001	-0,005	0,0001	-0,004	0,005
Общий холестерин	-0,15	0,02	-0,18	>0,05	-0,13	>0,05
СТх	-0,11	0,02	-0,08	0,02	-0,13	0,003
ИМТ <18 кг/м ²	0,008	0,0001	0,012	0,0001	0,015	0,001
Курение	-0,04	>0,05	-0,08	>0,05	-0,06	>0,05
СРПВ	-0,008	>0,05	0,000	>0,05	0,006	>0,05
ИА	0,000	>0,05	-0,002	0,02	-0,001	>0,05
Толщина КИМ	0,039	>0,05	0,039	0,05	0,011	>0,05
АБ в СА	-0,024	>0,05	-0,019		-0,014	>0,05
КИ	-0,001	0,0001	-0,001	0,017	0,000	0,047
β – коэффициент регрессии, МПК – минеральная плотность кости, ШБ – шейка бедра, ПОБ – проксимальный отдел бедра, СТх – С-концевой телопептид коллагена 1 типа, ИМТ – индекс массы тела, ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, КИМ – толщина комплекса интима-медиа, АБ – атеросклеротическая бляшка, СА – сонная артерия, КИ – кальциевый индекс						

метить, что ранее упоминалось о повышении сосудистой жесткости у молодых людей до 40 лет, что сопровождалось (при проспективном наблюдении) повышением частоты ишемического инсульта [25]. При анализе связи между состоянием сосудистой стенки и костной массой у женщин в возрасте 45 лет и старше данное исследование демонстрировало, что пара-

метры сосудистой жесткости (СРПВ и ИА) и субклинического атеросклероза (толщина КИМ и наличие АБ) периферических сосудов были достоверно выше у женщин с остеопорозом по сравнению с пациентками, имеющими нормальную МПК. Однако в регрессионном анализе при поправке на ряд показателей подтвердилась независимая связь ИА и толщины КИМ с

МПК шейки бедра. Ассоциация СРПВ и наличия АБ с МПК была не так устойчива, хотя в других исследованиях авторы сообщали о значимой и самостоятельной связи между этими показателями. В японском популяционном исследовании в течение 10-летнего наблюдения у женщин с низкой МПК значительно увеличивалась артериальная ригидность, представленная СРПВ, а у женщин с остеопорозом, осложненным переломами позвонков, было выявлено значимое увеличение толщины КИМ в сонной артерии [26,27]. В одномоментном исследовании мужчин и женщин среднего и пожилого возраста низкая МПК была связана с высокой частотой выявления АБ [17]. У женщин в постменопаузе с низкой МПК и наличием АБ частота переломов позвонков была значительно выше, чем у женщин без АБ, и эти ассоциации оставались значимыми после поправки на факторы риска атеросклероза [18].

Связь между КИ и МПК во всех отделах скелета была более значимой, чем с показателями сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза периферических артерий, что также согласовывалось с исследованиями других авторов. В исследовании S.O. Song и соавт. показана сильная связь между снижением МПК позвоночника и проксимального отдела бедра и увеличением содержания кальция в КА по данным МСКТ [28]. В другом исследовании продемонстрировано, что у женщин с остеопоротическими переломами нарастала частота кальцификации аорты и КА, выраженность которой коррелировала со снижением МПК [29]. Давно известно, что низкая МПК является фактором риска и предиктором переломов. В недавних крупных исследованиях и метаанализах МПК, наряду с переломами позвонка или бедра, рассматривалась в качестве предикторов ССЗ и смертности от них [16,21].

На сегодняшний день существуют единичные исследования, отражающие взаимоотношения показателей костного метаболизма и состояния сосудистой стенки. В данной работе маркер костной резорбции

СТх негативно коррелировал с СРПВ, наличием АБ в сонных артериях и кальциевых депозитов в КА, однако при поправке на возраст, наличие менопаузы, низкую массу тела, курение, уровень ОХС сохранилась связь с АБ и индексом Агатстона. При оценке уровня СТх у мужчин с ИБС с разной тяжестью атеросклероза и количеством пораженных артерий не было найдено корреляций с кардиоваскулярными событиями (инфарктом миокарда и инсультом) [30].

Заключение

Корреляция показателей ригидности и субклинического атеросклероза периферических артерий, которая является предиктором высокого риска сердечно-сосудистых событий, позволяет предполагать важную роль изменений стенки периферических сосудов в повышении сердечно-сосудистого риска. Снижение МПК и повышение маркера костной резорбции, ассоциирующееся с увеличением показателей сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза и, особенно, кальцификацией КА, позволяет думать об общности механизмов развития и прогрессирования атеросклероза и остеопороза. Поэтому при констатации повышенного сердечно-сосудистого риска с применением шкалы SCORE на амбулаторном этапе у женщин после 45 лет и до наступления менопаузы целесообразно проведение исследований, направленных на выявление субклинического атеросклероза, а также на определение снижения костной массы (рентгеновская денситометрия). Предложенный алгоритм действий позволит стратифицировать риски осложнений атеросклероза и остеопороза и рекомендовать профилактический прием препаратов, снижающих сосудистую ригидность и повышающих МПК.

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. Lampropoulos C.E., Papaioannou I., D'Cruz D.P. Osteoporosis-a risk factor for cardiovascular disease? *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:587-98. DOI:10.1038/nrrheum.2012.120.
2. den Uyl D., Nurmohamed M.T., van Tuyl L.H., et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk: a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):R5. DOI:10.1186/ar3224.
3. Khan Z.A., Janssen I., Mazzerelli J.K., et al. Aortic stiffness changes indicator of vascular aging during, after menopause. *Am J Cardiol.* 2018;12(7):1161-8. DOI:10.1016/j.amjcard. 2018.06.039.
4. Zhaleh S.S., Rezaie E.H., Milani N., et al. Evaluation of Bone Mineral Density in Perimenopausal Period. *Arch Bone Jt Surg.* 2018; 6 (1): 57-62.
5. Schulz E., Arfai K., Liu X., et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4246-53.
6. Mangiagallo R.A., Alagona C., Pennisi P. Increased augmentation index and central aortic blood pressure in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19:49-56. DOI:10.1007/s00198-007-0438-5.
7. Boytsov S.A., Kukharchuk V.V., Karpov Yu.A., et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor for cardiovascular complications. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012;11(3):82-6 (In Russ.) [Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2012;11(3):82-6]. DOI:10.15829/1728-8800-2012-3-82-86.
8. Laurent S., Cockcroft J., van Bortel L., et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-605. DOI:10.1093/eurheartj/ehl254.
9. Rajamannan N.M. Osteocardiology. Cardiac bone formation. London: Springer; 2018. DOI:10.1007/978-3-319-64994-8.
10. Li S., Yin L., Li K., et al. Relationship of volumetric bone mineral density by quantitative computed tomography with abdominal aortic calcification. *Bone.* 2020;133:115226. DOI:10.1016/j.bone. 2020.115226.
11. Filgueira A., Carvalho A.B., Tomiyama C. Is Coronary Artery Calcification Associated with Vertebral Bone Density in Nondialyzed Chronic Kidney Disease Patients? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1456-62. DOI:10.2215/CJN.10061110.

12. Campos-Staffico A.M., Freitas W.M., Carvalho L.S., et al. Lower bone mass is associated with sub-clinical atherosclerosis, endothelial dysfunction and carotid thickness in the very elderly. *Atherosclerosis*. 2020;292:70-4. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.007.
13. Reid I.R., Evans M.C., Ames R., et al. The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:1372-4. DOI:10.1210/jcem-72-6-1372.
14. Vogt M.T., San Valentin R., Forrest K.Y., et al. Bone mineral density and aortic calcification: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:140-5. DOI:10.1111/j.1532-5415.1997.tb04498.x.
15. Zhu J., Guo F., Zhang J., et al. Relationship between carotid or coronary artery calcification and osteoporosis in the elderly. *Minerva Med*. 2019;110:12-7. DOI:10.23736/S0026-4806.18.05632-X.
16. Veronesi N., Stubbs B., Crepaldi G., et al. Relationship between low bone mineral density and fractures with incident cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1126-35. DOI:10.1002/jbmr.3089.
17. Jørgensen L., Joakimsen O., Rosvold Berntsen G.K., et al. Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: a population-based study. *Am J Epidemiol*. 2004;160:549-56. DOI:10.1093/aje/kwh252.
18. Kim S.H., Kim Y.M., Cho M.A., et al. Echogenic carotid artery plaques are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int*. 2008;82:411-7. DOI:10.1007/s00223-008-9141-6.
19. Sumino H., Ichikawa S., Kasama S., et al. Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. *Maturitas*. 2006;55:212-8. DOI:10.1016/j.maturitas.2006.02.008.
20. Alikhanova N.A., Skripnikova I.A., Tkacheva O.N., et al. Association of parameters of vascular stiffness and subclinical atherosclerosis with bone mass in postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;2:51-6 (In Russ.) [Алиханова Н.А., Скрипникова И.А., Ткачева О.Н., и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2016;2:51-6]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-51-56.
21. Schulz E., Arfai K., Lui X., et al. Aortic Calcification and the Risk of Osteoporosis and Fractures. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(9):4246-53. DOI:10.1210/jc.2003-030964.
22. Kiel D.P., Kaupilla L.I., Cupples L.A., et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25-year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int*. 2001;68(5):271-6. DOI:10.1007/BF02390833.
23. Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A., et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(8):1059-63. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.06.034.
24. Campos-Obando N., Kavousi M., Roeters H.E., et al. Bone health and coronary artery calcification: The Rotterdam Study. *Atherosclerosis*. 2015;241:278-83. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.013.
25. Pereira T., Maldonado J., Pereira L., et al. Aortic stiffness is an independent predictor of stroke in hypertensive patients. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(5):437-43. DOI:10.5935/abc.20130079.
26. Tamaki J., Iki M., Hirano Y., et al. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporosis Int*. 2009;20:53-60. DOI:10.1007/s00198-008-0633-z.
27. Jaalkhorol M., Fujita Y., Kouda K., et al. Low bone mineral density is associated with an elevated risk of developing increased arterial stiffness: a 10-year follow-up of Japanese women from the Japanese population-based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *Maturitas*. 2019;119:39-45. DOI:10.1016/j.maturitas.2018.11.001.
28. Song S.O., Park K.W., Yoo S.H., et al. Association of coronary artery disease and osteoporotic vertebral fracture in Korean men and women. *Endocrinol Metab*. 2012;27(1):39-44.
29. Qu X., Huang X., Jin F., et al. Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013;166:385-93. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.10.114.
30. Raskina T.A., Letaeva M.V., Voronkina A.V. Relationship between indicators of bone remodeling, bone mineral density, and severity of coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease. *Modern Rheumatology*. 2018;12(1):26-32 (In Russ.) [Раскина Т.А., Летаева М.В., Воронкина А.В. Связь показателей костного ремоделирования, минеральной плотности костной ткани и тяжести коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. *Современная Ревматология*. 2018;12(1):26-32].

About the Authors:

Irina A. Skripnikova – MD, PhD, Head of Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Maria A. Kolchina – Junior Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Olga V. Kosmatova – MD, PhD, Senior Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Margarita A. Myagkova – Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Valery E. Novikov – MD, PhD, Laboratory assistant, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Olesya Yu. Isaykina – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for the use of outpatient diagnostic methods in the prevention of chronic noncommunicable diseases in the healthcare system, 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:

Скрипникова Ирина Анатольевна – д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, НМИЦ ТПМ

Колчина Мария Александровна – м.н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ТПМ

Косматова Ольга Владимировна – к.м.н., с.н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ТПМ

Мягкова Маргарита Анатольевна – н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ТПМ

Новиков Валерий Евгеньевич – к.м.н., лаборант-исследователь, отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ТПМ

Исайкина Олеся Юрьевна – к.м.н., с.н.с., лаборатория применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ТПМ

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

Роль speckle-tracking эхокардиографии в оценке ремоделирования левого желудочка после инфузии стрептокиназы у пациентов с острым передним инфарктом миокарда

Шерин Ибрагим Фараг*, Халед Эмад ад-Дин эль-Раббат, Мохамед Али эль-Авади, Аль-Шима Мохамед Сабри

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

Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) является неблагоприятным последствием острого инфаркта миокарда.

Цель. Оценить роль speckle-tracking эхокардиографии в диагностике ремоделирования ЛЖ после применения стрептокиназы у пациентов с острым передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST).

Материал и методы. В исследование было включено 200 пациентов с впервые развившимся острым передним ИМнST, получивших стрептокиназу в качестве реперфузионной терапии. Традиционная эхокардиография и speckle-tracking эхокардиография проводились в течение трех дней от момента госпитализации и 3 мес спустя. В зависимости от развития ремоделирования ЛЖ пациенты были разделены на две группы: группа I – пациенты, у которых сформировалось ремоделирование (n=60), и группа II – пациенты, у которых ремоделирование ЛЖ не сформировалось (n=140).

Результаты. У пациентов с ремоделированием ЛЖ отмечались более низкие показатели глобальных продольной (ГПД) и циркулярной (ГЦД) деформаций ($-13,19 \pm 4,57$ по сравнению с $-18,90 \pm 4,23$ % и $-13,16 \pm 4,27$ по сравнению с $-17,16 \pm 3,3$ %, соответственно, $p < 0,001$). По нашим данным наибольшей диагностической точностью в прогнозировании развития ремоделирования ЛЖ обладали: ГПД $> -13,5$ (Area under curve [AUC] 0,816, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,754-0,877, $p < 0,001$, чувствительность 60,0%; специфичность 87,1%) и ГЦД $> -16,21$ (AUC 0,785, 95% ДИ 0,719-0,85, $p < 0,001$, чувствительность 75,0%; специфичность 71,4%).

Вывод. Speckle-tracking эхокардиография с оценкой ГПД и ГЦД продемонстрировала высокую чувствительность и специфичность в отношении прогноза развития ремоделирования ЛЖ после острого инфаркта миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, speckle-tracking, ремоделирование левого желудочка.

Для цитирования: Фараг Ш.И., эль-Раббат Х.Э., эль-Авади М.А., Сабри А.М. Роль speckle-tracking эхокардиографии в оценке ремоделирования левого желудочка после инфузии стрептокиназы у пациентов с острым передним инфарктом миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):876-880. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-04.

Role of Speckle Tracking in the Evaluation of Left Ventricular Remodeling After Streptokinase Infusion in Patients with Acute Anterior Myocardial Infarction

Shereen Ibrahim Farag*, Khaled Emad El-Din El-Rabbat, Mohamed Ali El-Awadi, AL-Shimaa Mohamed Sabry
Benha University
Fareed Nada Street, Benha, Qalubia Governorate, 13511 Arab Republic of Egypt

Background. Left ventricular (LV) remodeling is an adverse consequence after acute myocardial infarction

Aim. To assess the role of speckle tracking in the evaluation of LV remodeling after streptokinase infusion in patients with acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. A total of 200 patients with first acute anterior STEMI received streptokinase as a reperfusion therapy were included. Conventional echocardiography and speckle tracking were performed within 3 days of admission and 3 months later. According to the development of LV remodeling, patients were classified into two groups. Group (I) patients with LV remodeling (60 patients) and group (II) patients without remodeling (140 patients).

Results. Patients with LV remodeling had lower global longitudinal (GLS) and circumferential (GCS) strain values ($-13,19 \pm 4,57$ vs. $-18,90 \pm 4,23$ % and $-13,16 \pm 4,27$ vs. $-17,16 \pm 3,3$ %, respectively, $p < 0,001$). GLS cutoff value of $> -13,5$ was shown to have the best diagnostic accuracy (sensitivity = 60.0% & specificity = 87.1%) in predicting LV remodeling (AUC 0.816, 95% confidence interval [CI] 0.754-0.877, $p < 0,001$). GCS cutoff value of $> -16,21$ was shown to have the best diagnostic accuracy (sensitivity = 75.0% & specificity = 71.4%) in predicting LV remodeling (AUC 0.785, 95%CI 0.719-0.85, $p < 0,001$).

Conclusion. Speckle tracking echocardiography either longitudinal or circumferential strain has good sensitivity and specificity in predicting LV remodeling after acute myocardial infarction.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction; speckle-tracking; ventricular remodeling.

For citation: Farag S.I., El-Rabbat K.E., El-Awadi M.A., Sabry A.M. Role of Speckle Tracking in the Evaluation of Left Ventricular Remodeling After Streptokinase Infusion in Patients with Acute Anterior Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):876-880. DOI:10.20996/1819-6446-2019-11-04.

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

Received/Поступила: 18.06.2020

Accepted/Принята в печать: 16.07.2020

Введение

Во всем мире сохраняется высокий уровень заболеваемости и смертности, связанных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и его неблагоприятными последствиями. Прогноз пациентов с ОИМ зависит от изменения геометрии левого желудочка (ЛЖ) [1].

Изменение геометрии ЛЖ после ОИМ является сложным процессом, состоящим из нескольких фаз. Ремоделирование ЛЖ после ОИМ играет важную роль в формировании сердечной недостаточности (СН), желудочковых аритмий и, следовательно, в увеличении смертности [2]. Выявление признаков ремоделирования ЛЖ играет ключевую роль в стратификации риска в раннем постинфарктном периоде [3].

В ряде работ продемонстрирована эффективность методики speckle-tracking эхокардиографии в оценке степени миокардиальной деформации и сократимости при различных заболеваниях сердца [4].

Целью нашей работы являлось изучение роли speckle-tracking эхокардиографии в оценке ремоделирования ЛЖ у пациентов с острым передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) после применения стрептокиназы в качестве тромболитической терапии.

Материал и методы

Дизайн исследования и отбор пациентов

Одноцентровое проспективное исследование было проведено на базе кардиологического отделения Университетской больницы г. Бенха в период с августа 2017 г. по март 2019 г.; исследование было одобрено локальным этическим комитетом. В исследование включались пациенты, поступившие в стационар по поводу впервые возникшего острого переднего ИМпST в течение 12 ч от начала заболевания и получившие стрептокиназу в качестве тромболитической терапии. У всех пациентов был нормальный синусовый ритм. Во всех случаях было подписано информированное согласие.

Пациенты с предшествующими инфарктом миокарда (ИМ), чрескожным коронарным вмешательством или операцией коронарного шунтирования, а также с противопоказаниями к тромболитической терапии, значимыми клапанными пороками сердца и неудовлетворительными эхокардиографическими изображениями из исследования исключались.

Эхокардиография

Эхокардиографическое исследование проводилось в течение трех дней от поступления в стационар, затем – спустя 3 мес. Все исследования проводились на аппарате Philips EPIQ 7C, Release 1.7 (Philips Healthcare, Andover, MA, USA) Q lab 10.4 и записывались для последующего анализа. Фракция выброса левого же-

лудочка (ФВЛЖ) рассчитывалась по модифицированному методу Симпсона [5]. Тканевая доплерография в режиме импульсно-волнового доплера использовалась для оценки систолической (S) и диастолических (e' и a') скоростей движения кольца митрального клапана [6]. При проведении speckle-tracking эхокардиографии получали изображения трех последовательных сердечных циклов на фоне задержки дыхания при высокой частоте кадров (> 70 кадров/сек) в апикальной четырехкамерной, апикальной двухкамерной и апикальной трехкамерной позициях. Использовался полуавтоматический метод с идентификацией трех точек: базальная септальная, базальная латеральная и апикальная. После этого программа автоматически генерировала кривые деформации (стрейнов) для различных сегментов миокарда ЛЖ. Показатели деформации для всех сегментов записывались и усреднялись для получения глобальной продольной деформации (ГПД) [7]. Глобальная циркулярная деформация (ГЦД) оценивалась в парастернальной позиции по короткой оси на базальном уровне, уровне папиллярных мышц и апикальном уровне [7].

Статистический анализ: Статистический анализ данных проводился с использованием SPSS, версия 25. (IBM, Armonk, Нью-Йорк, США). Для количественных переменных определялись среднее арифметическое и стандартное отклонение. Категорийные данные определялись как числа и процентные соотношения. Количественные данные оценивались на нормальность с использованием соответствующих тестов и результатов прямых визуализирующих методов. Сравнение случаев с ремоделированием и с отсутствием ремоделирования проводилось с использованием t-критерия для независимых выборок. Категорийные данные сравнивались с использованием критерия χ -квадрат. Для прогнозирования ремоделирования проводился анализ ROC-кривых для глобальных продольного и циркулярного стрейнов, в каждом случае рассчитывалась площадь под кривой (Area under curve – AUC). Рассчитывались пограничные (cutoff) и диагностические показатели, включая чувствительность и специфичность. Для прогнозирования развития ремоделирования проводился также многофакторный логистический регрессионный анализ. Рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95%-доверительным интервалом (ДИ). Все значения p были двусторонними. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

В исследование было включено 200 пациентов с острым передним ИМпST, которым была введена стрептокиназа в качестве тромболитической терапии. Пациенты были поделены на две группы в зависимости от развития ремоделирования ЛЖ, которое опре-

Table 1. Demographics and general characteristics of patients with and without remodeling

Таблица 1. Общие и демографические характеристики пациентов с/без ремоделирования

Параметр	Группа I (n=60)	Группа II (n=140)	p	
Возраст, годы	61±13	56±14	0,023	
Мужской пол, n (%)	36 (60,0)	52 (37,1)	0,003	
Сахарный диабет, n (%)	31 (51,7)	65 (46,4)	0,497	
Дислипидемия, n (%)	34(56,7)	80 (57,1)	0,95	
Артериальная гипертензия, n (%)	28 (46,7)	60 (42,9)	0,619	
Курение, n (%)	Некурящие	26 (43,3)	54 (38,6)	0,089
	Курившие в прошлом	16 (26,7)	23 (16,4)	
	Курящие	18 (30,0)	63 (45,0)	
Наследственность, n (%)	10 (16,7)	33 (23,6)	0,276	
Успешная реперфузия, n (%)	38 (63,3)	115 (82,1)	0,004	
ЧСС, уд/мин	85±14	80±16	0,041	
САД, мм рт.ст.	119±30	125±30	0,18	
ДАД, мм рт.ст.	73±20	76±17	0,24	
Класс по Killip, n (%)	I	36 (60,0)	98 (70,0)	0,078
	II	12 (20,0)	28 (20,0)	
	III	4 (6,7)	9 (6,4)	
	IV	8 (13,3)	5 (3,6)	

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

ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Table 2. Echocardiographic parameters in study groups

Таблица 2. Эхокардиографические параметры обследованных пациентов

Параметр	Группа I (n=60)	Группа II (n=140)	p
ФВЛЖ, %	46,07±15,38	54,13±11,56	<0,001
КДОЛЖ, мл	115,66±10,62	86,20±15,49	<0,001
КСОЛЖ, мл	66,82±22,38	40,6±16,6	<0,001
ИС	1,33±0,23	1,23±0,17	0,002
Волна S, см/с	7,08±1,63	7,54±1,38	0,041
Волна e', см/с	7,07±1,35	7,53±1,25	0,022
Волна a', см/с	7,79±2,09	8,62±1,58	0,002
ГПД, %	-13,19±4,57	-18,90±4,23	<0,001
ГЦД, %	-13,16±4,27	-17,16±3,3	<0,001

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДОЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСОЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, ИС – индекс нарушения локальной сократимости миокарда, ГПД – глобальная продольная деформация, ГЦД – глобальная циркулярная деформация

делялось как увеличение конечно-диастолического и/или конечно-систолического объемов (КДО и КСО, соответственно) на 20% и более в течение 3-месячного периода наблюдения. В группу I вошли 60 пациентов с ремоделированием ЛЖ, и в группу II – 140 пациентов без ремоделирования ЛЖ. В табл. 1 пред-

Table 3. In-hospital complication in patients with and without left ventricular remodeling

Таблица 3. Внутрибольничные осложнения у пациентов с/без ремоделирования левого желудочка

Параметр	Группа I (n=60)	Группа II (n=140)	p
Сердечная недостаточность, n (%)	12 (20,0)	15 (10,7)	0,078
Отек легких, n (%)	4 (6,7)	12 (8,6)	0,649
Кардиогенный шок, n (%)	4 (6,7)	2 (1,4)	0,067
Аритмия, n (%)	29 (48,3)	44 (31,4)	0,023
Кровотечения, n (%)	12 (20,0)	17 (12,1)	0,148
Повторный инфаркт, n (%)	6 (10,0)	7 (5,0)	0,189
Инсульт, n (%)	6 (10,0)	11 (7,9)	0,619

ставлены демографические и клинические характеристики обеих групп при включении в исследование.

Эхокардиографические параметры

Пациенты группы I по сравнению с группой II имели более низкую ФВЛЖ (46,07±15,38 против 54,13±11,56 %, соответственно, p<0,001), значительно более высокие показатели КДО ЛЖ 115,66±10,62 против 86,20±15,49 мл, соответственно) и КСО ЛЖ (66,82±22,38 против 40,6±16,6 мл, соответственно, p<0,001). Пациенты с ремоделированием ЛЖ имели более низкие значения ГПД и ГЦД (-13,19±4,57 против -18,90±4,23 % и -13,16±4,27 против -17,16±3,3 %, соответственно, p<0,001; табл. 2).

Внутрибольничные осложнения

Аритмии чаще развивались в группе пациентов с ремоделированием ЛЖ (48,3% по сравнению с 31,4% в группе II, p=0,023). В то же время в частоте таких осложнений, как сердечная недостаточность, кардиогенный шок, малые кровотечения, инсульт и рецидив инфаркта миокарда значимых различий не было (табл. 3).

При помощи мультивариантного анализа с использованием прямого пошагового метода было продемонстрировано, что ФВЛЖ, КДО ЛЖ, ГПД и ГЦД являются независимыми предикторами ремоделирования ЛЖ у пациентов с острым передним ИМ, получившим лечение стрептокиназой. В случае ФВЛЖ снижение показателя на одну единицу повышало риск развития ремоделирования на 12,9% (ОШ=1,129, 95%ДИ 1,053-1,21; p=0,001), а прирост КДО ЛЖ на одну единицу увеличивал риск развития ремоделирования на 21,1% (ОШ =1,211, 95%ДИ 1,126-1,303; p<0,001).

Что касается показателей деформации миокарда, то снижение на каждую единицу показателя ГПД

Table 4. Multivariate logistic regression analysis for prediction of remodeling

Таблица 4. Множественный логистический регрессионный анализ в прогнозировании развития ремоделирования левого желудочка

Параметр	Критерий Wald	ОШ	95%ДИ	p
ФВЛЖ	11,591	1,129	1,053 - 1,21	0,001
КДОЛЖ	26,462	1,211	1,126 - 1,303	<0,001
ГПД	17,442	1,39	1,2 - 1,62	<0,001
ГЦД	11,27	1,42	1,16 - 1,75	0,001

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДОЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, ГПД – глобальная продольная деформация, ГЦД – глобальная циркулярная деформация, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

повышало риск ремоделирования на 39% (ОШ=1,39, 95%ДИ 1,2-1,62; $p<0,001$), а ГЦД – на 42% (ОШ=1,42, 95%ДИ 1,16-1,75; $p=0,001$; табл. 4).

Для оценки диагностической значимости (результатирующей точности) ГПД и ГЦД в прогнозировании развития ремоделирования ЛЖ у пациентов с ОИМ, получивших лечение стрептокиназой, использовалось построение ROC-кривых. Было показано, что значение ГПД $> -13,5$ имеет наибольшую диагностическую точность (чувствительность 60%, специфичность 87,1%) в предсказании развития ремоделирования ЛЖ (AUC 0,816, 95%ДИ 0,754-0,877, $p<0,001$). В случае ГЦД наиболее высокая диагностическая точность (чувствительность 75%, специфичность 71,4%) была продемонстрирована для значений $> -16,21$ (AUC 0,785, 95%ДИ 0,719-0,85; $p<0,001$). AUC была больше для ГПД, чем ГЦД; соответственно, ГПД являлся более точным предиктором ремоделирования ЛЖ (рис. 1).

Обсуждение

Ремоделирование левого желудочка – сложный процесс, связанный с множественными изменениями структуры и функции сердечной мышцы. Во многих исследованиях был продемонстрирован неблагоприятный прогноз ремоделирования левого желудочка после ОИМ в отношении формирования сердечной недостаточности и смертельного исхода [8].

Ремоделирование ЛЖ характеризуется прогрессирующим увеличением как КСО, так и КДО ЛЖ, первым может увеличиваться КСО вследствие нарушения систолической функции [9].

Изучение ранних предикторов ремоделирования продолжается. Важно понимать, какие результаты обследования могут помочь в идентификации пациентов с высоким риском развития ремоделирования ЛЖ; традиционная эхокардиография широко доступна, но ее значимость в предсказании развития ремоделирования ЛЖ достаточно низкая [10].

Целью нашего исследования было оценить роль методики speckle tracking в диагностике ремоделирования ЛЖ у пациентов с острым передним ИМ, получившим стрептокиназу в качестве тромболитической терапии.

Мы установили, что пациенты с ремоделированием ЛЖ имели более низкие показатели ГПД и ГЦД ($p<0,001$), что соответствует результатам, полученным T. Bochenek с соавт. [10], продемонстрировавшим, что показатели ГПД были ниже у пациентов с ремоделированием ЛЖ после первичного чрескожного коронарного вмешательства по поводу ИМнСТ, чем у пациентов без ремоделирования ($-12,9\pm5,9$ против $-15,9\pm3,6\%$, соответственно; $p=0,01$). D. Mele с соавт. [11] также выявили значительно более низкий ГПД в группе с ремоделированием ЛЖ ($-11,2\pm2,5$ и $-14,8\pm3,2$, соответственно; $p=0,003$).

Мультивариантный анализ показал, что ФВЛЖ, КДО ЛЖ, ГПД и ГЦД были независимыми предикторами ремоделирования ЛЖ у пациентов с острым инфарктом миокарда, получившим лечение стрептокиназой.

Наши данные совпадают с результатами A. D'Andrea с соавт. [12], которые продемонстрировали, что ГПД является надежным предиктором ремоделирования ЛЖ с чувствительностью 84,8% и специфичностью 87,8%. M.L. По данным M.L. Antoni с соавт. [13] ГПД у пациентов, перенесших ОИМ, обладает значимой

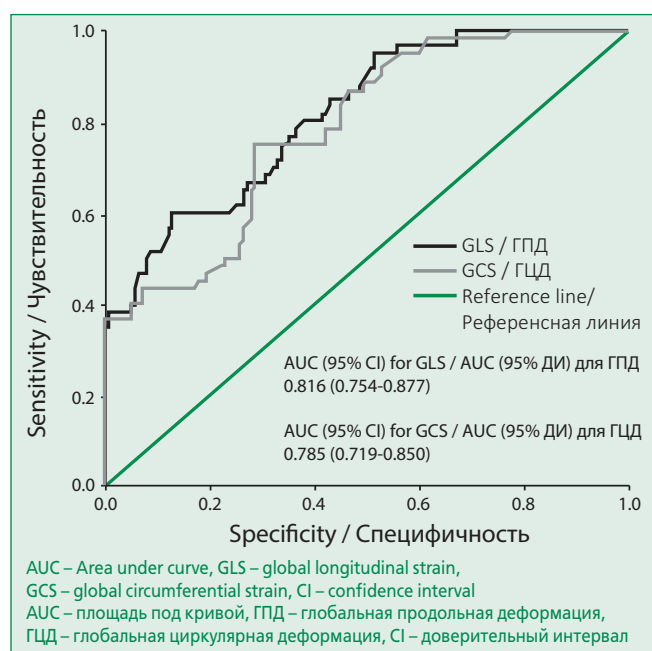


Figure 1. ROC curve for global longitudinal and circumferential strain in predicting left ventricular remodeling

Рисунок 1. ROC-кривые для глобальных продольной и циркулярной деформаций в прогнозировании ремоделирования левого желудочка

прогностической ценностью в отношении смертности по всем причинам, развития повторного ИМ, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и необходимости проведения реваскуляризации. T. Cong с соавт. [14] показали, что показатель ГПД имел чувствительность 89,7% и специфичность 91,7% в предсказании развития ремоделирования ЛЖ.

A. Paul с соавт. [15] также рассматривают ГПД как надежный предиктор неблагоприятного ремоделирования ЛЖ и кардиальных событий у пациентов с ОИМ.

По данным нашего исследования значения ГПД > -13,5% и ГЦД > -16,21% показали наибольшую диагностическую точность в предсказании ремоделирования ЛЖ после ИМпСТ. Эти результаты совпадают с данными J. Lacalzada с соавт. [16], которые установили, что пограничное значение ГПД -12,46% обладает более высокой диагностической точностью в прогнозировании ремоделирования ЛЖ после ОИМ. В работе T. Bochenek с соавт. [10] значения ГПД > -12,5% также позволяли прогнозировать развитие ремоделирования ЛЖ. По данным I. Bastawy с соавт. [17] средний

пиковый систолический ГПД > -12,5% является независимым предиктором ремоделирования ЛЖ.

M.L. Antoni с соавт. [13] установили, что у пациентов с измененным ГПД после перенесенного ОИМ вероятность достижения комбинированной конечной точки в виде смертности и повторной госпитализации, связанной с сердечной недостаточностью, реваскуляризацией или повторным ИМ, была в 18 раз больше.

Заключение

Speckle tracking эхокардиография с оценкой как продольной, так и циркулярной деформаций обладает высокой чувствительностью и специфичностью в прогнозировании развития ремоделирования ЛЖ после острого переднего инфаркта миокарда.

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

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

References / Литература

1. Mannaerts H.F., van der Heide J.A., Kamp O., et al. Early identification of left ventricular remodeling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. *Eur Heart J.* 2004;25:680-7. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.02.030.
2. Konstam M.A., Kramer D.G., Patel A.R., et al. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovascular Imaging.* 2011;4(1):98-108. DOI:10.1016/j.jcmg.2010.10.008.
3. Solomon S.D., Glynn R.J., Greaves S., et al. Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and early afterload reducing therapy study. *Ann Intern Med.* 2001;134(6):451-8. DOI: 10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00009.
4. Leitman M., Lysansky P., Sidenko S., et al. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:1021-9. DOI: 10.1016/j.echo.2004.06.019.
5. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2015;28(1):1-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
6. Ancona R., Comenale Pinto S., Caso P., et al. Left Atrium by Echocardiography in Clinical Practice: From Conventional Methods to New Echocardiographic Techniques. *Scientific World Journal.* 2014;2014:451042. DOI: 10.1155/2014/451042.
7. Yingchoncharoen T., Agarwal S., Popović Z.B., et al. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(2):185-91. DOI: 10.1016/j.echo.2012.10.008.
8. Jang J.Y., Woo J.S., Kim W.S., et al. Serial assessment of left ventricular remodeling by measurement of left ventricular torsion using speckle tracking echocardiography in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;106:917-23. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.05.042.
9. Lund G.K., Stork A., Muellerleile K., et al. Prediction of left ventricular remodeling and analysis of infarct reabsorption in patients with reperfused myocardial infarcts by using contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2007;245(1):95-102. DOI: 10.1148/radiol.2451061219.
10. Bochenek T., Wita K., Tabor Z., et al. Value of speckle-tracking echocardiography for prediction of left ventricular remodeling in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:1342-8. DOI: 10.1016/j.echo.2011.09.003.
11. Mele D., Nardoza M., Chiodi E. Early speckle-tracking echocardiography predicts left ventricle remodeling after acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Echography.* 2017;27:93-8. DOI: 10.4103/jcecho.jcecho_2_17.
12. D'Andrea A., Cocchia R., Caso P., et al. Global longitudinal speckle tracking strain is predictive of left ventricular remodeling after coronary angioplasty in patients with recent non-ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2011;153:185-91. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.08.025.
13. Antoni M.L., Mollema S.A., Delgado V., et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2010;31:1640-7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq105.
14. Cong T., Sun Y., Shang Z., et al. Prognostic Value of Speckle Tracking Echocardiography in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Treated with Late Percutaneous Intervention. *Echocardiography.* 2015;32(9):1384-91. DOI: 10.1111/echo.12864.
15. Paul A., George P.V. Left ventricular global longitudinal strain following revascularization in acute ST elevation myocardial infarction - A comparison of primary angioplasty and Streptokinase-based pharmacoinvasive strategy. *Indian Heart Journal.* 2017;69:695-9. DOI: 10.1016/j.ijhj.2017.04.010.
16. Lacalzada J., de la Rosa A., Izquierdo M.M., et al. Left ventricular global longitudinal systolic strain predicts adverse re-modeling and subsequent cardiac events in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;3:575-84. DOI: 10.1007/s10554-015-0593-2.
17. Bastawy I., Ismail M., Hanna H.F., et al. Speckle tracking imaging as a predictor of left ventricular remodeling 6 months after first anterior ST elevation myocardial infarction in patients managed by primary percutaneous coronary intervention. *The Egyptian Heart Journal.* 2018;70:343-52. DOI: 10.1016/j.ehj.2018.06.006.

About the Authors:

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

Khaled Emad El-Din El-Rabbat – MD, Cardiovascular Medicine Department, Faculty of Medicine, Benha University

Mohamed Ali El-Awadi – MBChB, Cardiovascular Medicine Department, Faculty of Medicine, Benha University

AL-Shimaa Mohamed Sabry – MD, Cardiovascular Medicine Department, Faculty of Medicine, Benha University

Сведения об авторах:

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

Халед Эмад ад-Дин эль-Раббат – врач, кафедра сердечно-сосудистой медицины, медицинский факультет, Университет Бенха

Мохамад Али эль-Авади – бакалавр медицины и хирургии, кафедра сердечно-сосудистой медицины, медицинский факультет, Университет Бенха

Аль-Шима Мохамад Сабри – врач, кафедра сердечно-сосудистой медицины, медицинский факультет, Университет Бенха

Соблюдение клинических рекомендаций по предоперационной оценке и коррекции сердечно-сосудистого риска при внекардиальных хирургических вмешательствах

Мария Дмитриевна Нигматулова^{1,2*}, Елена Борисовна Клейменова^{1,2,3},
Любовь Петровна Яшина^{1,3}, Виталий Александрович Отделенов^{1,2},
Светлана Александровна Пающик¹, Ольга Дмитриевна Конова^{1,2},
Дмитрий Алексеевич Сычев²

¹ Многопрофильный медицинский центр Банка России
Россия, 117593, Москва, Севастопольский просп., 66

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

³ Институт современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН. Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44-2

Проведение хирургического вмешательства связано с высоким риском осложнений. Для повышения безопасности пациентов при выполнении внекардиальных вмешательств в 2014 г. были опубликованы обновленные Рекомендации по предоперационному обследованию и ведению пациентов в периоперационном периоде. Улучшение приверженности клиническим рекомендациям способствует повышению качества и безопасности медицинской помощи.

Цель. Изучить степень приверженности врачей клиническим рекомендациям ESC/ESA по предоперационному обследованию и периоперационному ведению пациентов.

Материал и методы. Ретроспективное обсервационное исследование проведено на базе многопрофильного медицинского центра г. Москвы. В исследование было включено 102 пациента, планово госпитализированных в период с 01.03.2018 по 30.06.2018 гг. в одно из отделений хирургического профиля для выполнения оперативного вмешательства, прошедших предоперационное обследование и имеющих хотя бы одно сопутствующее заболевание, требующее приема лекарственных препаратов. Ретроспективно по данным медицинской документации были проанализированы проведенное предоперационное обследование пациентов и периоперационное ведение, терапия бета-адреноблокаторами, ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА)-редуктазы и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) на предмет соответствия рекомендациям.

Результаты. В заключениях предоперационного обследования не была документирована оценка периоперационных рисков по стандартизованным шкалам. Соответствующие рекомендациям исследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) и неинвазивное нагрузочное тестирование были выполнены в 100%, 77,8% и 25% случаев, соответственно. Избыточное выполнение ЭКГ и ЭхоКГ были отмечены в 50,5% и 72% случаев. Соответствующую рекомендациям терапию бета-адреноблокаторами и ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в периоперационном периоде получали 81,4% и 77,8% соответственно. Адекватная коррекция терапии ИАПФ/БРА была проведена у 66,7% пациентов с хронической сердечной недостаточностью и лишь у 2,7% с артериальной гипертензией. Из 19 пациентов с ишемической болезнью ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и бета-адреноблокаторы в стационаре получали 13 (84,2%) и 16 (68,4%) человек, соответственно. Необоснованное не назначение во время госпитализации ранее принимаемых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, бета-адреноблокаторов и ИАПФ/БРА было у 22,2%, 11% и 4,9% пациентов, соответственно.

Заключение. Приверженность клиническим рекомендациям по предоперационному обследованию и ведению пациентов среди врачей до сих пор остается на низком уровне, о чем свидетельствует количество излишне проведенных ЭКГ и ЭхоКГ, а также некорректное ведение терапии бета-адреноблокаторами, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы и ИАПФ/БРА в периоперационном периоде. Для повышения приверженности клиническим рекомендациям целесообразно разработать междисциплинарные протоколы предоперационного обследования, исходя из риска планируемого вмешательства и рисков, связанных с сопутствующей патологией, алгоритмы взаимодействия и передачи информации между специалистами и этапами оказания медицинской помощи, а также проводить обучение врачей.

Ключевые слова: предоперационное обследование, сердечно-сосудистый риск, внесердечные хирургические вмешательства, приверженность клиническим рекомендациям, безопасность пациентов.

Для цитирования: Нигматулова М.Д., Клейменова Е.Б., Яшина Л.П., Отделенов В.А., Пающик С.А., Конова О.Д., Сычев Д.А. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):881-887. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-11.

Adherence to Clinical Guidelines on Preoperative Assessment and Correction of Cardiovascular Risk in Non-cardiac Surgery

Maria D. Nigmatkulova^{1,2*}, Elena B. Kleymenova^{1,2,3}, Lubov P. Yashina^{1,3}, Vitalii A. Otdelenov^{1,2},

Svetlana A. Payushchik¹, Olga D. Konova^{1,2}, Dmitry A. Sychev²

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

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

³ Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences. Vavilova ul. 44-2, Moscow, 119333 Russia

Surgical care is associated with a high risk of complications. In 2014 the updated joint ESC/ESA guidelines on preoperative assessment and perioperative management of patients were published to improve patient safety in non-cardiac surgery. The increase in the adherence to clinical guidelines promotes the improving of the healthcare quality and safety improvement.

Aim. To study physicians' level of adherence to ESC/ESA clinical guidelines for preoperative assessment and perioperative management of patients.

Material and methods. A retrospective observational study included 102 patients admitted to Moscow general hospital from 01.03.2019 to 30.06.2018 for elective surgery. All of them underwent preoperative examination in outpatient department of the hospital and had at least one concomitant disease requiring drug therapy. The medical records data on the preoperative examination and perioperative treatment with beta-blockers, HMG CoA reductase inhibitors and angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors/ angiotensin receptor blockers (ARBs) were analyzed for compliance with the ESC/ESA guidelines.

Results. A standardized cardiac risks assessment was not documented in the results of preoperative examination. Electrocardiography (ECG), echocardiography and non-invasive stress tests were performed according to clinical guidelines in 100%, 77.8% and 25% of cases, respectively. Unnecessary ECG and echocardiography were prescribed in 50.5% and 72% of cases, respectively. Appropriate correction of ACE inhibitors/ARBs therapy was performed in 66.7% patients with congestive heart failure and only in 2.7% with arterial hypertension. In 19 patients with ischemic cardiac disease, 13 (84.2%) patients received HMG CoA reductase inhibitors and 16 (68.4%) ones received beta-blockers during hospitalization. Inappropriate omission of statins, beta-blockers and ACE inhibitors (ARBs) during hospitalization was registered in 22.2%, 11% and 4.9% patients, respectively.

Conclusion. The number of inappropriate ECGs and echocardiographies, as well as incorrect treatment with beta-blockers, HMG CoA reductase inhibitors and ACE inhibitors (ARBs) in perioperative period evidence that the adherence of physicians to the clinical guidelines on preoperative assessment and perioperative management of patients remains low.

It is reasonable to develop risk-based interdisciplinary protocols for preoperative examination, algorithms for interdisciplinary communication and interaction between specialists and the healthcare levels, as well as physicians' education for better adherence to clinical guidelines.

Key words: preoperative assessment, cardiovascular risk, non-cardiac surgery, adherence to clinical guidelines, patient safety.

For citation: Nigmatkulova M.D., Kleymenova E.B., Yashina L.P., Otdelenov V.A., Pashchik S.A., Konova O.D., Sychev D.A. Adherence to Clinical Guidelines on Preoperative Assessment and Correction of Cardiovascular Risk in Non-cardiac Surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):881-887. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-11.

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

Received/Поступила: 21.01.2020

Accepted/Принята в печать: 26.05.2020

Введение

Осложнения при внесердечных операциях, согласно литературным данным, развиваются в 7-11% случаев, а риск летального исхода составляет 0,8-1,5% [1]. При этом доля кардиальных осложнений достигает 42% [2]. Предоперационная оценка сердечно-сосудистого риска, адекватная коррекция лекарственной терапии и клинических факторов риска, правильное ведение пациентов в периоперационном периоде способствуют снижению сердечно-сосудистых осложнений и смертности при хирургических вмешательствах.

Стратегии снижения сердечно-сосудистого риска в периоперационном периоде описаны в клинических рекомендациях международных и зарубежных национальных ассоциаций кардиологов и анестезиологов [3-5]. Официальный перевод на русский язык совместных рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества анестезиологов (ESC/ESA) представлен на сайте Российского кардиологического общества. Были также разработаны отечественные клинические рекомендации по периоперационному ведению пациентов с отдельными сопутствующими заболеваниями (ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), желудочковыми аритмиями, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), дыхательной недостаточностью [6-10], а также методические рекомендации по периоперационному ведению пациентов пожилого и старческого возраста [11]. Однако уровень соблюдения этих рекомендаций врачами, участвующими в ведении пациентов в периоперационном периоде, остается

низким, что подтверждается результатами исследований, проведенных среди анестезиологов [12-14] и кардиологов, консультирующих пациентов перед плановыми хирургическими вмешательствами [15].

Известно, что повышение приверженности врачей клиническим рекомендациям является одним из ключевых факторов повышения качества и безопасности медицинской помощи, снижения риска медицинских ошибок и оптимизации расходов на здравоохранение [16].

Цель исследования: изучить степень приверженности врачей клиническим рекомендациям ESC/ESA по предоперационному обследованию и периоперационному ведению пациентов [3].

Материал и методы

Ретроспективное обсервационное исследование было проведено на базе многопрофильного медицинского центра г. Москвы. Были проанализированы данные амбулаторных карт и историй болезни 102 пациентов, поступивших для планового хирургического вмешательства с 01.03.2018 по 30.06.2018 гг.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, плановая госпитализация в одно из отделений хирургического профиля (хирургическое, гинекологическое, урологическое и травматологическое) для оперативного вмешательства; прохождение предоперационного обследования в поликлинике, отсутствие нестабильных кардиальных состояний, наличие хотя бы одного сопутствующего заболевания, требующего приема лекарственных препаратов.

Данные о проведенном предоперационном обследовании перед плановыми хирургическими вмешательствами, предоперационной коррекции лекарственных препаратов, влияющих на развитие кардиальных осложнений, а также данные о ведении пациентов в периоперационном периоде, были проанализированы на предмет соответствия рекомендациям.

Пациентам, включенным в исследование, ретроспективно проведена оценка риска по рекомендациям ESC/ESA, включая кардиологический риск хирургического вмешательства вне зависимости от сопутствующей патологии, функциональное состояние (больше или меньше 4 метаболических эквивалентов) для пациентов, перенесших операции среднего и высокого кардиологического риска, а также риск инфаркта миокарда, отека легких, фибрилляции желудочков или остановки сердца по индексу Lee.

После определения рисков для каждого пациента анализировали соответствие предоперационных инструментальных и лабораторных исследований (электрокардиография [ЭКГ], эхокардиография [ЭхоКГ], неинвазивного нагрузочного тестирования, определение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида [NTproBNP]) алгоритму обследования, предложенному клиническими рекомендациями ESC/ESA, а также периоперационную коррекцию терапии бета-адреноблокаторами, ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА)-редуктазы, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) и ведение в период госпитализации.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 20. Использовали методы описательной статистики: для параметрических данных – среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), для непараметрических – медиана (Me) и интерквартильный размах [25%; 75%].

Результаты

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

При предоперационном обследовании врачи (терапевты и кардиологи) не проводили оценку риска кардиальных осложнений по рекомендованным стандартизованным шкалам (индекс Lee, The Revised Cardiac Risk Index [RCRI] и модель NSQIP). В заключениях по предоперационному обследованию информация о периоперационных рисках, связанных с оперативным вмешательством и сопутствующими заболеваниями, не была документирована.

Результаты оценки рисков хирургического вмешательства, проведенной по рекомендациям ESC/ESA для включенных в исследование пациентов, представлены в табл. 2.

Анализ проведенного предоперационного обследования показал высокий уровень приверженности клиническим рекомендациям по выполнению инструментальных исследований. Однако доля необоснованно выполненных избыточных исследований ЭКГ и ЭхоКГ была также высока (табл. 3). Всего предоперационно ЭКГ и ЭхоКГ были выполнены у 93 и 25 из 102 пациентов, соответственно. Из 93 выполненных ЭКГ только в 46 (49,5%) исследования выполнены обоснованно (по клиническим рекомендациям), а из 25 выполненных ЭхоКГ – в 7 (28%) случаях.

ЭКГ были выполнены у всех пациентов, которым это требовалось согласно клиническим рекомендациям (46 из 46), ЭхоКГ у 77,8% требуемых случаев (7 из 9), неинвазивное нагрузочное тестирование – в 25%

Table 1. Characteristics of patients included in the study (n=102)

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=102)

Параметр	Значение
Возраст, лет	65,2±8,6
Женский пол, n (%)	55 (53,9)
Хирургический профиль, n (%)	
• общая хирургия (в т.ч., ЛОР и офтальмология)	50 (49,0)
• травматология и ортопедия	12 (11,8)
• урология	21 (20,6)
• гинекология	18 (17,6)
• кардиология	1 (1,0)
Индекс коморбидности Charlson	3 [2;4]
Сопутствующие заболевания	
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	19 (18,6%)
Артериальная гипертензия, n (%)	86 (84,3%)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	22 (21,6%)
Количество принимаемых лекарственных препаратов, n	3,8±1,8
Данные представлены в виде $M \pm SD$ или Me [25%; 75%], если не указано иное	

Table 2. Risk assessment during surgery (n=102)

Таблица 2. Оценка рисков при проведении оперативного вмешательства (n=102)

Параметр	Значение
Класс по ASA ^a , n (%)	
• 2	56 (54,9)
• 3	46 (45,1)
Риск хирургического вмешательства, n (%)	
• Низкий	60 (58,8)
• Средний	41 (40,2)
• Высокий	1 (1,0)
Индекс Lee, n (%)	
• очень низкий/низкий	96 (94,1)
• промежуточный	4 (3,9)
• высокий	2 (2,0)
^a ASA physical status (Система классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов)	

Table 3. The performed preoperative examination

Таблица 3. Проведенное предоперационное обследование

Параметр	Электрокардиография (n=93)	Эхокардиография (n=25)
Обоснованно выполненные исследования, n (% от общего количества исследований)	46 (49,5)	7 (28,0)
из них:		
• рекомендации I класса	17 из 17 (100%)	6 из 7 (85,7%)
• рекомендации II класса	29 из 29 (100%)	1 из 2 (50%)
Необоснованно выполненные исследования, n (% от общего количества исследований)	47 (50,5)	18 (72)

Table 4. Frequency of adherence to guidelines for perioperative prescription of beta-blockers and HMG-CoA reductase inhibitors (n=102)

Таблица 4. Частота соблюдения рекомендаций по периоперационному применению бета-адреноблокаторов и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (n=102)

Параметр	Бета-адреноблокаторы	Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы
Требовался прием в соответствии с клиническими рекомендациями, n (%)	59 (100)	54 (100)
Получали на амбулаторном этапе, n (%)	54 (91,5)	54 (100)
Назначено на амбулаторном этапе, n (%)	1 (1,7)	0
Назначено в стационаре, n (%)	48 (81,4%)	42 (77,8%)

(1 из 4), а исследование NT-proBMP не выполнялось вообще (требовалось 1 пациенту). В одном случае неинвазивное нагрузочное тестирование было проведено необоснованно. Данные, полученные при выполнении не рекомендованных исследований ЭКГ, ЭхоКГ и неинвазивного нагрузочного тестирования, не повлияли на дальнейшую тактику ведения пациентов.

Основные данные о приверженности рекомендациям по фармакологическим методам снижения кардиального риска представлены в табл. 4. При предоперационной подготовке на амбулаторном этапе всем пациентам, получавшим постоянно бета-адреноблокаторы и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, терапевтом или кардиологом было рекомендовано продолжить их прием в периоперационном периоде. Из 6 пациентов, которым, согласно рекомендациям, следовало рассмотреть перед вмешательством начало терапии бета-адреноблокаторами, препарат был назначен лишь одному пациенту. Дополнительное назначение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, согласно рекомендациям, никому не требовалось.

Для 6 и 12 пациентов, получавших, соответственно, бета-адреноблокаторы и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы на догоспитальном этапе, эти препараты не были назначены в стационаре. Из 19 пациентов с ИБС ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и бета-адреноблокаторы в стационаре получали 13 (84,2%) и 16 (68,4%) человек, соответственно.

Из 81 пациента, принимавших ИАПФ/БРА до операции, 6 человек получали эти препараты в составе комплексной терапии хронической сердечной недостаточности, а продолжили прием данных препаратов

в периоперационном периоде только 4 пациента (табл. 5). Семи из 75 пациентов, получавших ИАПФ/БРА по поводу АГ, препараты были отменены за сутки до оперативного вмешательства, согласно клиническим рекомендациям, однако в послеоперационном периоде после восстановления объема циркулирующей крови прием ИАПФ/БРА был возобновлен только у 2 больных. Четырём пациентам, включая двух пациентов с ХСН и двух с АГ, терапия ИАПФ/БРА в стационаре не проводилась.

Обсуждение

Научно обоснованные клинические рекомендации по ведению пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений при выполнении внесердечных хирургических вмешательств, публикуются за рубежом более 10 лет, а с 2015 г. доступны на русском языке. Они нацелены на выбор оптимальной стратегии ведения больных в периоперационном периоде с учетом отдаленных исходов, соотношения пользы и риска различных методов диагностики и лечения. Тем не менее, до сих пор приверженность этим рекомендациям среди врачей, участвующих в предоперационном обследовании, остается на низком уровне, о чем свидетельствуют публикации последних лет.

Отправной точкой для предоперационной подготовки пациентов является поэтапная стандартизованная оценка риска, в зависимости от предстоящего хирургического вмешательства с учетом клинических факторов риска и результатов диагностических тестов.

Наше исследование выявило игнорирование врачами стандартизованной стратификации сердечно-со-

Table 5. Frequency of adherence to recommendations for perioperative use of ACE inhibitors / angiotensin II receptor blockers (n=102)

Таблица 5. Частота соблюдения рекомендаций по периоперационному применению ингибиторов АПФ / антагонистов рецепторов ангиотензина II (n=102)

Параметр	Значение
Получали на амбулаторном этапе, n (%)	81 (79,4)
из них:	
• в связи с АГ	75 (92,6)
• в связи с ХСН	6 (7,4)
Не назначено в стационаре, n (%)	4 (4,9)
Продолжен прием перед операцией в соответствии с клиническими рекомендациями (при ХСН), n (%)	4 из 6 (66,7%)
Отменено за 24 ч до операции в соответствии с клиническими рекомендациями (при АГ), n (%)	7 из 75 (9,3%)
Не возобновлено после отмены в соответствии с клиническими рекомендациями (при АГ), n (%)	5 из 75 (6,7%)
Соблюдение клинических рекомендаций в стационаре, n (%)	
• Пациентам с АГ	2 (2,7)
• Пациентам с ХСН	4 (66,7)

АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

судистого риска на амбулаторном этапе предоперационной подготовки. В заключениях по предоперационному обследованию содержалась лишь информация об отсутствии противопоказаний к госпитализации в хирургический стационар. Документирование оценки сердечно-сосудистого риска по стандартизованным шкалам в соответствии с клиническими рекомендациями отсутствовало. Факт пренебрежения стратификацией рисков с учетом клинических факторов был также отмечен во французском исследовании R. Schweizer и соавт.: лишь в 3% предоперационных консультаций кардиологов упоминалось использование шкал оценки периоперационного риска (RCRI score или LeeScore), а 74% консультаций содержали заключения «противопоказаний к операции нет», «годен к анестезии» и т.п. [15]

Отсутствие стандартизированной оценки риска кардиологических осложнений могло привести к недооценке тяжести общего состояния пациентов, которым не были выполнены рекомендованные исследования (ЭхоКГ у 2 из 9 пациентов, неинвазивное нагрузочное исследование у 3 из 4 пациентов), а также к не соответствующему клиническим рекомендациям назначению ЭКГ (в 50,5%) и ЭхоКГ (72% случаев).

Это согласуется с данными греческого исследования, в котором выполнение 63,8% предоперационных ЭКГ и 83,8% ЭхоКГ не соответствовало рекомендациям [17]. Похожие результаты были получены во Франции – 82% ЭхоКГ не соответствовало рекомендациям по

предоперационному обследованию [15]. Авторы отмечают, что проведение необоснованных инструментальных исследований связано с излишними финансовыми и временными затратами.

Наше исследование показало более высокую приверженность врачей рекомендованной фармакологической стратегии снижения периоперационного кардиологического риска, несмотря на то, что предоперационная коррекция терапии бета-адреноблокаторами, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы и ИАПФ/БРА проводилась редко. Это было связано с изначально корректно подобранной лекарственной терапией хронических заболеваний, включавшей препараты данных групп.

В периоперационном периоде терапию бета-адреноблокаторами и ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы получали, соответственно, 68,4%, и 84,2% пациентов с ИБС. В исследовании приверженности рекомендациям по предоперационному обследованию и ведению пациентов среди французских врачей было показано, что в периоперационном периоде бета-адреноблокаторы и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы получали, соответственно, 52% и 81% пациентов с ИБС [15].

Нами проведена оценка не только рекомендаций по предоперационной коррекции лекарственных препаратов, проводимой на амбулаторном этапе, но и анализ их фактического выполнения в период всей госпитализации. В результате была выявлена проблема нарушения преемственности между этапами оказания медицинской помощи. Так, несмотря на соблюдение рекомендаций по коррекции терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, бета-адреноблокаторами и ИАПФ/БРА на амбулаторном этапе, в период госпитализации выявлено необоснованное отсутствие назначения данных групп препаратов у 22,2%, 11% и 4,9% пациентов, соответственно.

Ограничения исследования: Одним из ограничений нашего исследования было изначально включение только пациентов с наличием сопутствующей патологии, постоянно принимающих лекарственные препараты, т.е. с более высоким риском развития нежелательных событий, чем в среднем в когорте плановых хирургических пациентов. Также на точность полученных в исследовании результатов могла оказать влияние малая численность выборки.

Закключение

Результаты нашего исследования явились еще одним подтверждением актуальности проблемы внедрения клинических руководств в повседневную практику. Опубликованный официальный перевод Европейских рекомендаций по предоперационному обследованию и периоперационному ведению пациентов, а также отечественные рекомендации по периоперационному

ведению пациентов с ИБС, АГ, желудочковыми аритмиями и дыхательной недостаточностью в настоящий момент носят рекомендательный характер. Зачастую они известны только узким специалистам, что не способствует согласованности действий при мультидисциплинарном ведении больных в хирургическом стационаре.

Наше исследование выявило недостаточное соблюдение клинических рекомендаций по предоперационному обследованию. Высокий процент выполнения рекомендованных инструментальных исследований (ЭКГ, ЭхоКГ) был достигнут за счет охвата ими большого количества пациентов, без стратификации кардиологического риска. ЭКГ была выполнена почти всем пациентам, т.к. данное исследование по умолчанию включено в стандарты обследования перед плановыми операциями. Экстраполируя полученные данные на общую популяцию плановых хирургических больных, можно предположить, что доля инструментальных исследований, выполненных без показаний, будет еще больше у данной категории пациентов.

Для повышения приверженности клиническим рекомендациям целесообразно разработать междисциплинарные протоколы предоперационного обследования, исходя из риска планируемого вмешательства и рисков, связанных с клиническими факторами. Стоит ожидать, что проведение предоперационного обследования в соответствии с рекомендациями будет спо-

собствовать снижению как финансовых, так и временных затрат на предоперационную подготовку пациентов, и повышению безопасности хирургической помощи.

Разработка и внедрение алгоритмов предоперационной оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска, схем взаимодействия и информационного обмена между специалистами, участвующими в периоперационном ведении пациентов, обучение врачей и проверка знания ими алгоритмов, в перспективе будет способствовать повышению приверженности междисциплинарным клиническим рекомендациям и повышению безопасности при оказании хирургической помощи.

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

Disclosures. All authors declare that there is no potential conflict of interest that requires disclosure in this article.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-29-01132.

Financing. The research was carried out with the financial support of the Russian Foundation for basic research in the framework of research project No. 19-29-01132.

References / Литература

- Haynes A.B., Weiser T.G., Berry W.R., et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med.* 2009;360(5):491-9. DOI:10.1056/NEJMs0810119.
- Devereaux P.J., Chan M.T., Alonso-Coello P., et al. Association between post-operative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2012;307(21):2295-304. DOI:10.1001/jama.2012.5502.
- 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(35):2383-431. DOI:10.1093/eurheartj/ehu282.
- Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D., et al. 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing non-cardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(22):e77-137. DOI:10.1016/j.jacc.2014.07.944.
- Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar); Société française de cardiologie (SFC). Perioperative assessment of cardiac risk patient in non-cardiac surgery. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30(7-8):e5-29 (In French). DOI: 10.1016/j.annfar.2011.05.013.
- Zabolotskikh I.B., Lebedinskiy K.M., Grigor'ev E.V. et al. Perioperative management of patients with ischemic heart disease. Clinical Guidelines. *Anesteziol Reanimatol.* 2013;(6):67-78 (In Russ.) [Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Григорьев Е.В., и др. Периоперационное ведение больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Клинические рекомендации. Анестезиология и Реаниматология. 2013;(6):67-78].
- Zabolotskikh I.B., Lebedinskiy K.M., Grigor'ev E.V., et al. Perioperative care for patients with underlying arterial hypertension. Clinical Guidelines. *Anesteziol Reanimatol.* 2015;(2):76-9 (In Russ.) [Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Григорьев Е.В., и др. Периоперационное ведение больных с артериальной гипертензией. Клинические рекомендации. Анестезиология и Реаниматология. 2015;(2):76-9].
- Potievskaya V.I., Alekseeva Yu.M., Bautin A.E., et al. Perioperative management of patients with ventricular arrhythmias. *Anesteziol Reanimatol.* 2017;(6):474-85 (In Russ.) [Потиевская В.И., Алексеева Ю.М., Баутин А.Е., и др. Периоперационное ведение пациентов с желудочковыми аритмиями. Анестезиология и Реаниматология. 2017;(6):474-85].
- Zabolotskikh I.B., Bautin A.E., Zamyatin M.N., et al. Perioperative management of patients with chronic heart failure. *Anesteziol Reanimatol.* 2019;(3):5-24 (In Russ.) [Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Замятин М.Н., и др. Периоперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Анестезиология и Реаниматология. 2019;(3):5-24]. DOI:10.17116/anaesthesiology20190315.
- Zabolotskikh I.B., Trembach N.V., Gritsan A.I., et al. Perioperative management of patients with respiratory failure. *Anesteziol Reanimatol.* 2018;(1):102-16 (In Russ.) [Заболотских И.Б., Трембач Н.В., Грицан А.И., и др. Периоперационное ведение пациентов с дыхательной недостаточностью. Анестезиология и Реаниматология. 2018;(1):102-16]. DOI:10.17116/anaesthesiology201801-021102.
- Zabolotskikh I.B., Gorobets E.S., Grigor'ev E.V., et al. Perioperative management of geriatric patients. *Anesteziol Reanimatol.* 2018;(1):5-20. (In Russ.) [Заболотских И.Б., Горобец Е.С., Григорьев Е.В., и др. Периоперационное ведение пациентов пожилого и старческого возраста. Анестезиология и Реаниматология. 2018;(1):5-20]. DOI:10.17116/anaesthesiology201801-0215.
- Vigoda M.M., Behrens V., Miljkovic N., et al. Perioperative cardiac evaluation of simulated patients by practicing anesthesiologists is not consistent with 2007 ACC/AHA guidelines. *J Clin Anesth.* 2012;24(6):446-55. DOI:10.1016/j.jclinane.2011.11.007.
- Van Gelder F.E., de Graaff J.C., van Wolfswinkel L., et al. Preoperative testing in noncardiac surgery patients: a survey amongst European anaesthesiologists. *Eur J Anaesthesiol.* 2012;(29):465-70. DOI:10.1097/EJA.0b013e32835423f0.
- Vigoda M.M., Sweitzer B., Miljkovic N., et al. 2007 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guidelines on perioperative cardiac evaluation are usually incorrectly applied by anesthesiology residents evaluating simulated patients. *Anesth Analg.* 2011;112(4):940-9. DOI:10.1213/ANE.0b013e32820a1457.
- Schweizer R., Godet G., Petit P.Y., et al. Adherence of French cardiologists to guidelines for non-cardiac surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016;35(4):249-53. DOI:10.1016/j.accpm.2015.12.009.
- Middleton B. The Clinical decision support consortium. *Studies Health Technol Inform.* 2009;(150):26-30. DOI:10.3233/978-1-60750-044-5-26.
- Kotsioulis G., Hatzopoulos E., Trikoupi A., et al. Compliance with the 2014 ESC/ESA guidelines for preoperative cardiovascular assessment in patients undergoing non-cardiac surgery by five tertiary hospitals in Greece: A retrospective observational study. *The Greek E-Journal of Perioperative Medicine.* 2019;18(a):38-44.

About the Authors:

Maria D. Nigmatkulova – MD, Postgraduate Student, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Clinical Pharmacologist, General Medical Center of the Bank of Russia

Elena B. Kleymenova – MD, PhD, Head of The Department of Healthcare Quality Management, General Medical Center of the Bank of Russia; Leading Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.

Lubov P. Yashina – PhD (biology), Consultant, Department of Healthcare quality management; Senior Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences

Vitaly A. Otdelenov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Clinical pharmacologist, General Medical Center of the Bank of Russia

Svetlana A. Payushchik – MD, PhD, Deputy Head of the Department of Healthcare Quality Management, General Medical Center of the Bank of Russia

Olga D. Konova – Analyst, Research Coordination Department, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Physician of the Department of Healthcare Quality Management, General Medical Center of the Bank of Russia

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

Сведения об авторах:

Нигматулова Мария Дмитриевна – аспирант, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО; врач-клинический фармаколог, Многопрофильный медицинский центр Банка России

Клейменова Елена Борисовна – д.м.н., зав. отделом управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России; в.н.с., ФИЦ ИУ РАН

Яшина Любовь Петровна – к.б.н., консультант, отдел управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России; в.н.с., ФИЦ ИУ РАН

Отделенов Виталий Александрович – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и терапии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач-клинический фармаколог Многопрофильный медицинский центр Банка России

Пающик Светлана Александровна – к.м.н., заместитель заведующего отделом управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России

Конова Ольга Дмитриевна – аналитик, отдел координации научной деятельности, РМАНПО; врач, отдел управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России

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

Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА)

Михаил Михайлович Лукьянов^{1*}, Елена Юрьевна Андреевская¹,
Сергей Юрьевич Марцевич¹, Сергей Степанович Якушин²,
Александр Николаевич Воробьев², Кристина Геннадьевна Переверзева²,
Александр Васильевич Загребельный¹, Елена Юрьевна Окшина¹,
Владимир Валентинович Якусевич³, Владимир Владимирович Якусевич³,
Екатерина Михайловна Позднякова³, Татьяна Александровна Гомова⁴,
Елена Евгеньевна Федотова⁴, Марат Нафизович Валиахметов⁵,
Вадим Петрович Михин⁶, Юлия Вениаминовна Масленникова⁶,
Владислав Георгиевич Кляшторный¹, Егор Викторович Кудряшов¹,
Юлия Евгеньевна Таций¹, Сергей Анатольевич Бойцов⁷, Оксана Михайловна Драпкина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10 стр 3

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

³ Ярославский государственный медицинский университет
Россия, 150000, Ярославль, Революционная ул., 5

⁴ Тульская областная клиническая больница. Россия, 300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а

⁵ Городская больница №3. Россия, 300910 Тула, пос. Менделеевский, пос. 2-й Западный, ул. Пушкина, 17

⁶ Курский государственный медицинский университет. Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3

⁷ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Цель. Изучить коморбидность, медикаментозную терапию и исходы у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), включенных в амбулаторные и госпитальные регистры РЕКВАЗА.

Материал и методы. В госпитальные регистры РЕКВАЗА ФП (Москва, Курск, Тула), а также в амбулаторные регистры РЕКВАЗА (Рязань) и РЕКВАЗА ФП-Ярославль включено 3169 пациентов с ФП (возраст 70,9±10,7 лет; 43,1% мужчин), у которых изучены коморбидность, медикаментозная терапия, ближайшие и отдаленные исходы (срок наблюдения от 2 до 6 лет).

Результаты. В амбулаторных регистрах (n=934) по сравнению с госпитальными (n=2235) были выше: средний возраст пациентов (73,4±10,9 против 69,9±10,5; p<0,05), доля женщин (66,2% против 53,0%; p<0,0001); доля лиц с сочетанием 3-4 сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая ФП (98,0% против 81,7%, p<0,0001), а также с хроническими некардиальными заболеваниями (81,5% против 63,5%, p<0,0001), риск тромбозомболических осложнений (CHA₂DS₂-VASc 4,65±1,58 против 4,15±1,71; p<0,05) и геморрагических осложнений (HAS-BLED 1,69±0,75 против 1,41±0,77; p<0,05), ниже – частота назначения должной фармакотерапии по поводу ССЗ (55,6% против 74,6%, p<0,0001). За время наблюдения умерло 633 (20,0%) пациентов, причем, в 61,8% случаев – от сердечно-сосудистых причин. В Москве показатель смертности за один год был 3,7%, в Ярославле – 9,7%, в Рязани – 10,7%, в Курске – 12,5% (в среднем для четырех регистров – 10,3%). Более высокий риск смерти (в 1,5-2,7 раза) был значимо ассоциирован с факторами возраста, мужского пола, постоянной формы ФП, наличия инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ЧСС≥80/мин, систолического артериального давления <110 мм рт.ст., сниженного уровня гемоглобина. С более низким риском смерти (в 1,2-2,4 раза) были ассоциированы факторы назначения антикоагулянтов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), бета-адрено-блокаторов, статинов. Число случаев ОНМК и ИМ было, соответственно, в 5,1 и в 9,4 раз меньше числа случаев смерти от всех причин. У больных с ФП более высокий риск развития ОНМК за время наблюдения был значимо ассоциирован с факторами женского пола (отношение рисков [OR]=1,61), постоянной формы ФП (OR=1,85), наличия в анамнезе ИМ (OR=1,68) и ОНМК (OR=2,69), ЧСС≥80/мин (OR=1,50). У женщин назначение антикоагулянтов было ассоциировано с более низким риском развития ОНМК (при наличии поправки на возраст: OR=0,54; p=0,04), в отличие от мужчин (OR=1,11; p=0,79).

Заключение. У большинства больных регистров ФП в 5 регионах России было сочетание трех и более ССЗ (73,9%), а также диагностировались хронические некардиальные заболевания (68,8%). Частота должной кардиоваскулярной фармакотерапии была недостаточной (68,6%), особенно на амбулаторном этапе (55,6%). За период наблюдения (2-6 лет) средний показатель смертности за год составил 10,3%, но при этом существенно отличался в регионах (от 3,7% в Москве до 9,7-12,5% в Ярославле, Рязани и Курске). 62% случаев смерти было от сердечно-сосудистых причин. Более высокий риск смерти (в 1,5-2,7 раза) был ассоциирован с ОНМК и ИМ в анамнезе, сахарным диабетом, ХОБЛ, ЧСС≥80/мин, систолическим АД<110 мм рт.ст., сниженным уровнем гемоглобина, однако снижался в 1,2-2,4 раза на фоне назначения антикоагулянтов, ИАПФ/БРА, бета-адреноблокаторов и статинов. Риск развития ОНМК и ИМ был наибольшим при наличии данного события в анамнезе (в 2,7 и 2,6 раза, соответственно). Назначение антикоагулянтов было значимо ассоциировано со снижением риска ОНМК у женщин.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, амбулаторные и госпитальные регистры, коморбидность, медикаментозная терапия, проспективное наблюдение, исходы, смертность.

Для цитирования: Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Загребельный А.В., Окшина Е.Ю., Якушев В.В., Якуевич В.В., Позднякова Е.М., Гомова Т.А., Федотова Е.Е., Валиахметов М.Н., Михин В.П., Масленникова Ю.В., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.В., Татсий Ю.Е., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):888-898. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-01.

Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Comorbidity, Drug Treatment and Outcomes (Data from RECVASA Registries)

Mikhail M. Loukianov^{1*}, Elena Yu. Andreenko¹, Sergey Yu. Martsevich¹, Sergey S. Yakushin², Alexander N. Vorobyev², Kristina G. Pereverzeva², Alexander V. Zagrebelsky¹, Elena Yu. Okshina¹, Vladimir V. Yakusevich³, Vladimir V. Yakusevich³, Ekaterina M. Pozdnyakova³, Tatiana A. Gomova⁴, Elena E. Fedotova⁴, Marat N. Valiakhmetov⁵, Vadim P. Mikhin⁶, Yulia V. Maslennikova⁶, Vladislav G. Klyashorny¹, Egor V. Kudryashov¹, Julia E. Tatsii¹, Sergey A. Boytsov⁷, Oxana M. Drapkina¹

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

² Ryazan State Medical University n.a. Academician I.P. Pavlov. Vysokovoltynaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

³ Yaroslavl State Medical University. Revolutsionnaya ul. 5, Yaroslavl, 150000 Russia

⁴ Tula Regional Clinical Hospital. Yablochkova ul. 1a, Tula, 300053 Russia

⁵ City Hospital №3. Pushkina ul. 17, Tula, pos. Mendelev, pos. 2-Zapadny, 300910 Russia

⁶ Kursk State Medical University. Karla Marksa ul. 3, Kursk, 305041 Russia

⁷ National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Aim. To study comorbidity, drug therapy and outcomes in patients with atrial fibrillation (AF) included in the outpatient and hospital RECVASA registries.

Material and methods. Patients with AF (n=3169; age 70.9±10.7 years; 43.1% of men) in whom comorbidity, drug therapy, short-term and long-term outcomes (follow-up period from 2 to 6 years) were included in hospital registers RECVASA AF (Moscow, Kursk, Tula), as well as outpatient registers RECVASA (Ryazan) and RECVASA AF-Yaroslavl.

Results. Outpatient registries (n=934), as compared to hospital registries (n=2235), had a higher average age of patients (73.4±10.9 vs 69.9±10.5; p<0.05), the proportion of women (66.2% vs 53.0%; p<0.0001) and patients with combination of 3-4 cardiovascular diseases (CVD), including AF (98.0% vs 81.7%, p<0.0001), and also with chronic noncardiac diseases (81.5% vs 63.5%, p<0.0001), the risk of thromboembolic complications (CHA₂DS₂-VASC 4.65±1.58 vs 4.15±1.71; p<0.05) and hemorrhagic complications (HAS-BLED 1.69±0.75 vs 1.41±0.77; p<0.05), as well as a lower frequency of prescribing appropriate pharmacotherapy for CVD (55.6% vs 74.6%, p<0.0001). During the observation period, 633 (20.0%) patients died, and in 61.8% of cases – from cardiovascular causes. The mortality rate in one year in Moscow was 3.7%, in Yaroslavl – 9.7%, in Ryazan – 10.7%, in Kursk – 12.5% (on average for four registers - 10.3%). A higher risk of death (1.5-2.7 times) was significantly associated with age, male sex, persistent AF, history of myocardial infarction (MI) and acute cerebrovascular accident (ACVE), diabetes mellitus, chronic obstructive disease lungs (COPD), heart rate ≥80 bpm, systolic blood pressure <110 mm Hg, decreased hemoglobin level. A lower risk of death (1.2-2.4 times) was associated with the prescription of anticoagulants, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors/angiotensin receptor blockers (ARBs), beta-blockers, statins. The number of cases of stroke and MI was, respectively, 5.1 and 9.4 times less than the number of deaths from all causes. The higher risk of stroke in patients with AF during follow-up was significantly associated with female sex (risk ratio [RR]=1.61), permanent AF (RR=1.85), history of MI (RR=1.68) and ACVA (RR=2.69), HR ≥80 bpm (RR=1.50). Anticoagulant prescription in women was associated with a lower risk of ACVA (if adjusted for age: RR=0.54; p=0.04), in contrast to men (RR=1.11; p=0.79).

Conclusion. The majority of patients with AF registries in 5 regions of Russia had a combination of three or more cardiovascular diseases (73.9%), as well as chronic non-cardiac diseases (68.8%). The frequency of proper cardiovascular pharmacotherapy was insufficient (68.6%), especially at the outpatient stage (55.6%). Over the observation period (2-6 years), the average mortality per year was 10.3%, but at the same time it differed significantly in the regions (from 3.7% in Moscow to 9.7-12.5% in Yaroslavl, Ryazan and Kursk). Cardiovascular causes of deaths occurred in 62%. A higher risk of death (1.5-2.7 times) was associated with a history of stroke and MI, diabetes mellitus, COPD, heart rate ≥80 bpm, systolic blood pressure <110 mm Hg, decreased hemoglobin level. However, the risk of death decreased by 1.2-2.4 times in cases of prescription of anticoagulants, ACE inhibitors / ARBs, beta-blockers and statins. The risk of ACVA and MI was the highest in the presence of the history of this event (2.7 and 2.6 times, respectively). Anticoagulant prescription was significantly associated with a reduced risk of stroke in women.

Key words: atrial fibrillation, outpatient and hospital registries, comorbidity, drug treatment, prospective monitoring, outcomes, mortality.

For citation: Loukianov M.M., Andrenko E.Yu., Martsevich S.Yu., Yakushin S.S., Vorobyev A.N., Pereverzeva K.G., Zagrebelsky A.V., Okshina E.Yu., Yakusevich V.V., Yakusevich V.V., Pozdnyakova E.M., Gomova T.A., Fedotova E.E., Valiakhmetov M.N., Mikhin V.P., Maslennikova Yu.V., Klyashorny V.G., Kudryashov E.V., Tatsii Yu.E., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Comorbidity, Drug Treatment and Outcomes (Data from RECVASA Registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):888-898. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-01.

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

Received/Поступила: 27.11.2020

Accepted/Принята в печать: 01.12.2020

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца в мире, связанное с пятикратным повышением риска мозгового инсульта (МИ) и более высокой смертностью [1]. По данным международных эпидемиологических исследований бремя болезни, связанное с фибрилляцией

предсердий (ФП), выросло на 18%, несмотря на общую тенденцию к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2,3]. Рост заболеваемости ФП связывают с рядом факторов: старение населения, увеличение частоты сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний, включая артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС),

хроническую сердечную недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД), хроническую болезнь почек (ХБП), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), ожирение [4]. Большинство пациентов с ССЗ характеризуется сочетанием двух и более ССЗ, т.е. сердечно-сосудистой мультиморбидностью [5]. Наличие сочетанных ССЗ и некардиальных заболеваний является независимым предиктором прогноза у лиц с установленным диагнозом ССЗ [6].

Данные международных и российских исследований, в которых анализировались группы пациентов с одновременным сочетанием трех и более сердечно-сосудистых заболеваний (из числа ФП, АГ, ИБС и ХСН), ограничены [7]. По результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) распространенность мозгового инсульта при ФП составляет в среднем 1,5% в год, а годовая смертность составляет около 3% на фоне терапии антикоагулянтами [8]. Данные по смертности в реальной клинической практике могут отличаться [9]. Одним из наиболее эффективных способов изучения коморбидности, исходов ССЗ и качества медикаментозной терапии в реальной клинической практике являются проспективные медицинские регистры [10,11].

В связи с вышеизложенным представляется актуальной целью настоящего исследования – оценить вторичные данные: коморбидность, медикаментозную терапию и исходы у пациентов с ФП, включенных в амбулаторные и госпитальные регистры РЕКВАЗА.

Материал и методы

В рамках амбулаторных регистров РЕКВАЗА (Рязань) и РЕКВАЗА ФП-Ярославль, а также госпитальных регистров РЕКВАЗА ФП (Москва, Курск, Тула) у пациентов с ФП оценены частота сочетанных ССЗ и хронической некардиальной патологии, назначение медикаментозной терапии по поводу ССЗ, а также исходы при наблюдении на амбулаторном и госпитальном этапах.

Пациенты с ФП были включены в 5 городах Российской Федерации в следующие регистры: РЕКВАЗА (530 человек, обратившихся в 3 поликлиники г. Рязани в период март-май 2012 г., сентябрь-октябрь 2012 г. и январь-февраль 2013 г.); РЕКВАЗА ФП-Ярославль (404 человека, обратившихся в 2 поликлиники г. Ярославля за период январь-декабрь 2013 г.); РЕКВАЗА ФП-Москва (508 человек, госпитализированных в НИИЦ ТПМ в апреле 2013-марте 2014 гг.); РЕКВАЗА ФП-Тула (1225 человек, госпитализированных в Тульскую областную клиническую больницу в январе-декабре 2013 г.) и РЕКВАЗА ФП-Курск (502 пациента, госпитализированных в Курскую городскую клиническую больницу скорой помощи за период июнь 2013 г.-май 2014 г.). Из 3169 больных с ФП в амбулаторные

регистры (Рязань, Ярославль) были включены 934 (29,5%) пациентов, в госпитальные (Курск, Москва, Тула) – 2235 (70,5%). Более подробное описание дизайна регистровых исследований было опубликовано нами ранее [12,16], а также приведена детальная информация о проведении антикоагулянтной терапии и динамике частоты ее назначения в ходе проспективного наблюдения [16].

Критерии включения в исследование: 1) указание на диагноз ФП в амбулаторной карте, либо в клиническом диагнозе госпитальной истории болезни; 2) Обращение в поликлинику или госпитализация в стационар в течение вышеуказанных периодов включения в регистры. Длительность проспективного наблюдения пациентов составила в регистрах: РЕКВАЗА (Рязань) – 5,8 [3,5; 6,5] лет, РЕКВАЗА ФП-Курск – 2,2 [1,7; 2,7] лет, РЕКВАЗА ФП-Москва – 2,0 [1,8; 2,2] лет и РЕКВАЗА ФП-Ярославль – 2,0 [1,8; 2,7] лет. Информацию о наступлении событий (смерть, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения [ОНМК], госпитализация по поводу ССЗ) и о проводимой медикаментозной терапии на этапе отдаленного наблюдения удалось выяснить при телефонном контакте или при визите к врачу в рамках вышеперечисленных регистровых исследований: в 95,9%; 92,8%; 94,3% и 96,6% случаев, соответственно.

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики. Числовые данные представлены в виде $M \pm SD$ или Me [25%;75%]. Статистическая значимость различий числовых данных оценивалась с помощью теста Стьюдента, категориальных данных – с применением критерия хи-квадрат. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Риск развития анализируемых событий оценивался методом логистической регрессии с помощью создания модели Кокса и проведения многофакторного анализа. При построении модели были рассмотрены факторы основных ССЗ и их осложнений, некардиальных сопутствующих заболеваний, базовых функциональных и лабораторных показателей, факторы назначения основных групп лекарственных препаратов по поводу ССЗ. В итоговую модель были включены только те факторы, которые имели статистическую значимость, как минимум, для одного из анализируемых событий. Ассоциация анализируемых факторов с частотой госпитализаций по поводу ССЗ оценена с помощью регрессии Пуассона и определения показателя отношения частот (IRR, Incidence Rate Ratio). При многофакторном анализе применялась поправка на неоднородность характеристик пациентов и их лечения в регионах, за референсный регистр был принят РЕКВАЗА ФП-Москва. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 7.0 и Stata 15.0.

Результаты

Всего в 5 регистров ФП было включено 3169 пациентов (средний возраст $70,9 \pm 10,7$ лет, 43,1% мужчин). Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc был $4,30 \pm 1,68$, а риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED – $1,49 \pm 0,77$. В амбулаторные регистры (РЕКВАЗА, Рязань и РЕКВАЗА ФП-Ярославль) были включены 934 пациента, а в госпитальные регистры (РЕКВАЗА ФП-Курск, РЕКВАЗА ФП-Москва и РЕКВАЗА ФП-Тула) – 2235 человек. В амбулаторных регистрах по сравнению с госпитальными были выше средний возраст пациентов ($73,4 \pm 10,9$ против $69,9 \pm 10,5$; $p < 0,05$), доля женщин (66,2% против 53,0%; $p < 0,0001$), риск тромбоэмболических осложнений (CHA₂DS₂-VASc $4,65 \pm 1,58$ против $4,15 \pm 1,71$; $p < 0,05$) и геморрагических осложнений (HAS-BLED $1,69 \pm 0,75$ против $1,41 \pm 0,77$; $p < 0,05$).

Доля пациентов с постоянной формой ФП составила 44,9% ($n=1422$), пароксизмальной формой – 27,7% ($n=878$), персистирующей – 22,4% ($n=711$), впервые выявленной – 1,4% ($n=45$). В 3,6% случаев ($n=113$) форма ФП не была указана. В амбулаторных регистрах по сравнению с госпитальными была больше доля постоянной формы ФП (50,8% против 42,4%; $p < 0,0001$), меньше – доля персистирующей формы ФП (15,4% против 25,4%, $p < 0,0001$), при этом доля пациентов с пароксизмальной формой ФП значимо не различалась (27,7% против 28,0%, $p=0,56$).

Сравнительная характеристика доли лиц с сочетанными ССЗ и хроническими некардиальными заболеваниями среди больных с ФП, включенных в амбулаторные и госпитальные регистры РЕКВАЗА, представлена в табл. 1. Доля лиц с АГ, ИБС, ХСН, болезнями органов дыхания, ХОБЛ, бронхиальной астмой, ХБП, анемией была выше среди больных, включенных в амбулаторные регистры, а процент пациентов с ИМ и ОНМК в анамнезе (т.е. перенесших МИ или транзиторную ишемическую атаку, ТИА) – больше в госпитальных регистрах. Всего было 964 больных с ОНМК в анамнезе, из них перенесших МИ – 891 (92,4%), а перенесших только ТИА – 73 (7,6%). Значимых различий доли больных с СД, болезнями органов пищеварения и ожирением в амбулаторных и госпитальных регистрах не выявлено. В амбулаторных регистрах среди пациентов с ФП была больше доля лиц с сочетанием 3-4 ССЗ (98,0% против 81,7%, $p < 0,0001$) и с сочетанием четырех ССЗ из числа ФП, АГ, ИБС, ХСН (89,5% против 58,1%, $p < 0,0001$), а также с хроническими некардиальными заболеваниями (81,5% против 63,5%, $p < 0,0001$).

Важно подчеркнуть, что у 2342 из 3169 (73,9%) пациентов диагностированы 3-4 ССЗ (включая ФП), а в 67,4% случаев имело место сочетание ФП, АГ, ИБС и ХСН, т.е. они характеризовались выраженной кардиоваскулярной мультиморбидностью.

Частота назначения должной фармакотерапии по поводу ССЗ (табл. 2) была выше в госпитальных реги-

Table 1. The proportion of persons with concomitant cardiovascular diseases and chronic non-cardiac diseases among patients with atrial fibrillation included in the RECVASA registries

Таблица 1. Доля лиц с сочетанными ССЗ и хроническими некардиальными заболеваниями среди больных с ФП, включенных в регистры РЕКВАЗА

Диагноз	Амбулаторные регистры ($n=934$)	Госпитальные регистры ($n=2235$)	Все регистры ($n=3169$)
АГ, n (%)	910 (97,4)	1959 (87,7)*	2869 (90,5)
ИБС, n (%)	887 (94,7)	1610 (72,0)*	2497 (78,8)
ХСН, n (%)	884 (94,6)	1711 (76,6)*	2595 (81,0)
Инфаркт миокарда, n (%)	184 (20,0)	519 (23,2)*	703 (22,2)
ОНМК, n (%)	177 (19,0)	525 (23,5)*	702 (22,2)
Сахарный диабет, n (%)	181 (19,4)	446 (20,0)	627 (19,8)
Болезни органов дыхания, n (%)	244 (26,1)	318 (14,2)*	562 (17,7)
ХОБЛ, n (%)	114 (12,2)	153 (6,8)*	267 (8,4)
Бронхиальная астма, n (%)	42 (4,5)	63 (2,8)*	105 (3,3)
Хроническая болезнь почек, n (%)	325 (34,7)	414 (18,5)*	739 (23,3)
Анемия, n (%)	87 (9,3)	113 (5,1)*	200 (6,3)
Болезни органов пищеварения, n (%)	325 (34,8)	810 (36,2)	1135 (35,8)
Ожирение (в диагнозе), n (%)	172 (18,4)	360 (16,1)	532 (16,8)
Все хронические некардиальные заболевания, n (%)	761 (81,5)	1420 (63,5)*	2181 (68,8)
* $p < 0,05$ по сравнению с амбулаторными регистрами			
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФП – фибрилляция предсердий, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких			

страх (74,6% против 55,6%, $p < 0,0001$), в том числе, и в соответствии с каждым из указанных в табл. 2 конкретных показаний к ее назначению. В наибольшей степени на госпитальном этапе по отношению к амбулаторному преобладала частота назначения антикоагулянтов (в 4,4 раза), статинов при ИБС – в 1,9 раза, статинов при анамнезе ОНМК – в 1,8 раза.

За время наблюдения умерло 633 из 3169 (20,0%) пациентов, причем, в 61,8% случаев (391 из 633) – от сердечно-сосудистых причин. На госпитальном этапе умер в общей сложности 121 больной с ФП, при этом госпитальная летальность составила в Москве 0% (0 из 508), в Курске – 11,0% (55 из 502), в Туле – 5,4% (66 из 1225). За время наблюдения на амбулаторном этапе больных с ФП, включенных в четыре проспективных регистра с оценкой отдаленных исходов, смертность в Москве была 10,6% (54 из 508), в Рязани – 51,3% (272 из 530), в Ярославле – 17,6% (71 из 404), Курске – 25,7% (115 из 447 выписанных из стационара). Смертность на амбулаторном этапе в различных регионах была сопоставлена с учетом различия сроков наблюдения на основании среднего показателя за один год наблюдения. В Москве показатель смертности за один год был наименьшим, и составил 3,7%, а в других городах был в 2,6-3,4 раза выше: в Ярославле – 9,7%, в Рязани – 10,7%, в Курске – 12,5%. Средний уровень смертности за каждый год наблюдения для четырех вышеперечисленных регистров был равен 10,3%.

По данным табл. 3 при обобщении результатов наблюдения пациентов на госпитальном и амбулаторном этапах выявлено, что более высокий риск смерти был

значимо ассоциирован с факторами возраста, мужского пола, постоянной формы ФП, наличия ИМ и ОНМК в анамнезе, СД, ХОБЛ (только от всех причин), ЧСС ≥ 80 /мин, систолического артериального давления (САД) < 110 мм рт.ст., сниженного уровня гемоглобина (Hb). Необходимо отметить, что многофакторный анализ проведен с учетом фактора неоднородности регистров в различных регионах РФ. Регистр РЕКВАЗА ФП-Москва принят за референсный, получены следующие результаты для других регистров: РЕКВАЗА ФП-Курск – отношение рисков (ОР) 2,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,59-5,20; $p < 0,001$; РЕКВАЗА (Рязань) – ОР 1,18; 95%ДИ 0,64-2,18; $p = 0,59$; РЕКВАЗА ФП-Тула – ОР 5,12; 95%ДИ 2,74-9,58; $p < 0,001$; РЕКВАЗА ФП-Ярославль – ОР 1,24; 95%ДИ 0,68-2,25; $p = 0,48$.

С более низким риском смерти были ассоциированы факторы назначения антикоагулянтов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), бета-адреноблокаторов (β -АБ; только для смерти от всех причин), статинов. Не было значимой ассоциации риска смерти и факторов персистирующей формы ФП, ХСН 3-4 функционального класса (ФК), САД 140-159 мм рт.ст и ≥ 160 мм рт.ст., β -АБ (для смерти от сердечно-сосудистых причин). Также не выявлено значимой ассоциации риска смерти от всех причин и анамнеза онкопатологии (ОР=1,15, 95%ДИ 0,81-1,62; $p = 0,44$).

Из данных, представленных в табл. 4, следует, что у больных с ФП более высокий риск смерти как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых причин был значимо ассоциирован на этапе амбулаторного

Table 2. Frequency of prescribing prognostically significant pharmacotherapy for cardiovascular diseases in patients with atrial fibrillation included in the RECVASA registries

Таблица 2. Частота назначения прогностически значимой фармакотерапии по поводу ССЗ больным с ФП, включенным в регистры РЕКВАЗА

Группа ЛП и показания к их назначению	Амбулаторные регистры (n=934)	Госпитальные регистры (n=2235)	Все регистры (n=3169)
Антигипертензивная терапия при АГ	91,1% (829 из 910)	94,1%* (1842 из 1959)	93,1% (2671 из 2869)
ИАПФ/БРА при ХСН	79,9% (706 из 884)	86,6%* (1481 из 1711)	84,3% (2187 из 2595)
ИАПФ/БРА при ПИКС	79,9% (147 из 184)	87,5%* (454 из 519)	85,5% (601 из 703)
Бета-адреноблокаторы при ХСН	57,5% (508 из 884)	67,6%* (1157 из 1711)	64,2% (1665 из 2595)
Бета-адреноблокаторы при ПИКС	61,4% (113 из 184)	78,4%* (407 из 519)	74,0% (520 из 703)
Статины при ИБС	35,4% (314 из 887)	67,8%* (1092 из 1610)	56,3% (1406 из 2497)
Статины при ОНМК	37,3% (66 из 177)	66,5%* (349 из 525)	59,1% (415 из 702)
Антикоагулянты	13,3% (124 из 934)	58,0%* (1297 из 2235)	44,8% (1421 из 3169)
ИАПФ при ОНМК	53,1% (94 из 177)	68,6%* (360 из 525)	64,7% (454 из 702)
Средняя частота соблюдения обязательных показаний	55,6% (2901 из 5221)	74,6% (8439 из 11314)	68,6% (11340 из 16535)

* $p < 0,05$ по сравнению с амбулаторными регистрами

адоля суммарного числа должных назначений от общего числа обязательных показаний к их осуществлению

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФП – фибрилляция предсердий, ЛП – лекарственный препарат, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина

Table 3. Factors associated with the risk of death in patients with atrial fibrillation included in the outpatient and hospital RECVASA registries (n=3169)

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с риском смерти у больных с ФП, включенных в амбулаторные и госпитальные регистры РЕКВАЗА (n=3169)

Фактор	Смерть от всех причин (n=588) ОР; 95%ДИ	Смерть от сердечно-сосудистых причин (n=391) ОР; 95%ДИ
Возраст, на 1 год	1,06 (1,05-1,07); p<0,001	1,06 (1,05-1,07); p<0,001
Пол (женский/реф)	1,36 (1,13-1,63); p=0,001	1,27 (1,02-1,58); p=0,04
Пароксизмальная ФП ^{реф}		
Персистирующая ФП	1,08 (0,81-1,44); p=0,59	1,25 (0,87-1,80); p=0,23
Постоянная ФП	1,42 (1,12-1,81); p=0,004	1,64 (1,21-2,24); p=0,002
ИМ в анамнезе	1,49 (1,23-1,79); p<0,001	1,69 (1,35-2,12); p<0,001
ОНМК в анамнезе	2,47 (2,07-2,95); p<0,001	2,73 (2,21-2,38); p<0,001
ХСН (3-4 ФК)	1,04 (0,86-1,25); p=0,69	1,05 (0,84-1,31); p=0,69
Сахарный диабет	1,30 (1,07-1,59); p=0,01	1,37 (1,08-1,73); p=0,01
ХОБЛ	1,34 (1,04-1,73); p=0,02	1,29 (0,94-1,79); p=0,12
ЧСС≥80/мин	1,41 (1,18-1,69); p<0,001	1,49 (1,20-1,85); p<0,001
САД 110-139 мм рт.ст. ^{реф}		
САД <110 мм рт.ст.	2,06 (1,43-2,96); p<0,001	1,72 (1,09-2,71); p=0,02
САД 140-159 мм рт.ст.	1,04 (0,84-1,28); p=0,75	1,06 (0,81-1,39); p=0,67
САД ≥160 мм рт.ст.	1,20 (0,96-1,50); p=0,11	1,37 (1,05-1,80); p=0,02
Сниженный уровень гемоглобина (мужчины <130 г/л; женщины <120 г/л)	1,88 (1,53-2,32); p<0,001	1,62 (1,25-2,10); p<0,001
Антикоагулянты	0,52 (0,39-0,69); p<0,001	0,42 (0,29-0,60); p<0,001
ИАПФ/БРА	0,68 (0,53-0,86); p=0,001	0,64 (0,48-0,85); p=0,002
Бета-адреноблокаторы	0,82 (0,68-0,99); p=0,03	0,81 (0,65-1,02); p=0,07
Статины	0,73 (0,60-0,88); p=0,001	0,73 (0,58-0,91); p=0,006
^{реф} референсное значение		
ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ФК – функциональный класс, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал		

наблюдения с факторами возраста, мужского пола, постоянной формы ФП, наличия ИМ и ОНМК в анамнезе и СД, при этом значимая ассоциация факторов ХОБЛ, ЧСС≥80/мин, САД<110 мм рт.ст., сниженного уровня Hb была выявлена только для риска смерти от всех причин. С более низким риском смерти были ассоциированы факторы назначения антикоагулянтов, ИАПФ/БРА, β-АБ, статинов. Не было значимой ассоциации риска смерти и факторов персистирующей формы ФП, ХСН 3-4 ФК, САД 140-159 мм рт.ст и ≥160 мм рт.ст.

В табл. 5 представлены данные о том, что более высокий риск смерти на госпитальном этапе был значимо ассоциирован с факторами возраста, наличия ИМ и ОНМК в анамнезе, ЧСС≥80/мин, АД<110 мм рт.ст. С более низким риском смерти в стационаре был ассоциирован фактор назначения антикоагулянтов. Не было значимой ассоциации риска смерти и факторов пола, персистирующей формы ФП, СД, ХОБЛ, уровня САД, снижения уровня гемоглобина, назначения ИАПФ/БРА, β-АБ и статинов.

У больных с ФП более высокий риск развития ОНМК за время наблюдения был значимо ассоции-

рован с факторами женского пола, постоянной формы ФП, наличия ИМ и ОНМК в анамнезе, ЧСС≥80/мин, при этом не было значимой ассоциации с факторами возраста и назначения антикоагулянтов (табл. 6). Однако у женщин назначение антикоагулянтов было ассоциировано с более низким риском развития ОНМК (при наличии поправки на возраст: ОР=0,54; 95%ДИ 0,29-0,98; p=0,04), в отличие от мужчин (ОР=1,11; 95%ДИ 0,51-2,39; p=0,79).

Риск развития ИМ при учете поправки на возраст и пол был значимо выше у больных с постинфарктным кардиосклерозом (ОР=2,60; 95%ДИ 1,48-4,57; p=0,001), и не был значимо выше при наличии СД (ОР=1,61; 95%ДИ 0,88-2,93; p=0,12).

Важно отметить, что за время наблюдения число случаев ОНМК составило 125 из 3169 (3,9%), а число случаев ИМ – 68 из 3169 (2,2%). Таким образом, случаи ОНМК и ИМ регистрировались в 5,1 и 9,4 раза реже, чем случаи смерти от всех причин.

Всего было зарегистрировано 1254 госпитализации у 633 из 1859 (35,1%) наблюдавшихся на амбулаторном этапе пациентов, т.е. 47,1% госпитализаций за период наблюдения были повторными. Более вы-

Table 4. Factors associated with the risk of death at the outpatient stage in patients with atrial fibrillation included in the RECVASA registries (n=1574)

Таблица 4. Факторы, ассоциированные с риском смерти на этапе амбулаторного наблюдения у больных с ФП, включенных в регистры РЕКВАЗА (n=1574)

Фактор	Смерть от всех причин (n=473) ОР; 95%ДИ	Смерть от сердечно-сосудистых причин (n=293) ОР; 95%ДИ
Возраст, на 1 год	1,05 (1,04-1,06); p<0,001	1,05 (1,04-1,07); p<0,001
Пол (женский/реф)	1,45 (1,19-1,78); p<0,001	1,36 (1,06-1,76); p=0,02
Пароксизмальная ФП ^{реф}		
Персистирующая ФП	1,09 (0,80-1,49); p=0,60	1,21 (0,80-1,83); p=0,36
Постоянная ФП	1,40 (1,08-1,81); p=0,01	1,58 (1,12-2,21); p=0,009
ИМ в анамнезе	1,39 (1,13-1,72); p=0,002	1,52 (1,18-1,97); p=0,001
ОНМК в анамнезе	1,91 (1,55-2,36); p<0,001	1,89 (1,45-2,45); p<0,001
Сахарный диабет	1,38 (1,11-1,72) p=0,004	1,60 (1,23-2,10) p=0,001
ХОБЛ	1,35 (1,03-1,76); p=0,03	1,24 (0,88-1,74); p=0,22
ЧСС≥80/мин	1,27 (1,04-1,56); p=0,02	1,27 (0,99-1,63); p=0,06
САД 110-139 мм рт.ст. ^{реф}		
САД<110 мм рт.ст.	1,61 (1,04-2,50); p=0,03	1,44 (0,82-2,53); p=0,21
САД≥140 мм рт.ст.	0,98 (0,80-1,20); p=0,87	0,99 (0,77-1,28); p=0,94
Сниженный уровень гемоглобина (мужчины <130 г/л; женщины <120 г/л)	2,01 (1,58-2,56); p<0,001	1,84 (1,36-2,51); p<0,001
Антикоагулянты	0,76 (0,39-0,69); p=0,11	0,57 (0,35-0,93); p=0,02
ИАПФ/БРА	0,55 (0,44-0,69); p<0,001	0,48 (0,36-0,63); p<0,001
Бета-адреноблокаторы	0,68 (0,56-0,83); p<0,001	0,66 (0,51-0,84); p=0,001
Статины	0,58 (0,46-0,73); p<0,001	0,58 (0,43-0,78); p<0,001
^{реф} референсное значение		
ФП – фибрилляция предсердий, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ФК – функциональный класс, СС – сердечно-сосудистый, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, Нб – гемоглобин, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал		

сокая частота госпитализаций была значимо ассоциирована с факторами ИБС, ХСН 3-4 ФК, ИМ и ОНМК в анамнезе, ХОБЛ, а более низкая частота госпитализаций – с возрастом и постоянной формой ФП (табл. 7).

Обсуждение

По результатам настоящего исследования подавляющее большинство пациентов имели сердечно-сосудистую коморбидность, причем, доля пациентов с сочетанием 3-4 ССЗ из числа ФП, АГ, ИБС, ХСН составила, соответственно, 98,0% и 81,7% в амбулаторных и госпитальных регистрах, а с сочетанием четырех ССЗ – 89,5% и 58,1%. По данным международных регистров ФП частота АГ у больных ФП составляет 49-84%, ИБС – 14-45%, ХСН – 18-58% [17-19], что существенно меньше полученных нами данных. По данным амбулаторного регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА одновременное сочетание ФП, АГ, ИБС и ХСН выявлено у 93,2% больных с ФП. В этой группе больных выявлена наибольшая частота наличия ИМ и ОНМК в анамнезе (21,3% и 16,8%, соответственно) [12]. Других отечественных и международных исследований, в которых проводился бы анализ групп больных ФП с одновременным сочетанием более двух диагнозов ССЗ, в доступной меди-

цинской литературе нами найдено не было. В международных клинических рекомендациях не описаны алгоритмы ведения больных с одновременным сочетанием более трех ССЗ, при этом в ряде рекомендаций имеются единичные упоминания о пациентах с сочетанием трех ССЗ, в частности, ФП, ХСН и ИБС или ФП, ХСН и АГ [5].

По данным исследований Euro Heart Survey, Cardiotens 99, PREFER in AF registry среди пациентов с ФП доля больных, перенесших ИМ, составила 13-20%, МИ – 9-16%, соответственно, ранее перенесенный МИ у больных с ФП повышал риск повторного события [13,14,19]. В настоящем исследовании доля лиц, перенесших ИМ и ОНМК, была одинаковой (22,2%), что несколько выше, чем в вышеуказанных исследованиях. Доля больных ФП с некардиальными заболеваниями составила 81,5% и 63,5% в амбулаторных и госпитальных регистрах, соответственно, при этом доля лиц с сахарным диабетом, ожирением, ХБП и болезнями органов дыхания оказалась сопоставима с результатами, полученными в международных регистрах ATRIUM и Euro Heart Survey [18,19].

Частота назначения должной фармакотерапии по поводу ССЗ в госпитальных регистрах была выше, но при этом недостаточно соответствовала клиническим

Table 5. Factors associated with the risk of death at the hospital stage in patients with atrial fibrillation included in the RECVASA registries (n=2216)

Таблица 5. Факторы, ассоциированные с риском смерти на госпитальном этапе у больных с ФП, включенных в регистры РЕКВАЗА (n=2216)

Фактор	Смерть от всех причин (n=122) ОР; 95%ДИ	Смерть от сердечно-сосудистых причин (n=104) ОР; 95%ДИ
Возраст, на 1 год	1,05 (1,03-1,08); p<0,001	1,05 (1,02-1,08); p<0,001
Пол (женский/реф)	0,79 (0,53-1,17); p=0,24	0,74 (0,48-1,13); p=0,16
Пароксизмальная ФП ^{реф}		
Персистирующая ФП	0,81 (0,40-1,63); p=0,81	0,86 (0,39-1,89); p=0,70
Постоянная ФП	1,11 (0,58-2,10); p=0,76	1,11 (0,53-2,29); p=0,78
ИМ в анамнезе	2,68 (1,78-4,04); p<0,001	3,13 (2,02-4,87); p<0,001
ОНМК в анамнезе	5,02 (3,30-7,62); p<0,001	6,15 (3,83-9,85); p<0,001
Сахарный диабет	1,08 (0,69-1,68) p=0,75	1,09 (0,67-1,77) p=0,73
ХОБЛ	0,44 (0,16-1,21); p=0,11	0,61 (0,22-1,69); p=0,34
ЧСС≥80/мин	2,25 (1,46-3,49); p<0,001	2,51 (1,55-4,07); p<0,001
САД 110-139 мм рт.ст. ^{реф}		
САД<110 мм рт.ст.	4,66 (2,31-9,42); p<0,001	4,98 (2,17-11,44); p<0,001
САД≥140 мм рт.ст.	1,19 (0,69-2,06); p=0,52	1,47 (0,77-2,80); p=0,24
Сниженный уровень гемоглобина (мужчины <130 г/л; женщины <120 г/л)	1,20 (0,79-1,83); p=0,34	0,98 (0,61-1,57); p=0,92
Антикоагулянты	0,06 (0,02-0,14); p<0,001	0,04 (0,01-0,13); p<0,001
ИАПФ/БРА	1,06 (0,61-1,82); p=0,84	1,33 (0,71-2,49); p=0,37
Бета-адреноблокаторы	0,69 (0,68-0,99); p=0,11	0,67 (0,61-1,11); p=0,12
Статины	0,69 (0,45-1,06); p=0,09	0,67 (0,42-1,071); p=0,09
^{реф} референсное значение		
ФП – фибрилляция предсердий, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал		

рекомендациям. Схожие данные получены в проспективном регистре РЕКВАЗА-КЛИНИКА, по результатам которого больным с ФП в сочетании с АГ, ИБС и ХСН на догоспитальном и амбулаторном этапах недостаточно часто назначали оказывающие благоприятное влияние на прогноз антикоагулянты, β-АБ, ИАПФ/БРА, статины [7]. Частота назначения антикоагулянтов при ФП сопоставима с данными ряда российских регистров (в регистре РЕГИОН – 20,7%; в ранее опубликованных нами данных амбулаторных регистров РЕКВАЗА ФП – 16%, госпитальных – 40,2% [15,16], в то время как в странах Западной Европы частота назначения антикоагулянтов больным с ФП значительно выше (60%-80%) согласно данным регистров фибрилляции предсердий GARFIELD-AF, ORBIT-AF I и ORBIT-AF II [20]. Частота назначения β-АБ у больных с ФП и ХСН составила 64,2%, что превышает частоту применения β-АБ у больных ХСН (43,3%), полученную в Российском эпидемиологическом исследовании ЭПОХА-ХСН [21], но значительно меньше, чем в других странах Европы. По данным Европейского регистра ХСН (ESC-HF Long-Term Registry) на амбулаторном этапе β-АБ были назначены в 88,9% случаев [22]. По результатам настоящего исследования частота назначения статинов при ИБС составила 56,3%, что также

значительно ниже показателей, полученных в Европейском исследовании EUROASPIRE V (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events), по данным которого 84% больных ИБС принимали статины. [23].

Согласно полученным нами данным годовой уровень смертности в среднем в четырех регионах составил 10,3% за каждый год наблюдения, при этом получены существенные различия данного показателя по регионам: в Москве – 3,7%, в Ярославле – 9,7%, в Рязани – 10,7%, в Курске – 12,5%, что требует отдельного детального изучения и будет являться предметом дальнейших публикаций. В рандомизированном исследовании RE-LY был проведен post-hoc анализ причин смерти среди 18113 больных ФП (средний возраст 71,5±9,0 лет, сопоставимый со средним возрастом больных в настоящем исследовании). Годовой уровень смертности составил 3,8%, что почти совпадает с данным показателем в Москве и существенно ниже среднего уровня смертности в четырех изученных регионах. На долю случаев смерти от сердечно-сосудистых (СС) причин (внезапная сердечная смерть и прогрессирующая сердечная недостаточность) приходилось 37,4% всех фатальных исходов, тогда как на случаи смерти, обусловленные мозговым

Table 6. Factors associated with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation included in the RECVASA registries

Таблица 6. Факторы, ассоциированные с риском развития ОНМК у больных с ФП, включенных в регистры РЕКВАЗА

Фактор	ОР; 95%ДИ;
Возраст, на 1 год	1,01 (0,99-1,93); p=0,23
Пол (женский реф)	0,62 (0,40-0,95); p=0,03
Пароксизмальная ФП ^{реф}	
Персистирующая ФП	1,39 (0,74-2,64); p=0,31
Постоянная ФП	1,85 (1,10-3,13); p=0,02
ИМ в анамнезе	1,68 (1,11-2,52); p=0,01
ОНМК в анамнезе	2,69 (1,82-3,97); p<0,001
ЧСС≥80/мин	1,50 (1,02-2,20); p=0,04
Антикоагулянты	0,76 (0,45-1,26); p=0,29
^{реф} референсное значение	
ФП – фибрилляция предсердий, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал	

Table 7. Factors associated with the risk of hospitalization for cardiovascular disease in patients with atrial fibrillation included in the RECVASA registries

Таблица 7. Факторы, ассоциированные с риском госпитализации по поводу ССЗ, у больных с ФП, включенных в регистры РЕКВАЗА

Фактор	Показатель отношения частот (Incidence Rate Ratio) 95%ДИ
Возраст, на 1 год	0,98 (0,97-0,98); p<0,001
Пол (женский ^{реф})	0,90 (0,78-1,04); p=0,14
Пароксизмальная ФП ^{реф}	
Персистирующая ФП	1,15 (0,96-1,37); p=0,81
Постоянная ФП	0,82 (0,69-0,96); p=0,01
ИБС	2,16 (1,54-3,03); p<0,001
ХСН (3-4 ФК)	1,54 (1,34-1,76); p<0,001
ИМ в анамнезе	1,20 (1,04-1,40); p=0,01
ОНМК в анамнезе	0,69 (0,57-0,83); p<0,001
Сахарный диабет	0,86 (0,73-1,01); p=0,06
ХОБЛ	1,23 (1,02-1,47); p=0,02
^{реф} референсное значение	
ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал	

инсультом и кровотечением, приходилось 9,8% от общего числа случаев смерти от всех причин [9].

В мета-анализе, включавшем 71683 больных ФП из 4 исследований, изучали причины смерти пациентов, получавших пероральные антикоагулянты или варфарин с целью профилактики МИ и тромбоэмболических осложнений. Коэффициент смертности составил 4,72% в год. На долю сердечно-сосудистой смертности приходилось 46% от общей смертности,

в то время как доля случаев смерти от не геморрагического инсульта и кровотечений составила 5,7% и 5,6%, соответственно [24].

По результатам нашего исследования на долю смерти от сердечно-сосудистых причин приходилось 61,8% всех смертей, что существенно больше, чем в приведенных выше работах. Более высокая смертность по сравнению с другими исследованиями отчасти может быть обусловлена более выраженной мультиморбидностью и меньшей частотой назначения прогноз-модифицирующей фармакотерапии по поводу ССЗ, так как РКИ недостаточно хорошо отражают реальную клиническую практику с заведомо меньшим количеством больных с сочетанными сердечно-сосудистыми и некардиальными заболеваниями [9]. В нашей статье не ставилась задача подробного анализа всех выявленных причин смерти – эти данные будут представлены в последующих публикациях, однако следует отметить, что случаи ОНМК и ИМ регистрировались в процессе проспективного наблюдения в 5,1 и 9,4 раза реже, чем случаи смерти от всех причин.

Таким образом, согласно полученным нами результатам и данным ряда международных исследований, большинство смертей у больных с ФП связано с ССЗ, тогда как МИ и кровотечения вносят лишь небольшой вклад в смертность от всех причин, и для дальнейшего снижения смертности необходимо не только адекватное назначение терапии антикоагулянтами.

Выявленная в настоящей работе значимая ассоциация назначения четырех групп лекарственных препаратов (ИАПФ, БРА, В-АБ, статинов) наряду с антикоагулянтами с более низким риском смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых причин, вероятнее всего, обусловлена комплексным действием данных групп препаратов как на течение ИБС, АГ и ХСН, так и на прогноз у больных с ИМ и ОНМК в анамнезе [25]. Сравнительный анализ ассоциации терапии антикоагулянтами, ИАПФ/БРА, В-АБ, статинами с риском ОНМК, ИМ является предметом дальнейших исследований и будет представлен в последующих публикациях.

По результатам наблюдения пациентов на госпитальном и амбулаторном этапах выявлено, что более высокий риск смерти был значимо ассоциирован с факторами возраста, мужского пола, постоянной формы ФП, наличия ИМ и ОНМК в анамнезе, СД, ХОБЛ (только для смертности от всех причин), ЧСС≥80/мин, АД<110 мм рт.ст., сниженного уровня гемоглобина. Полученные нами данные согласуются с результатами зарубежных исследований: в частности, в приведенном выше мета-анализе четырех исследований больных ФП среди умерших было больше мужчин, больные были старше, с более низкой скоростью клубочковой фильтрации, в анамнезе чаще наблюдалась постоянная

или персистирующая ФП и СД [24]. В ряде других исследований также показана ассоциация ИМ и МИ с повышенным риском смерти у больных ФП [26,27].

При оценке госпитализаций у больных ФП выявлено, что более высокая частота госпитализаций ассоциирована с факторами ИБС, ХСН 3-4 ФК, ИМ и ОНМК в анамнезе, ХОБЛ, что, по всей видимости, обусловлено более частыми декомпенсациями и потребностью в стационарном лечении у больных с наличием сочетанных хронических заболеваний.

Заключение

У большинства больных регистров ФП в 5 регионах Российской Федерации было сочетание трех и более ССЗ (73,9%), а также диагностировались хронические некардиальные заболевания (68,8%). Частота должной кардиоваскулярной фармакотерапии была недостаточной (68,6%), особенно на амбулаторном этапе (55,6%). За период наблюдения (2-6 лет) средний показатель смертности за год составил 10,3%, но при этом существенно отличался в регионах (от 3,7% в Москве до 9,7-12,5% в Ярославле, Рязани и Курске). 62% случаев смерти были от сердечно-сосудистых

причин. Более высокий риск смерти (в 1,5-2,7 раза) был ассоциирован с ОНМК и ИМ в анамнезе, сахарным диабетом, ХОБЛ, ЧСС ≥ 80 /мин, систолическим АД < 110 мм рт.ст., сниженным уровнем гемоглобина, однако снижался в 1,2-2,4 раза на фоне назначения антикоагулянтов, ИАПФ/БРА, β -АБ и статинов. Риск развития ОНМК и ИМ был наибольшим при наличии данного события в анамнезе (в 2,7 и 2,6 раза, соответственно). Назначение антикоагулянтов было значимо ассоциировано со снижением риска ОНМК у женщин.

Конфликт интересов. Статья опубликована при финансовой поддержке компании Пфайзер. Компания Пфайзер не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение авторов 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 authors may not coincide with the opinion of the company.

References / Литература

1. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):104-32. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
2. World Health Organization. WHO Mortality Database. [cited by Nov 10, 2020]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/.
3. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation.* 2014;129(8):837-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
4. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020;1-126. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
5. Barbarash O.L., Boytsov S.A., Denisov I.N., et al. Comorbidities in clinical practice algorithms for diagnosis and treatment. *Cardiovasc Ther Prev.* 2019;18(1):5-66 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Денисов И.Н. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2019;18(1):5-66]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
6. Glynn L.G., Buckley B., Reddan D., et al. Multimorbidity and risk among patients with established cardiovascular disease: A cohort study. *Br J Gen Pract.* 2008;58(552):488-94. DOI:10.3399/bjgp08X319459.
7. 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. *Cardiovasc Ther Prev.* 2017;16(2):33-8 (In Russ.) [Степина Е. В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А., и др. Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика, 2017;16(2):33-38. DOI:10.3399/bjgp08X319459.
8. Kirchhof P., Breithardt G., Camm A.J., et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: Rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J.* 2013;166(3):442-8. DOI:10.1016/j.ahj.2013.05.015.
9. Marjion E., Le Heuzey J.Y., Connolly S., et al. Causes of death and influencing factors in patients with Atrial fibrillation: A competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation.* 2013;128(20):2192-201. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000491.
10. Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., et al. Registers in cardiology: Their principles, rules, and real-word potential. *Cardiovasc Ther Prev.* 2013;12(1):4-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Регистры в кардиологии: основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2013;12(1):4-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2013-1-4-9
11. Lip G.Y.H., Al-Khatib S.M., Cosi F.G., et al. Contemporary management of atrial fibrillation: What can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? *J Am Heart Assoc.* 2014;3(4):e001179. DOI:10.1161/JAHA.114.001179.
12. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of Registry of Cardiovascular Diseases, Recvasa). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(4):366-77 (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:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
13. García-Acuña J.M., González-Juanatey J.R., Ezquerro E. A., et al. Permanent atrial fibrillation in heart disease in Spain. The CARDIOTENS study 1999. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(9):943-52.
14. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H., et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: Primary results of the PREvention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Eurpace.* 2014;16(1):6-14. DOI:10.1093/europace/eut263.
15. 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 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.
16. Loukianov M.M., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M., et al. The therapy with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in outpatient and hospital settings (data from RECVA registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(4):538-45 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М., и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной медицинской практике (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):538-45. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-538-545.
17. Zoni-Berisso M., Filippi A., Landolina M., et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian survey of atrial fibrillation management [ISAF] study). *Am J Cardiol.* 2013;111(5):705-11. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.11.026.
18. Meinertz T., Kirch W., Rosin L., et al. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: Baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(10):897-905. DOI:10.1007/s00392-011-0320-5.

19. 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.
20. Steinberg B.A., Gao H., Shrader P., et al. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J.* 2017;194:132-40. DOI:10.1016/j.ahj.2017.08.011.
21. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: What do we know and what to do. *Russ J Cardiol.* 2016;(8):7-13 (In Russ.) [Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский Кардиологический Журнал.* 2016;(8):7-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
22. Maggioni A.P., Anker S.D., Dahlström U., et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1173-84. DOI:10.1093/eurjhf/hft134.
23. De Backer G., Jankowski P., Kotseva K., et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis.* 2019;285:135-46. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.
24. Gómez-Outes A., Lagunar-Ruiz J., Terleira-Fernández A.I., et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(23):2508-21. DOI:10.1016/j.jacc.2016.09.944.
25. 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.
26. Jørgensen H.S., Nakayama H., Reith J., et al. Acute stroke with atrial fibrillation: The Copenhagen Stroke Study. *Stroke.* 1996;27(10):1765-9. DOI:10.1161/01.STR.27.10.1765.
27. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J., et al. Coronary Ischemic Events after First Atrial Fibrillation: Risk and Survival. *Am J Med.* 2007;120(4):357-63. DOI:10.1016/j.amjmed.2006.06.042.

About the Authors:

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

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

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, 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 n.a. Academician I.P. Pavlov

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

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

Alexander V. Zagrebelsky – MD, PhD, Senior Researcher, 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

Vladimir Val. Yakusevich – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University

Vladimir VI. Yakusevich – MD, Researcher, Chair of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University

Ekaterina M. Pozdnyakova – MD, Researcher, Department of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University

Tatiana A. Gomova – MD, PhD, Deputy Chief Physician for General Issues, Tula Regional Clinical Hospital

Elena E. Fedotova – MD, Cardiologist, Clinical and Diagnostic Center, Tula Regional Clinical Hospital

Marat N. Valiakhmetov – MD, Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, City Hospital №3

Vadim P. Mikhin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine №2, Kursk State Medical University

Yulia V. Maslennikova – MD, PhD, Assistant, Chair of Internal Medicine №2, Kursk State Medical University

Vladislav G. Klyashtorny – PhD (in Biology), Researcher, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Egor V. Kudryashov – Programmer, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Julia E. Tatsii – Resident, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Center of Cardiology

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

Сведения об авторах:

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

Андреев Елена Юрьевна – к.м.н., с.н.с., отдел клинической кардиологии, НМИЦ ТПМ

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

Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Рязанский ГМУ

Воробьев Александр Николаевич – к.м.н., доцент, кафедра поликлинической терапии и профилактической медицины, Рязанский ГМУ

Переверзева Кристина Геннадьевна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии, Рязанский ГМУ

Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ТПМ

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

Якусевич Владимир Валентинович – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии, Ярославский ГМУ

Якусевич Владимир Владимирович – н.с., кафедра клинической фармакологии, Ярославский ГМУ

Позднякова Екатерина Михайловна – н.с., кафедра клинической фармакологии, Ярославский ГМУ

Гомова Татьяна Александровна – к.м.н., зам. главного врача по общим вопросам, Тульская областная клиническая больница

Федотова Елена Евгеньевна – врач кардиолог, Тульская областная клиническая больница

Валиахметов Марат Нафизович – исполняющий обязанности главного врача, Городская больница №3

Михин Вадим Петрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2, Курский ГМУ

Масленикова Юлия Вениаминовна – к.м.н., ассистент, кафедра внутренних болезней №2, Курский ГМУ

Кляшторный Владислав Георгиевич – к.б.н., н.с., лаборатория биостатистики, НМИЦ ТПМ

Кудряшов Егор Николаевич – программист, лаборатория биостатистики, НМИЦ ТПМ

Тацкий Юлия Евгеньевна – врач-ординатор, НМИЦ ТПМ

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, академик РАН, директор НМИЦ Кардиологии

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

Ассоциация курения с показателями структуры и функции сосудов у мужчин среднего возраста

Олеся Юрьевна Исайкина*, Вячеслав Борисович Розанов,
Александр Александрович Александров, Марина Борисовна Котова

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

Цель. Изучить ассоциацию курения с показателями структуры и функции сосудов в выборке мужчин среднего возраста.

Материал и методы. Данное исследование является частью 32-летнего проспективного когортного наблюдения за лицами мужского пола, начиная с детского возраста (11-12 лет). В исследование включен 301 (30,0%) представитель исходной популяционной выборки в возрасте 41-44 лет. Обследование включало опрос по стандартной анкете с оценкой статуса и интенсивности курения, антропометрию, измерение артериального давления (АД), показателей липидного спектра крови. Измерение жесткости артериальной стенки и центрального давления проводилось методом аппланационной тонометрии. Оценка толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий (ОСА) проводилась методом ультразвукового дуплексного сканирования магистральных сосудов шеи.

Результаты. Из 301 обследованного мужчины в возрасте 41-44 лет 92 (30,6%) человека никогда не курили, 73 (24,3%) курили в прошлом и 136 (45,2%) человек курят в настоящее время. Бывшие курильщики распределились по интенсивности курения в прошлом следующим образом: менее 20 сигарет/день выкуривали 41 (56,0%) человек, и ≥ 20 сигарет/день – 32 (44,0%) человека. Среди текущих курильщиков отмечены статистически значимо более высокие уровни триглицеридов и более низкие значения холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, больше индекс аугментации (Алх), аугментационное АД и толщина КИМ ОСА по сравнению с некурящими сверстниками. Толщина КИМ ОСА и Алх были статистически значимо больше у текущих курильщиков, ежедневно выкуривавших 20 и более сигарет. У куривших в прошлом мужчин были значимо больше масса тела, окружность талии и скорость распространения пульсовой волны. 12,4% вариальности Алх объяснялись текущим курением в сочетании с вариальностью потребления алкоголя, уровня глюкозы в крови и частоты сердечных сокращений. Индекс Кетле и потребление этанола являются независимыми детерминантами периферического и центрального систолического давления, и объясняют, соответственно, 17,8% и 18,6% их дисперсии. Совокупный вклад текущего курения, возраста, индекса Кетле, холестерина липопротеинов низкой плотности и глюкозы в плазме крови в вариальность толщины КИМ ОСА составил 13,7%. Среди мужчин с продолжительностью курения в прошлом > 10 лет уровни общего холестерина, триглицеридов и показателей жесткости артерий – Алх, амплификации пульсового давления были выше по сравнению со сверстниками с меньшей продолжительностью курения.

Заключение. Текущее курение ассоциируется с атерогенными изменениями липидного спектра крови, нарушениями структуры и функции магистральных артерий. Причем, выраженность структурных и функциональных нарушений артерий связана с интенсивностью текущего курения. При отказе от табакокурения существует потенциальная возможность обратимости этих сосудистых нарушений.

Ключевые слова: курение, центральное аортальное давление, жесткость сосудов, атеросклероз.

Для цитирования: Исайкина О.Ю., Розанов В.Б., Александров А.А., Котова М.Б. Ассоциация курения с показателями структуры и функции сосудов у мужчин среднего возраста. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):899-907. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-04.

Association of Smoking with Indicators of the Structure and Function of Blood Vessels in Middle-aged Men

Olesya Yu. Isaykina*, Vyatcheslav B. Rozanov, Aleksander A. Aleksandrov, Marina B. Kotova
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study the association of smoking with indicators of the structure and function of blood vessels in a sample of middle-aged men.

Material and methods. This study is part of a 32-year prospective cohort observation of males starting in childhood (11-12 years). The study included 301 (30.0%) representatives of the original population sample aged 41-44 years. The examination included a survey on a standard questionnaire with an assessment of the status and intensity of smoking, of anthropometric indicators, blood pressure (BP), and determination of the blood lipid spectrum. The stiffness of the arterial wall and central pressure were measured by the method of applanation tonometry. The carotid intima-media thickness of the common carotid artery (C-IMT) was estimated by the method of ultrasonic duplex scanning of the main vessels of the neck.

Results. Of the 301 men examined, aged 41-44 years, 92 (30.6%) people never smoked, 73 (24.3%) smoked in the past and 136 (45.2%) people currently smoke. Former smokers were divided by the intensity of smoking in the past as follows: less than 20 cigarettes/day were smoked by 41 (56.0%) people, and ≥ 20 cigarettes/day – 32 (44.0%) people. Among current smokers, less than 20 cigarettes/day were smoked by 63 (46.0%) people, and ≥ 20 cigarettes – 73 (54.0%) people. Current smokers have a statistically significantly higher level of triglycerides and lower cholesterol of high density lipoproteins in the blood, augmentation index (Alx), augmentation blood pressure and C-IMT thicker than non-smokers. The thickness of the C-IMT and Alx was statistically significantly greater among current smokers who smoked 20 or more cigarettes daily. Men who smoked in the past had significantly greater body weight, waist circumference and pulse wave velocity. 12.4% of Alx variability was attributable to current smoking combined with variability in alcohol consumption, blood glucose, and heart rate. The body mass index (BMI) and ethanol consumption are independent determinants of peripheral and central systolic pressure, and account for 17.8% and 18.6% of their variance, respectively. The combined contribution of current smoking, age, BMI, low-density lipoprotein cholesterol and plasma glucose to the thickness variability of C-IMT was 13.7%. Among men with a smoking duration in the past > 10 years, the levels of total cholesterol, triglycerides and arterial stiffness indicators – Alx, pulse pressure amplification were higher compared to peers with a shorter smoking duration.

Conclusion. Current smoking is associated with atherogenic changes in the blood lipid spectrum, impaired structure and function of the main arteries. Moreover, the severity of structural and functional disorders of the arteries is associated with the intensity of current smoking. If you give up smoking, there is a potential possibility of reversibility of these vascular disorders.

Keywords: smoking, central blood pressure, arterial stiffness, atherosclerosis, men.

For citation: Isaykina O.Y., Rozanov V.B., Aleksandrov A.A., Kotova M.B. Association of Smoking with Indicators of the Structure and Function of Blood Vessels in Middle-aged Men. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):899-907. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-04.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): oisaykina@gnicpm.ru

Received/Поступила: 28.05.2020

Accepted/Принята в печать: 14.07.2020

Введение

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) тесно связан с образом жизни человека и, прежде всего, с поведенческими факторами риска, из которых значительный вклад в преждевременную смертность населения России вносит курение (13,0%) [1].

Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний сердца и инсульта (American Heart Association/American Stroke Association) в качестве маркеров «артериального старения» предлагается использовать показатели жесткости артерий и толщину комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА). Артериальная жесткость считается интегральным показателем сердечно-сосудистого риска, для ее оценки рекомендовано измерение каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и центрального аортального давления (ЦАД) [2]. Ультразвуковая оценка изменений КИМ магистральных артерий является информативным и безопасным методом диагностики атеросклеротического поражения [3,4]. Хорошо известна связь табакокурения и развития атеросклероза [5,6].

В последнее время принято различать влияние курения на периферическое артериальное давление (АД) и ЦАД [7,8]. Последнее является наиболее интегративным гемодинамическим показателем [9] и рассматривается в качестве самостоятельного прогностического фактора риска [10].

Сообщаемые в научной литературе данные о долгосрочных последствиях курения для артериальной жесткости противоречивы, и не было точно установлено, связано ли длительное прекращение курения со снижением артериальной жесткости [7,11]. Также неизвестно влияние продолжительности и интенсивности курения на артериальную жесткость. В связи с этим нами проведено исследование, цель которого заключалась в изучении ассоциации курения с показателями структуры и функции сосудов в выборке мужчин среднего возраста.

Материал и методы

Данное исследование является частью 32-летнего проспективного когортного наблюдения за лицами мужского пола, начиная с детского возраста (11-12

лет). В исследование включен 301 (30,0%) представитель исходной популяционной выборки в возрасте 41-44 лет. В ходе обследования были проведены: опрос по стандартной анкете (паспортные данные, сведения об образовании, социальном положении, личный и семейный анамнез, сведения о физической активности и вредных привычках (курении, потреблении алкогольных напитков); измерение антропометрических показателей с расчетом индекса массы тела (индекс Кетле); трехкратное измерение АД, подсчет пульса; определение общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови и уровня глюкозы натощак.

К курящим относили тех, кто выкуривал одну или более сигарет в сутки. Все участники исследования в зависимости от отношения к курению (статуса курения) были распределены на 3 группы: 1-я – не курящие и никогда не курившие; 2-я – курившие в прошлом (бросившие курить); 3-я – регулярно курящие в настоящее время (текущие курильщики). К бросившим курить относили лиц, отказавшихся от табакокурения не менее 1 года назад. Текущие курильщики были классифицированы по интенсивности курения на 2 группы в зависимости от количества выкуриваемых сигарет в день: 1-я группа – курящие умеренно (1-19 сигарет/день); 2-я группа – курящие интенсивно (20 и более сигарет/день). Курившие в прошлом и текущие курильщики были распределены на 2 группы в зависимости от продолжительности (стажа) курения: ≤ 10 лет и > 10 лет.

Оценка толщины КИМ ОСА проводилась методом ультразвукового дуплексного сканирования магистральных сосудов шеи в В-режиме при параллельной записи электрокардиограммы (ЭКГ). Для этого использовалось специальное приложение программы Q-LAB (Philips).

Измерение жесткости артериальной стенки проводилось методом аппланационной тонометрии с помощью прибора SphygmoCor (AtCorMedical, WestRyde, NSW, Australia). Для получения показателей ЦАД применялась запись сфигмограммы лучевой артерии с последующим математическим преобразованием с использованием передаточной функции.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения SAS v.9.0 и IBM SPSS

Statistics v.23. Описательная статистика представлена следующими обозначениями: n (абсолютное количество лиц в группе); % (доля лиц от общего их количества в группе); М (среднее арифметическое с 95% доверительным интервалом [ДИ]) или Me (медиана) с интерквартильным диапазоном (25%;75%). Для проверки нормальности распределения количественных переменных использовалась описательная статистика, гистограммы остатков и графики нормальной вероятности (Q-Q-plot). Сравнение двух средних выполняли с помощью двустороннего критерия Стьюдента (t-критерий) для независимых выборок. Для сравнения более двух средних применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующими апостериорными сравнениями по методу Бонферрони. Для исключения искажающего влияния конфаундеров на эффект фактора риска выполняли процедуру корректировки в SAS PROC GLM. Множественный регрессионный анализ с пошаговым вводом независимых переменных в модель использовали для оценки связи и возможности предсказания одной (зависимой) переменной по значениям набора других (независимых) переменных. За критический уровень статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

Результаты

Анализ распределения лиц мужского пола в исследовании по статусу и интенсивности курения показал, что из 301 мужчины (средний возраст 42,9 лет) 92 (30,6%) человека никогда не курили, 73 (24,3%) ку-

рили в прошлом и 136 (45,2%) человек курят в настоящее время. Бывшие курильщики распределились по интенсивности курения в прошлом следующим образом: 1-19 сигарет/день выкуривали 41 (56%) человек, 20 и более сигарет/день – 32 (44%) человека. Среди текущих курильщиков 1-19 сигарет/день выкуривали 63 (46%) человека и 20 и более сигарет/день – 73 (54%) человека.

Исследуемые показатели, характеризующие общее и абдоминальное ожирение, липидный спектр и уровень глюкозы в крови в группах лиц мужского пола с разным статусом курения представлены в табл. 1.

Проведенный нами однофакторный дисперсионный анализ не выявил различий в показателях АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), в то же время показатели ожирения (масса тела и объем талии) были выше в группах куривших, достигая статистически значимых различий в группе бросивших курить. Не определялось существенных различий в показателях глюкозы, ОХС и ХС ЛПНП. В группе мужчин – текущих курильщиков был ниже уровень ХС ЛПВП и выше уровень ТГ по сравнению с никогда не курившими сверстниками. Чтобы исключить возможное влияние индекса Кетле, массы тела и объема талии на ассоциацию курения с показателями липидного спектра крови, нами была выполнена коррекция этих переменных на индекс Кетле и объем талии. После коррекции межгрупповые различия в уровнях ХС ЛПВП и ТГ сохранились не только между текущими курильщиками и никогда не курившими (0,95 [0,89; 1,00] и

Table 1. Investigated indicators in groups of males with different smoking status

Таблица 1. Исследуемые показатели в группах лиц мужского пола с разным статусом курения

Параметр	Никогда не курившие (n=92)	Курившие в прошлом (n=73)	Курящие в настоящее время (n=136)	p (ANOVA)
Возраст, годы	42,9 (42,8; 43,0)	42,9 (42,8; 43,1)	42,9 (42,9; 43,0)	0,822
Индекс Кетле, кг/м ²	26,8 (25,9; 27,8)	28,6 (27,5; 29,7)	27,7 (26,9; 28,5)	0,073
Масса тела, кг	85,9 (82,6; 89,2)	93,3 (89,3; 97,3)*	90,1 (86,0; 94,1)	0,012
Окружность талии, см	91,7 (88,8; 94,5)	97,6 (94,6; 100,5)*	94,5 (92,4; 96,7)	0,016
Потребляемый этанол, г/нед	128,5 (70,4; 186,7)	103,5 (69,3; 137,7)	146,2 (108,7; 183,8)	0,430
пСАД, мм рт.ст.	120 (117; 123)	122 (119; 125)	122 (121; 126)	0,166
пДАД, мм рт.ст.	80(78; 83)	82(80; 85)	84 (82; 86)	0,105
пПД, мм рт.ст.	39 (38; 41)	40 (39; 42)	40 (39; 41)	0,798
ЧСС, уд/мин	73 (71; 75)	75 (72; 77)	75 (74; 77)	0,138
ОХС, ммоль/л	5,6 (5,4; 5,8)	5,8 (5,6; 6,1)	5,7 (5,5; 6,0)	0,535
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,07 (1,0; 1,13)	1,01 (0,93; 1,08)	0,95 (0,89; 1,00)*	0,024
ТГ, ммоль/л	1,19 (1,04; 1,34)	1,43 (1,26; 1,61)	1,62 (1,43; 1,80)**	0,003
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0 (3,8; 4,2)	4,2 (3,9; 4,4)	4,1 (3,8; 4,3)	0,686
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,9; 5,7)	5,2 (5,0; 5,3)	5,2 (5,0; 5,3)	0,686

Данные представлены в виде М (95% ДИ)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с никогда некурящими (с поправкой Бонферрони)

пСАД – периферическое систолическое артериальное давление, пДАД – периферическое диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

1,61 [1,48; 1,75] против 1,04 [0,98; 1,11] и 1,28 [1,11; 1,46], соответственно; $p=0,020$ и $p=0,003$), но и увеличились по ХС ЛПВП и ТГ до статистически значимых между текущими курильщиками и курившими в прошлом (0,95 [0,89; 1,00] и 1,61 [1,48; 1,75] против 1,04 [0,96; 1,11] и 1,34 [1,15; 1,52], соответственно; $p=0,048$ и $p=0,019$). Индекс Кетле и объем талии объясняют 14,9 ($R^2=0,149$) и 25,0% ($R^2=0,250$) вариативности ХС ЛПВП и ТГ в крови, соответственно.

Таким образом, текущее курение сигарет ассоциируется с атерогенными изменениями липидного спектра крови (пониженный уровень ХС ЛПВП и повышенный уровень ТГ), а табакокурение в прошлом – с показателями общего и абдоминального ожирения.

Результаты сравнительного анализа показателей структуры и функции артерий у лиц мужского пола с разным статусом курения представлены в табл. 2. В частности, обнаружены межгрупповые различия в аугментационном АД, индексе аугментации (Alx), СРПВ и толщине КИМ ОСА, при этом сравниваемые группы не различались по ЦАД и центральному пульсовому давлению (ПД). У мужчин, курящих в настоящее время, статистически значимо больше Alx и толщина КИМ по сравнению как с некурящими, так и с бросившими курить. В то же время у куривших в прошлом статистически значимо выше СРПВ по сравнению с никогда не курившими. Чтобы исключить возможное влияние индекса Кетле, массы тела и объема талии на ассоциацию курения с аугментационным АД, Alx и СРПВ, нами также была выполнена коррекция указанных переменных на индекс Кетле и объем талии. В результате коррекции уровень аугментационного АД оказался статистически значимо выше в группе мужчин – текущих курильщиков (7,4 [6,6; 8,1]) по сравнению с никогда не курившими и курившими в прошлом (6,2

[5,3; 7,1] и 6,1 [5,0; 7,1], соответственно; $p=0,045$ и $p=0,042$). Проявились статистически значимые различия и в СРПВ, которая стала выше не только у куривших в прошлом (8,3 [8,0; 8,5]), но и у текущих курильщиков (8,1 [7,9; 8,3]) по сравнению с никогда не курившими (7,8 [7,5; 8,0]; $p=0,016$ и $p=0,046$, соответственно). Индекс Кетле и объем талии объясняют, соответственно, 2,3 ($R^2=0,023$) и 2,9% ($R^2=0,029$) изменчивости аугментационного АД и СРПВ. Усилилась статистическая значимость межгрупповых различий по Alx и толщине КИМ: значение указанных показателей было выше в группе мужчин, курящих в настоящее время (13,8 [12,4; 15,2] и 0,67 [0,64; 0,69]) по сравнению с никогда не курившими (10,8 [9,1; 12,5] и 0,60 [0,57; 0,63]; $p=0,008$ и $p<0,001$ соответственно) и курившими в прошлом (10,5 [8,6; 12,4] и 0,60 [0,57; 0,64]; $p=0,006$ и $p=0,003$, соответственно). Индекс Кетле и объем талии объясняют, соответственно, 4,1 ($R^2=0,041$) и 9,6% ($R^2=0,096$) вариативности Alx и толщины КИМ.

Следовательно, текущее курение сигарет ассоциируется с нарушением как структуры (увеличенная толщина КИМ), так и функции магистральных артерий (повышенные значения аугментационного АД, Alx и СРПВ), а табакокурение в прошлом связано лишь с нарушением функции магистральных артерий (повышенная СРПВ).

Нами также оценена связь интенсивности текущего курения со структурно-функциональными изменениями сосудов на примере Alx и толщины КИМ ОСА. Как показано на рис. 1 и 2, Alx и толщина КИМ ОСА были статистически значимо выше у интенсивно куривших мужчин, выкуривавших 20 и более сигарет/день, по сравнению с не курящими и курившими в прошлом. Эти межгрупповые различия сохра-

Table 2. Indicators of the structure and function of arteries in males with different smoking status

Таблица 2. Показатели структуры и функции артерий у лиц мужского пола с разным статусом курения

Параметр	Никогда не курившие (n=92)	Курившие в прошлом (n=73)	Курящие в настоящее время (n=136)	p (ANOVA)
цСАД, мм рт.ст.	115 (112; 118)	117 (114; 120)	118 (115; 120)	0,322
цДАД, мм рт.ст.	77 (75; 80)	80 (78; 82)	80 (79; 82)	0,091
цПД, мм рт.ст.	37 (36; 39)	37 (36; 39)	36 (36; 38)	0,993
Амплификация ПД	1,5 (1,4; 1,5)	1,5 (1,4; 1,5)	1,4 (1,4; 1,5)	0,331
Аугментационное АД, мм рт.ст.	6,2 (5,3; 7,1)	6,0 (5,1; 6,9)	7,4 (6,6; 8,2)*†	0,049
Alx (с поправкой на ЧСС), %	10,7 (9,1; 12,3)	10,7 (8,9; 12,4)	13,8 (12,3; 15,3)*†	0,005
СРПВ, м/сек	7,7 (7,5; 8,0)	8,3 (8,0; 8,6)*	8,1 (7,9; 8,3)	0,025
Толщина КИМ, мм	0,60 (0,57; 0,62)	0,61 (0,58; 0,64)	0,67 (0,64; 0,70)**†	0,001
Данные представлены в виде М (95% ДИ)				
* $p<0,05$, ** $p<0,01$ по сравнению с никогда не курившими; † $p<0,05$ по сравнению с курившими в прошлом (с поправкой Бонферрони)				
цСАД – центральное систолическое артериальное давление, цДАД – центральное диастолическое артериальное давление, цПД – центральное пульсовое давление, Alx – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, КИМ – комплекс интима-медиа				

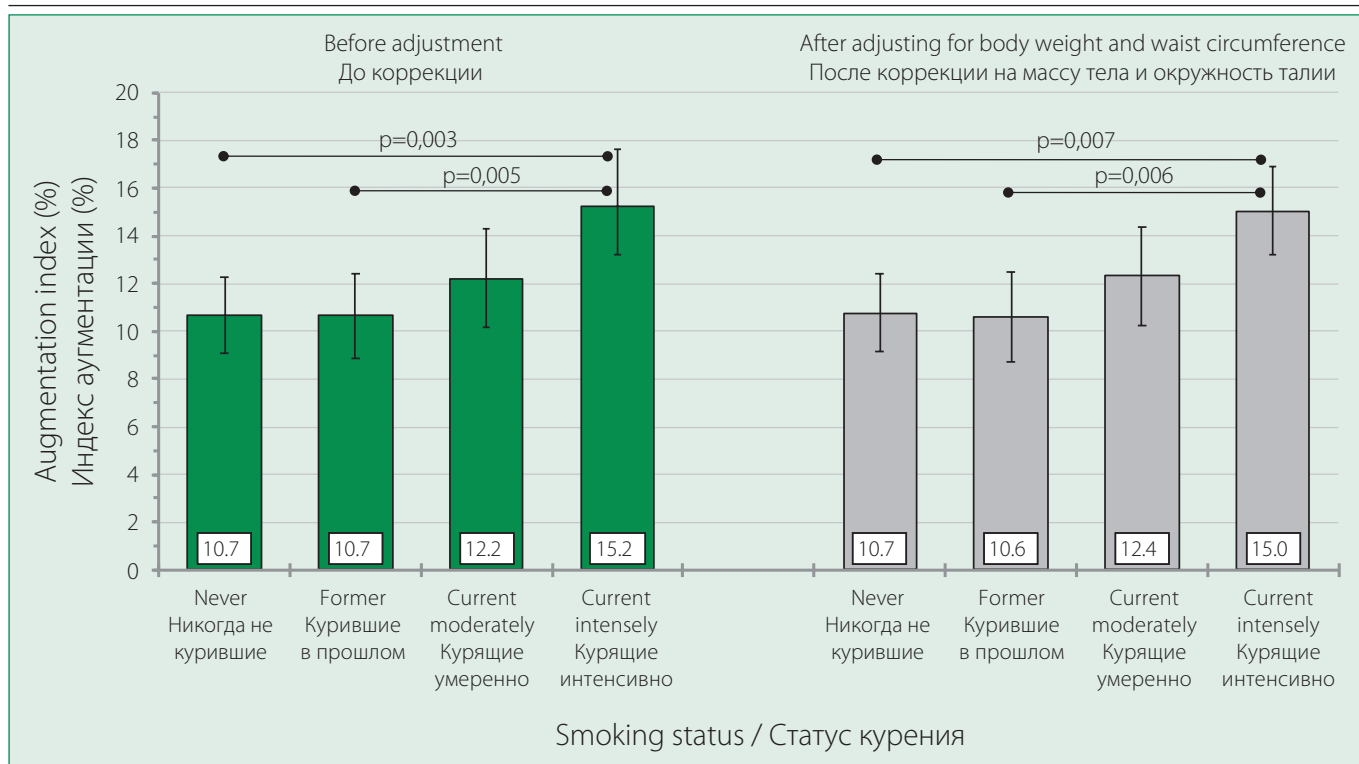


Figure 1. Average values of the augmentation index in groups of men with different status and intensity of smoking before and after correction for body weight and waist circumference

Рисунок 1. Средние значения индекса аугментации в группах мужчин с разным статусом и интенсивностью курения до и после коррекции на массу тела и окружность талии

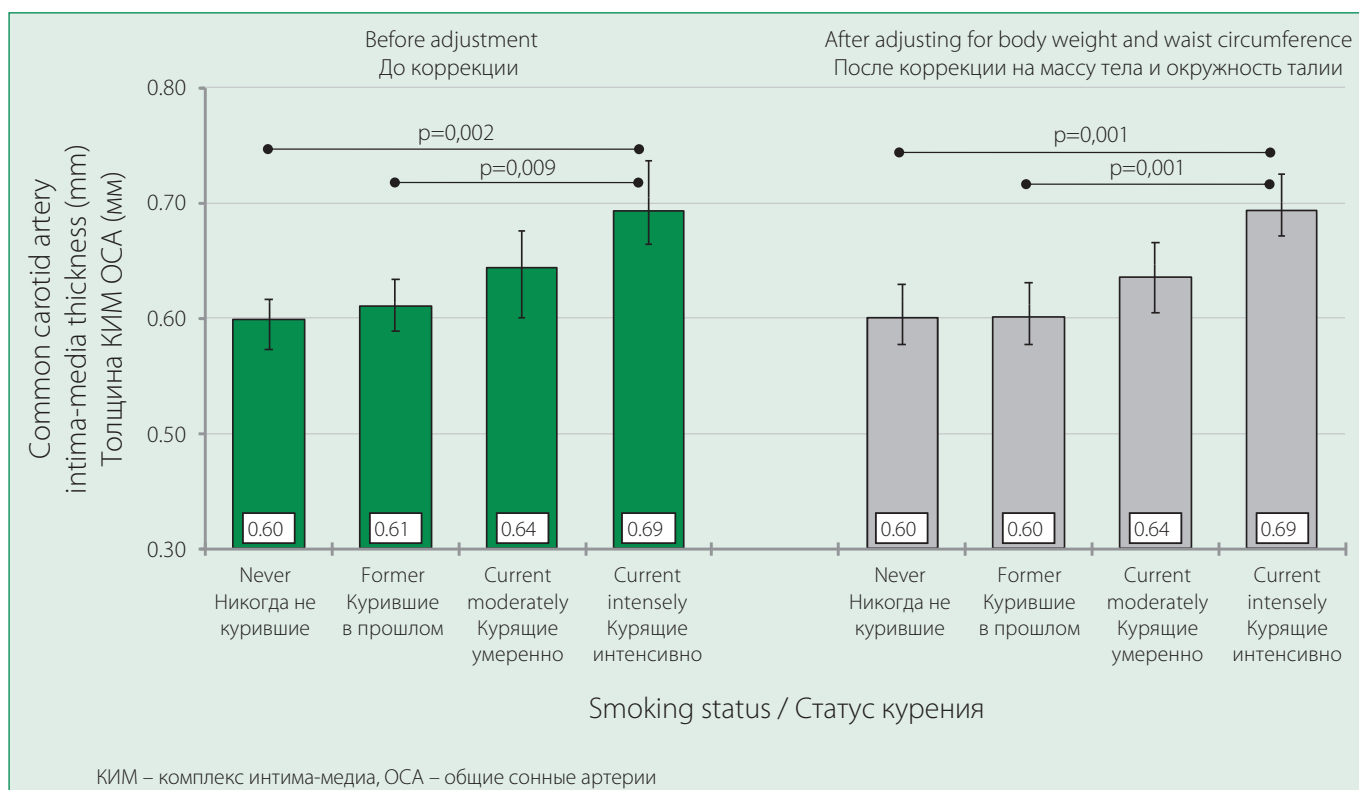


Figure 2. Mean values of the thickness of the intima-media complex of common carotid arteries in groups of men with different smoking status before and after correction for body weight and waist circumference

Рисунок 2. Средние значения толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий в группах мужчин с разным статусом курения до и после коррекции на массу тела и окружность талии

Table 3. Results of multiple regression analysis for independent variables associated with augmentation index, peripheral and central (aortic) systolic blood pressure, thickness of the intima-media complex of the common carotid artery
Таблица 3. Результаты множественного регрессионного анализа для независимых переменных, связанных с индексом аугментации, периферическим и центральным (аортальным) систолическим давлением, толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии

Независимые переменные	AIx			пСАД			цСАД			КИМ ОСА		
	B (m)	b	p	B (m)	b	p	B (m)	b	p	B (m)	b	p
Константа	-1,992 (3,166)	0	0,530	103,684 (4,080)	0	<0,001	91,710 (4,045)	0	<0,001	-2,222 (0,769)	0	0,004
Возраст, годы	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,060 (0,018)	0,198	<0,001
Индекс Кетле, кг/м ²	-	-	-	0,927 (0,146)	0,334	<0,001	0,821 (0,145)	0,297	<0,001	0,006 (0,002)	0,191	<0,001
Курение в настоящее время	2,929 (0,911)	0,174	0,001	-	-	-	-	-	-	0,064 (0,016)	0,221	<0,001
Потребление этанола, г/нед	0,007 (0,002)	0,203	<0,001	0,014 (0,003)	0,245	<0,001	0,018 (0,003)	0,301	<0,001	-	-	-
ЧСС, уд/мин	0,105 (0,044)	0,132	0,017	-	-	-	-	-	-	-0,001 (0,001)	-0,099	0,078
ХС ЛПВП, ммоль/л	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ТГ, ммоль/л	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ХС ЛПНП, ммоль/л	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,020 (0,007)	0,164	0,006
Глюкоза, ммоль/л	0,969 (0,379)	0,142	0,011	-	-	-	-	-	-	0,015 (0,007)	0,129	0,021
R ² (скорректированный)	0,124			0,178			0,186			0,137		

AIx – индекс аугментации, пСАД – периферическое систолическое артериальное давление, цСАД – центральное систолическое аортальное давление, КИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, B – коэффициент регрессии, b – стандартизованный коэффициент регрессии, R² – коэффициент детерминации

нились и после коррекции AIx и толщины КИМ ОСА по массе тела и объема талии.

Итак, изменения структуры (увеличенная толщина КИМ) и функции магистральных артерий (повышенные значения AIx) ассоциируются с высокой интенсивностью текущего курения.

Множественный регрессионный анализ использовался нами для прогноза изменчивости зависимой переменной по выраженности нескольких других (независимых) переменных. Результаты анализа для независимых переменных, связанных с AIx, периферическим систолическим АД и центральным систолическим артериальным давлением (САД), толщиной КИМ ОСА представлены в табл. 3. В частности, показано, что курение, потребление алкоголя, ЧСС и уровень глюкозы в плазме крови натошак являются независимыми детерминантами такого показателя жесткости артерий, как AIx. Текущее курение в сочетании с вариабельностью потребления алкоголя, уровня глюкозы в крови и ЧСС объясняет 12,4% вариабельности AIx. Индекс Кетле и потребление этанола являются независимыми детерминантами периферического и центрального САД, и объясняют, соответственно, 17,8% и 18,6% их дисперсии. Совокупный вклад текущего ку-

рения, возраста, индекса Кетле, а также ХС ЛПНП и глюкозы в плазме крови в вариабельность толщины КИМ ОСА составил 13,7%. Показатели ХС ЛПВП и ТГ были исключены из модели как не отвечающие критериям вероятности.

Таким образом, текущее курение сигарет в сочетании с избыточным потреблением алкоголя, повышенным уровнем глюкозы и повышенной ЧСС увеличивает прогнозируемость повышенной жесткости сосудов, а с учетом возраста и в сочетании с избыточной массой тела, атерогенными изменениями липидного спектра крови и повышенным уровнем глюкозы увеличивает прогнозируемость развития атеросклероза.

В данной работе также было оценено влияние продолжительности курения в прошлом (у бросивших курить) на исследуемые показатели. Результаты сравнительного анализа клинических и лабораторных показателей в группах мужчин с различной продолжительностью курения в прошлом представлены в табл. 4. У мужчин со стажем курения в прошлом > 10 лет (табл. 4) наблюдались статистически значимо более высокие уровни ОХС и ТГ с тенденцией к увеличению ХС ЛПНП. При продолжительности курения > 10 лет также отмечалось (табл. 5) увеличение жесткости

Table 4. Clinical and laboratory parameters in groups of males with different duration of smoking in the past
Таблица 4. Клинические и лабораторные показатели в группах лиц мужского пола с различной продолжительностью курения в прошлом

Параметр	Продолжительность курения в прошлом		p
	≤10 лет (n=31)	>10 лет (n=42)	
Возраст, годы	43,0 (42,9; 43,3)	42,9 (42,7; 43,0)	0,098
Масса тела, кг	91,6 (85,3; 97,8)	94,6 (89,3; 99,9)	0,458
Рост, см	182,1 (179,3; 185,0)	179,5 (177,6; 181,2)	0,116
Индекс Кетле, кг/м ²	27,5 (26,0; 29,1)	29,3 (27,8; 30,9)	0,113
Окружность талии, см	95,6 (91,0; 100,5)	98,9 (90,5; 102,9)	0,298
Потребляемый этанол, г/нед*	30,1 (9,8; 120,5)	64,1 (26,2; 139,4)	0,179
пСАД, мм рт. ст.	120 (116; 124)	124 (120; 124)	0,159
пДАД, мм рт. ст.	80 (77; 83)	84 (80; 88)	0,116
ЧСС, уд/мин	74 (71; 77)	75 (72; 79)	0,612
ОХС, ммоль/л	5,5 (5,1; 5,9)	6,1 (5,8; 6,4)	0,028
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,04 (0,9; 1,18)	1,0 (0,99; 1,07)	0,497
ТГ, ммоль/л,*	1,19 (0,86; 1,44)	1,36 (1,03; 1,93)	0,048
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,9 (3,5; 4,3)	4,3 (4,1; 4,6)	0,057
Глюкоза, ммоль/л	5,0 (4,9; 5,2)	5,3 (5,0; 5,5)	0,150

Данные представлены в виде М (95% ДИ) или *Ме (25%; 75%). *Переменные сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни
 пСАД – периферическое систолическое артериальное давление, пДАД – периферическое диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Table 5. Indicators of the structure and function of arteries in groups of males with different duration of smoking in the past
Таблица 5. Показатели структуры и функции артерий в группах лиц мужского пола с различной продолжительностью курения в прошлом

Параметр	Продолжительность курения в прошлом		p
	≤10 лет (n=31)	>10 лет (n=42)	
САД, мм рт.ст.	129 (125; 134)	135 (130; 139)	0,092
ДАД, мм рт.ст.	77 (74; 80)	80 (77; 82)	0,143
ЧСС, уд/мин	64 (61; 67)	65 (62; 69)	0,475
цСАД, мм рт.ст.	114 (110; 118)	119 (115; 123)	0,091
цДАД, мм рт.ст.	78 (75; 81)	81 (78; 83)	0,250
цПД, мм рт.ст.	36 (34; 38)	38 (36; 40)	0,057
Амплификация ПД	1,5 (1,4; 1,6)	1,4 (1,4; 1,5)	0,049
Аугментационное АД, мм рт.ст.	5,2 (3,9; 6,4)	6,6 (5,4; 7,8)	0,098
Alx (с поправкой на ЧСС), %	8,7 (6,1; 11,3)	12,1 (9,8; 11,4)	0,054
СРПВ, м/сек	8,2 (7,7; 8,7)	8,3 (7,9; 8,7)	0,662
Толщина КИМ, мм	0,62 (0,57; 0,66)	0,60 (0,57; 0,63)	0,666

Данные представлены в виде М (95% ДИ)
 САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, цСАД – центральное систолическое артериальное давление, цДАД – центральное диастолическое артериальное давление, цПД – центральное пульсовое давление, Alx – индекс аугментации, ЧСС – частота сердечных сокращений, СРПВ – скорость пульсовой волны, КИМ – комплекс интима-медиа

артерий (по Alx, амплификации ПД) по сравнению с теми сверстниками, кто курил менее 10 лет. У мужчин с большей продолжительностью курения в прошлом (табл. 5) наблюдалась тенденция ($p < 0,1$) к более высоким уровням периферического САД, центральных САД и ПД, аугментационного АД по сравнению с курившими менее продолжительное время.

Итак, продолжительность курения в прошлом > 10 лет у мужчин – бывших курильщиков ассоциируется с атерогенными изменениями липидного спектра

крови, повышенной жесткостью артерий, тенденцией к увеличению периферического и центрального САД.

Обсуждение

Роль курения как фактора риска ССЗ хорошо известна. Курение в качестве предиктора состоявшихся сосудистых нарушений изучалось в группах преимущественно пожилых людей [12]. Изменения сосудов в группе курильщиков молодого возраста изучены недостаточно.

Основными факторами, влияющими на жесткость артерий, считаются возраст, пол, АД, ожирение, гиперхолестеринемия, нарушения углеводного обмена, генетическая предрасположенность [13]. Роль курения в развитии жесткости артерий изучена недостаточно. В настоящей работе представлены данные о взаимосвязи между статусом курения и большим разнообразием параметров, которые оценивают структуру и функцию сосудов в выборке мужчин среднего возраста.

Несмотря на то, что вдыхание табачного дыма по некоторым данным приводит к быстрому подъему АД и ЧСС [14], проведенный нами анализ не выявил различий в показателях АД и ЧСС у мужчин среднего возраста – бывших и текущих курильщиков по сравнению с не курящими. Это согласуется с данными эпидемиологических исследований, которые показали, что уровни АД среди курящих были такими же или даже ниже, чем у не курящих [15]. Таким образом, по нашим данным, курение не ассоциируется с артериальной гипертензией.

Роль курения в развитии сахарного диабета 2 типа активно обсуждается в современной научной литературе [16,17]. В собственном исследовании нами не обнаружено существенных различий в уровне гликемии у курящих в настоящее время и куривших в прошлом по сравнению с не курящими мужчинами. В то же время показатели, отражающие ожирение, были выше в группе мужчин, бросивших курить по сравнению с не курящими. Изменения липидного спектра у куривших сводились к повышению уровня ТГ и снижению уровня атеропротективного ХС ЛПВП в группе текущих курильщиков. Аналогичные данные были получены и при обследовании 443 японских здоровых мужчин в возрасте 53 лет [18]. Тенденция к ожирению и повышению уровня ТГ в группе мужчин, бросивших курить, возможно, обусловлена особенностями пищевого поведения и склонностью к перееданию. Сочетание курения и ожирения является коморбидным состоянием, которое еще более усугубляет повреждающее действие на сердечно-сосудистую систему.

Результаты исследования воздействия курения на структуру артериальных сосудов совпадают с мнением других авторов в том, что курение связано с развитием субклинического атеросклероза уже в достаточно молодом возрасте [19]. В нашем исследовании толщина КИМ у мужчин среднего возраста была статистически значимо выше у текущих курильщиков, независимо от ожирения. Интересным является тот факт, что у мужчин, бросивших курить, толщина КИМ не отличалась от некурящих и была статистически значимо меньше по сравнению с продолжающими курение, что говорит о потенциальной обратимости процесса и соотносится с данными M.K. Cheezum и соавт. [5].

В ходе проведенной нами работы было установлено, что основные показатели центрального аортального давления (аугментационное АД и AIx) были статистически значимо выше в группе текущих курильщиков по сравнению с никогда не курившими и бросившими курить. При этом такой параметр жесткости сосудов, как СРПВ был значимо выше у бросивших курить по сравнению с никогда не курившими. Изменения жесткости артерий не были связаны с наличием таких главных факторов жесткости, как уровень АД и глюкозы, которые не отличались в исследуемых группах. В то же время показатели общего и абдоминального ожирения, которые также увеличивают вариабельность показателей жесткости сосудов, были выше в группе мужчин, отказавшихся от курения, по сравнению с не курящими. После коррекции исследуемых показателей структуры и функции сосудов на конфаундеры (индекс Кетле и объем талии) все параметры, отражающие жесткость артерий, были статистически значимо выше в группе активно курящих и бросивших курить по сравнению с никогда не курившими. Таким образом, нами установлено, что курение является важным независимым фактором, ассоциированным с жесткостью артерий у мужчин среднего возраста. Наши результаты соотносятся с данными международного исследования, установившего, что длительное курение способствует увеличению артериальной ригидности даже у молодых курильщиков со стажем курения менее 10 лет [20]. По данным нашего исследования в группе мужчин среднего возраста наиболее значимыми независимыми детерминантами жесткости артерий оказались текущее курение, потребление алкоголя, ЧСС и уровень глюкозы натощак. Прогностически значимыми показателями атеросклеротического поражения сосудов (по толщине КИМ ОСА) были ожирение (по индексу Кетле), текущее курение, а также уровни ХС ЛПНП и глюкозы в плазме крови. В нашем исследовании также установлено, что жесткость сосудов, оцениваемая по AIx, и атеросклеротическое поражение сосудов, оцениваемое по толщине КИМ, статистически значимо связаны с высокой интенсивностью курения – выкуриванием 20 и более сигарет в день. Таким образом, интенсивность курения ассоциируется как с увеличением жесткости артерий, так и с морфологическими изменениями в них.

Заклучение

Текущее курение сигарет ассоциируется с атерогенными изменениями липидного спектра крови, нарушениями структуры и функции магистральных артерий, причем, выраженность структурных и функциональных нарушений артерий связана с интенсивностью текущего курения.

Курение сигарет в прошлом ассоциируется с показателями общего и абдоминального ожирения и нарушением функции магистральных артерий.

Текущее курение сигарет в совокупности с потреблением алкоголя, повышенным уровнем глюкозы ассоциируется с повышенной жесткостью артерий, а с учетом возраста и в сочетании с избыточной массой тела, атерогенными изменениями липидного спектра крови и повышенным уровнем глюкозы – с морфологическими изменениями артериальных сосудов.

Продолжительный стаж курения в прошлом (> 10 лет) у мужчин – бывших курильщиков ассоциируется с атерогенными изменениями липидного спектра

крови, повышенной жесткостью артерий, тенденцией к повышению периферического и центрального САД. При отказе от табакокурения существует потенциальная возможность обратимости этих сосудистых нарушений. Неинвазивные измерения артериальной жесткости помогут оптимальной стратификации риска ССЗ у практически здорового населения.

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. Kontsevaia A.V., Mukaneeva D.K., Myrzamatova A.O., et al. Economic damage of risk factors associated with morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in Russia in 2016. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):48-55 (In Russ.) [Концевая А. В., Муканеева Д. К., Мырзаматова А. О., и др. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2020;19(1):2396]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-1-2396.
2. VanBortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8. DOI:10.1097/hjh.0b013e32834fa8b0.
3. Kullo I.J., Malik A.R. Arterial Ultrasonography and Tonometry as Adjuncts to Cardiovascular Risk Stratification. *JACC*. 2007;49(13):1413-26. DOI:10.1016/j.jacc.2006.11.039.
4. Rogoz A.N., Balakhonova T.V., Chikhladze N.M., et al. Modern methods for assessing the state of blood vessels in patients with arterial hypertension: a manual for practitioners. Moscow: Atmosfera; 2008. [Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М. и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией: пособие для практикующих врачей. М.: Атмосфера; 2008].
5. Cheezum M.K., Kim A., Bittencourt M.S., et al. Association of tobacco use and cessation with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2017;257:201-7. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.016.
6. Csordas A., Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(1):219-30. DOI:10.1038/ncardio.2013.8.
7. Jatoi N.A., Jerrard-Dunne P., Feely J., Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):981-5. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087338.
8. Mahmud A., Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension*. 2003;41(1):183-87. DOI:10.1161/01.hyp.0000047464.66901.60.
9. Wilkinson I.B., MacCallum H., Flint L., et al. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000;525 (Pt 1):263-70. DOI:10.1111/j.1469-7793.2000.t011-1-00263.x.
10. Nedogoda S.V., Ledyayeva A.A., Tsoma V.V., et al. Central pressure in the aorta as a target for antihypertensive therapy. *Farmateka*. 2011;(20):30-7 (In Russ.) [Недогода С.В., Ледяева А.А., Цома В.В. и др. Центральное давление в аорте как мишень для антигипертензивной терапии. Фарма-тека. 2011;(20):30-7].
11. Saladini F., Benetti E., Fania C., et al. Effects of smoking on central blood pressure and pressure amplification in hypertension of the young. *Vasc Med*. 2016;21(5):422-28. DOI:10.1177/1358863X16647509.
12. Campbell R., Meyer M.L., Tanaka H., et al. Smoking Behaviors and Arterial Stiffness Measured by Pulse Wave Velocity in Older Adults: The Atherosclerosis Riskin Communities (ARIC) Study. *Am J Hypertens*. 2016;29(11):1268-75. DOI:10.1093/ajh/hpv189.
13. Recio-Rodriguez J.I., Gomez-Marcos M.A., Patino Alonso M.C., et al. EVIDENT Group. Association between smoking status and the parameters of vascular structure and function in adults: results from the EVIDENT study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:109. DOI:10.1186/1471-2261-13-109.
14. Gropelli A., Giorgi D.M., Omboni S., et al. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens*. 1992;10(5):495-9. DOI:10.1097/00004872-199205000-00014.
15. Seltzer C.C. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J*. 1974;87(5):558-64. DOI:10.1016/0002-8703(74)90492-x.
16. Xie X.T., Liu Q., Wu J., Wakui M. Impact of cigarette smoking in type 2 diabetes development. *Acta Pharmacol Sin*. 2009;30(6):784-87. DOI:10.1038/aps.2009.
17. Maddatu J., Anderson-Baucum E., Evans-Molina C. Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Transl Res*. 2017;184:101-7. DOI:10.1016/j.trsl.2017.02.004.
18. Minami J., Ishimitsu T., Ohnishi M., Matsuoka H. Association of smoking with aortic wave reflection and central systolic pressure and metabolic syndrome in normotensive Japanese men. *Am J Hypertens*. 2009;22(6):617-23. DOI:10.1038/ajh.2009.62.
19. Jockel K.H., Lehmann N., Jaeger B.R., et al. Smoking cessation and subclinical atherosclerosis-results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Atherosclerosis*. 2009;203(1):221-7. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.041.
20. Mahmud A., Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension*. 2003;41(1):183-7. DOI:10.1161/01.hyp.0000047464.66901.60.

About the Authors:

Olesya Yu. Isaykina – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for the Use of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Health System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Vyatcheslav B. Rozanov – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory for the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in Children and Adolescents, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Health System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Alexander A. Alexandrov – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory for the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in Children and Adolescents, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Health System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Marina B. Kotova – PhD (Psychology), Leading Researcher, Laboratory for the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in Children and Adolescents, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Health System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Исайкина Олеся Юрьевна – к.м.н., с.н.с., лаборатория применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НИИЦ ТПМ

Александров Александр Александрович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НИИЦ ТПМ

Розанов Вячеслав Борисович – д.м.н., в.н.с., лаборатория профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НИИЦ ТПМ

Котова Марина Борисовна – к.психол.н, в.н.с., лаборатория профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НИИЦ ТПМ

Какие факторы ассоциированы с развитием контраст-индуцированной нефропатии у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике?

Михаил Юрьевич Гиляров^{1,2,3}, Екатерина Владимировна Константинова^{1,2*},
Полина Владимировна Ковалец², Антон Вячеславович Сливин²,
Анна Евгеньевна Удовиченко^{1,2,3}, Алексей Петрович Нестеров^{1,2},
Ольга Николаевна Светлова¹, Алексей Викторович Свет^{1,3}

¹ Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова
Россия, 119049, Москва, Ленинский проспект, 8

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

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

Цель. Изучить факторы, ассоциированные с развитием контраст-индуцированной нефропатии (КИН) у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов диагностики и лечения 514 пациентов (38% мужчины и 62% женщины) с подтвержденным диагнозом ОКС в возрасте ≥ 75 лет. Развитие КИН определялось по повышению уровня сывороточного креатинина через 48 ч после чрескожного коронарного вмешательства $\geq 26,5$ мкмоль/л по сравнению с исходным уровнем, или повышение в течение недели в 1,5 раза. Были выделены две группы пациентов в зависимости от наличия КИН, в которых сравнивались основные клинические характеристики и исходы заболевания в стационаре.

Результаты. Интервенционные вмешательства были выполнены у 74% пациентов, среди которых у 32% (чаще у женщин; $p=0,033$) была диагностирована КИН. У пациентов с диагностированной КИН по сравнению с пациентами без таковой чаще выявлялась хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с низкой фракцией левого желудочка (34% против 21%; $p=0,008$) и диагностировалась острая сердечная недостаточность $\geq$ II класса по Killip (24% против 16%; $p=0,015$) и сравнительно чаще наблюдался летальный исход заболевания в стационаре (17% против 3%; $p<0,001$). Риск развития КИН имел прямую связь с объемом введенного рентгенконтрастного препарата.

Заключение. Необходимо активно проводить профилактику КИН у пациентов с ОКС старческого возраста, особенно у женщин, и при наличии острой сердечной недостаточности и ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка, и при большом объеме введенного во время интервенционного вмешательства рентгенконтрастного препарата. Это позволит улучшить показатели исхода заболевания в стационаре в этой возрастной группе больных с ОКС.

Ключевые слова: контраст-индуцированная нефропатия, острый коронарный синдром, пациенты старческого возраста, факторы риска, исходы заболевания в стационаре.

Для цитирования: Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Ковалец П.В., Сливин А.В., Удовиченко А.Е., Нестеров А.П., Светлова О.Н., Свет А.В. Какие факторы ассоциированы с развитием контраст-индуцированной нефропатии у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):908-915. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-02.

What factors are Associated with the Development of Contrast-induced Nephropathy in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome in Real Clinical Practice?

Mikhail Yu. Gilyarov^{1,2,3}, Ekaterina V. Konstantinova^{1,2*}, Polina V. Kovalets², Anton V. Slivin², Anna E. Udovichenko^{1,2,3}, Alexey P. Nesterov^{1,2}, Olga N. Svetlova¹, Alexey V. Svet^{1,3}

¹ City Clinical Hospital №1 n.a. N.I. Pirogov. Leninskiy prospect 8, Moscow 119049 Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

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

Aim. To study the factors associated with contrast-induced acute kidney injury in elderly patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and Methods. A retrospective analysis of 514 electronic medical records of patients aged 75 years and over (38% men and 62% women) with confirmed acute coronary syndrome has been performed. The contrast-induced acute kidney injury was defined as an increase in serum creatinine ≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$ in 48 h or as an increase in serum creatinine 1.5 times within 7 days after the contrast media exposure. Patients were divided into contrast-induced acute kidney injury and non-contrast-induced acute kidney injury group. Clinical characteristics and in-hospital outcomes were extracted from patients' medical records. Procedural characteristics were obtained from laboratory database.

Results. Angiographic intervention was performed in 74% of patients, 32% of them (more often in women, $p=0.033$) were diagnosed with contrast-induced acute kidney injury. Patients with contrast-induced acute kidney injury are characterized by a higher death rate (17% vs 3%, $p<0.001$) and were more likely to have heart failure with reduced ejection fraction (34% vs 21%, $p=0.008$) and acute heart failure (Killip class II-IV) (24% vs 16%, $p=0.015$). The risk of developing contrast-induced acute kidney injury was related the volume of contrast medium administered.

Conclusions. Prevention particular care should be taken to female patients older than 75 years with ACS, with a history of the chronic heart failure with reduced ejection fraction or acute heart failure (Killip class II-IV), and with a high volume of contrast media, highlighting that a perioperative comprehensive management strategy is needed to improve the prognosis.

Key words: contrast-induced acute kidney injury, acute coronary syndrome, elderly patients, risk factors, death rate.

For citation: Gilyarov M.Y., Konstantinova E.V., Kovalets P.V., Slivin A.V., Udovichenko A.E., Nesterov A.P., Svetlova O.N., Svet A.V. What factors are Associated with the Development of Contrasts-induced Nephropathy in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome in Real Clinical Practice? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):908-915. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-02.

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

Received/Поступила: 01.06.2020

Accepted/Принята в печать: 13.07.2020

Введение

Осуществление Программы по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями в нашей стране сопровождалось ростом частоты выполнения интервенционных вмешательств, включая пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Введение рентгеноконтрастных препаратов (РКП) может в ряде случаев сопровождаться развитием осложнений, одним из которых является контраст-индуцированная нефропатия (КИН) [1]. КИН определяется как резкое ухудшение функции почек, связанное с введением йодсодержащих контрастных веществ [2].

Наблюдающийся за последние годы рост продолжительности жизни сопровождался увеличением количества пожилых коморбидных пациентов, которые могут госпитализироваться с ОКС и подвергаться чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Это обуславливает необходимость изучения факторов развития КИН в этой возрастной группе [3].

С целью возможного повышения эффективности ведения пациентов с ОКС в реальной клинической практике нами был проведен анализ факторов, ассоциированных с развитием КИН, у пациентов в возрасте 75 лет и старше, госпитализированных в Региональный сосудистый центр при ГКБ №1 г. Москвы, и сопоставление полученных данных с имеющимися отечественными и зарубежными данными.

Материал и методы

В основу исследования положен ретроспективный анализ (по данным медицинской документации) результатов диагностики и лечения пациентов ($n=514$), поступивших по каналу скорой медицинской помощи в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова и госпитализированных в отделение кардиореанимации с 01 января 2017 г. по 30 апреля 2018 г. с направительными диагнозами: ОКС, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия.

Первичный осмотр пациента сразу после его госпитализации бригадой скорой медицинской помощи осуществлялся в специальной противошоковой палате приемного отделения Сосудистого центра. При наличии показаний больной сразу же направлялся в рентгенооперационную для проведения интервенционного

обследования и лечения: коронароангиографии (КАГ) и, при наличии показаний, восстановления нарушенного коронарного кровотока посредством баллонной ангиопластики и стентирования. Все коронарные вмешательства выполнялись в рентгенооперационной с помощью ангиографического аппарата Toshiba Infinix CC. Использовался артериальный доступ путем пункции правой лучевой артерии. При проведении КАГ/ЧКВ были использованы РКП: йогексол, йобитридол, йопромид, относящиеся к группе неионных низкоосмолярных контрастных веществ [1,4,5].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD. Развитие КИН определялось по повышению уровня сывороточного креатинина через 48 ч после ЧКВ на 26,5 мкмоль/л и более по сравнению с исходным уровнем, или повышение в течение недели в 1,5 раза [4].

При оценке риска возникновения КИН учитывались как клинические и анамнестические факторы, так и объем введенного РКП и его тип. Также проводился анализ частоты летальных исходов в стационаре в группах, выделенных в зависимости от развития КИН.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics 23.0. Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Оценка зависимости количественных величин проводилась с помощью ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC) и построением характеристических кривых. С целью выявления вероятности развития неблагоприятного исхода у пациентов с КИН был использован показатель отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Уровень значимости для всех статистических вычислений менее 0,05 был принят за статистическую значимость.

Результаты

Основные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1.

Большей части включенных в исследование пациентов с ОКС старческого возраста было выполнено КАГ/ЧКВ – в 74% случаев ($n=381$), из них 160 мужчин (42%) и 221 женщина (58%).

Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study (n=514)

Таблица 1. Клинические характеристики включенных в исследование пациентов (n=514)

Параметр	Значение
Возраст, лет	82±4,7
Мужчины, n (%)	195 (38)
Пациенты с ОКСнST, n (%)	136 (26)
Пациенты с АГ, n (%)	506 (98)
Пациенты с СД, n (%)	156 (30)
Пациенты с ИМ в анамнезе, n (%)	229 (45)
Пациенты с ОНМК в анамнезе, n (%)	83 (16)
Пациенты с ФП, n (%)	192 (37)
Пациенты с ХСН с низкой ФВ, n (%)	94 (18)
Класс Killip II-IV при поступлении, n (%)	168 (33)
Пациенты с ХБП С3а-С5, n (%)	267 (51)

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

ОКСнST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН с низкой ФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХБП – хроническая болезнь почек

Наиболее часто КАГ/ЧКВ выполнялись у пациентов в возрастной подгруппе 75-86 лет, а затем частота выполнения интервенционных вмешательств снижалась (рис. 1).

КИН была диагностирована у 32% пациентов ≥75 лет с ОКС после проведения интервенционных вмешательств. В рассмотренном возрастном диапазоне КИН с наиболее часто встречалась у пациентов

83-88 лет, а у пациентов более старшего возраста частота КИН снижалась и не превышала 15-18% (рис. 1).

Факторы, ассоциированные с развитием КИН у пациентов 75 лет и старше с ОКС

В зависимости от наличия/отсутствия факта развития КИН после ЧКВ пациенты были разделены на две группы (табл. 2).

В группе с диагностированной КИН среди пациентов ≥75 лет с ОКС было статистически значимо больше женщин, больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса, а также пациентов с наблюдавшейся при поступлении острой сердечной недостаточностью ≥II класса по Killip.

Сравниваемые группы не различались по частоте инфаркта миокарда или нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, сопутствующей фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии и сахарного диабета. Обращал на себя внимание тот факт, что у пациентов ≥75 лет развитие КИН после ЧКВ не было ассоциировано с исходным наличием у них хронической болезни почек. Так, исходно средний уровень сывороточного креатинина среди всех включенных в исследование пациентов составил 124±6 мкмоль/л против 125±11 мкмоль/л у пациентов с последующим развитием КИН и 123±8 мкмоль/л у пациентов, у которых КИН не наблюдалась (p>0,05).

Средний объем РКП среди всех проанализированных случаев составил 158±8 мл. Как видно из табл. 2, сравниваемые группы статистически значимо различались по объему введенного РКП. При этом, если объем РКП составлял ≥150 мл (66% в группе с КИН и 53% в

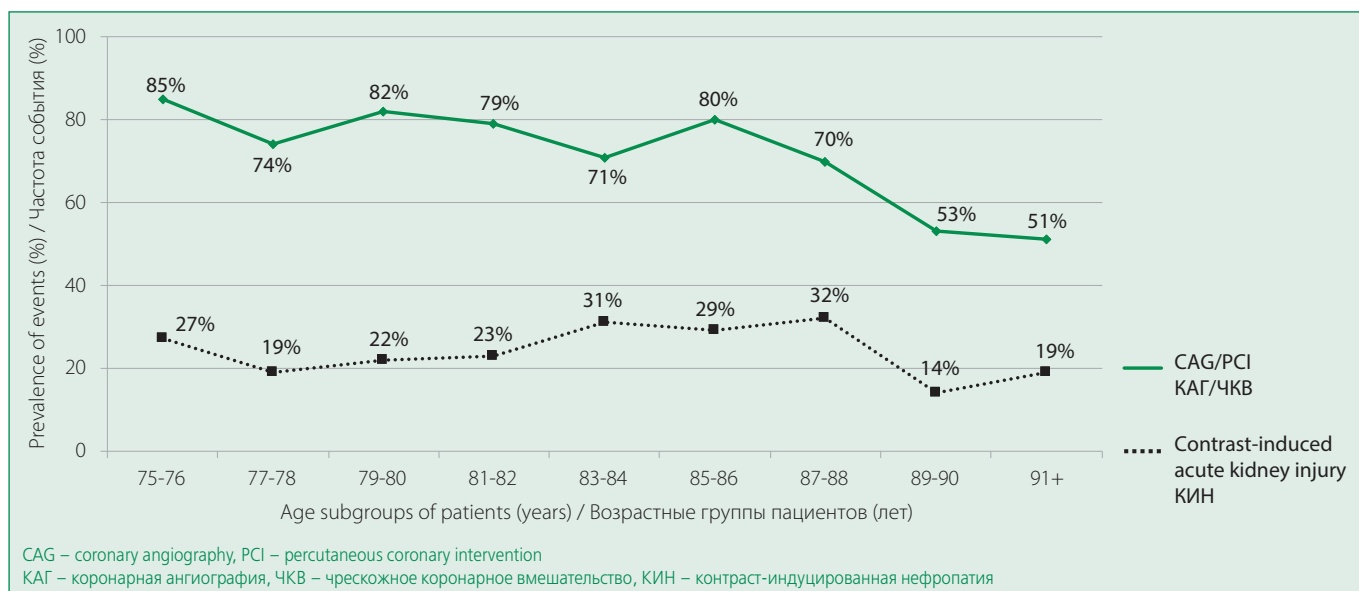


Figure 1. Frequency of coronary angiography and/or percutaneous coronary intervention and contrast-induced acute kidney injury in different age subgroups of elderly patients with ACS (n=381)

Рисунок 1. Частота проведения КАГ/ЧКВ и развития КИН в различных возрастных подгруппах пациентов старческого возраста с ОКС (n=381)

Table 2. Comparative characteristics of groups of patients with acute coronary syndrome depending on diagnosed contrast-induced acute kidney injury (n=381)

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп пациентов с ОКС в зависимости от диагностированной КИН (n=381)

Параметр	КИН диагностирована (n=123)	КИН не диагностирована (n=258)	p
Возраст, лет	83±4,8	81±4,6	0,534
Пациенты с ОКСнСТ, n (%)	36 (29)	68 (26)	0,551
Женский пол, n (%)	81 (66)	140 (54)	0,033
Пациенты с АГ, n (%)	122 (99)	252 (98)	0,536
Пациенты с СД, n (%)	38 (31)	77 (30)	0,835
Пациенты с ИМ в анамнезе, n (%)	57 (46)	106 (41)	0,333
Пациенты с ОНМК в анамнезе, n (%)	22 (18)	37 (14)	0,372
Пациенты с ФП, n (%)	43 (35)	100 (39)	0,474
Пациенты с ХСНФВ, n (%)	42 (34)	55 (21)	0,008
Класс Killip II-IV при поступлении, n (%)	32 (26)	40 (16)	0,015
Пациенты с ХБП С3а-С5, n (%)	83 (68%)	180 (70%)	0,652
Средний объем введенного РКП, мл	174±15	151±10	0,01

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

ОКСнСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий, ХСНФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХБП – хроническая болезнь почек, РКП – рентгеноконтрастный препарат

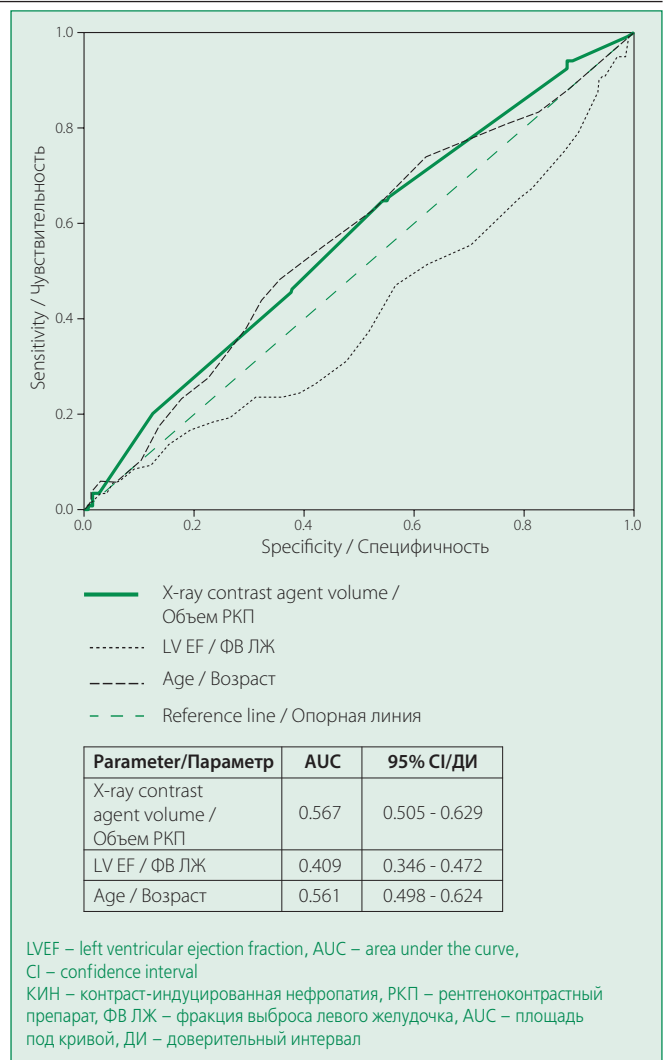


Figure 2. ROC curves of the effect of X-ray contrast agent volume, left ventricular ejection fraction and age on the development of contrast-induced acute kidney injury in old age

Рисунок 2. ROC-кривые влияния объема РКП, ФВ ЛЖ и возраста на развитие КИН в старческом возрасте

группе без КИН), разница в частоте развития КИН становилась статистически значимой ($p < 0,05$).

Тип РКП не был статистически значимо ассоциирован с развитием КИН, что может быть связано с применением йогексола в большинстве случаев в обеих группах (95% в группе с КИН против 94% в группе без КИН).

ROC-анализ факторов ассоциированных с развитием КИН

Анализ характеристических ROC-кривых у пожилых пациентов с ОКС подтвердил зависимость частоты развития КИН от объема введенного РКП (рис. 2). Объем РКП > 150 мл приводил к значимому повышению риска развития КИН. ROC-кривые для возраста и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) пациента не пересекали опорную линию, однако их площадь под кривой (AUC) оказалась недостаточно велика, поэтому как факторы риска развития КИН в старческом воз-

расте они могут расцениваться лишь взятые в сочетании с друг другом.

Чувствительность и специфичность всех других проанализированных в работе возможных факторов развития КИН, рассмотренных отдельно и в совокупности при построении характеристических кривых, оказались не значимыми.

Частота летальных исходов в стационаре

Среди включенных в исследование 514 пациентов с ОКС старческого возраста летальный исход в стационаре наблюдался у 61 (12%) пациента. Среди пациентов, у которых было выполнено ЧКВ, этот показатель составил 7%, а у больных без интервенционного лечения – 25% ($p < 0,001$). Среди пациентов с выполнен-

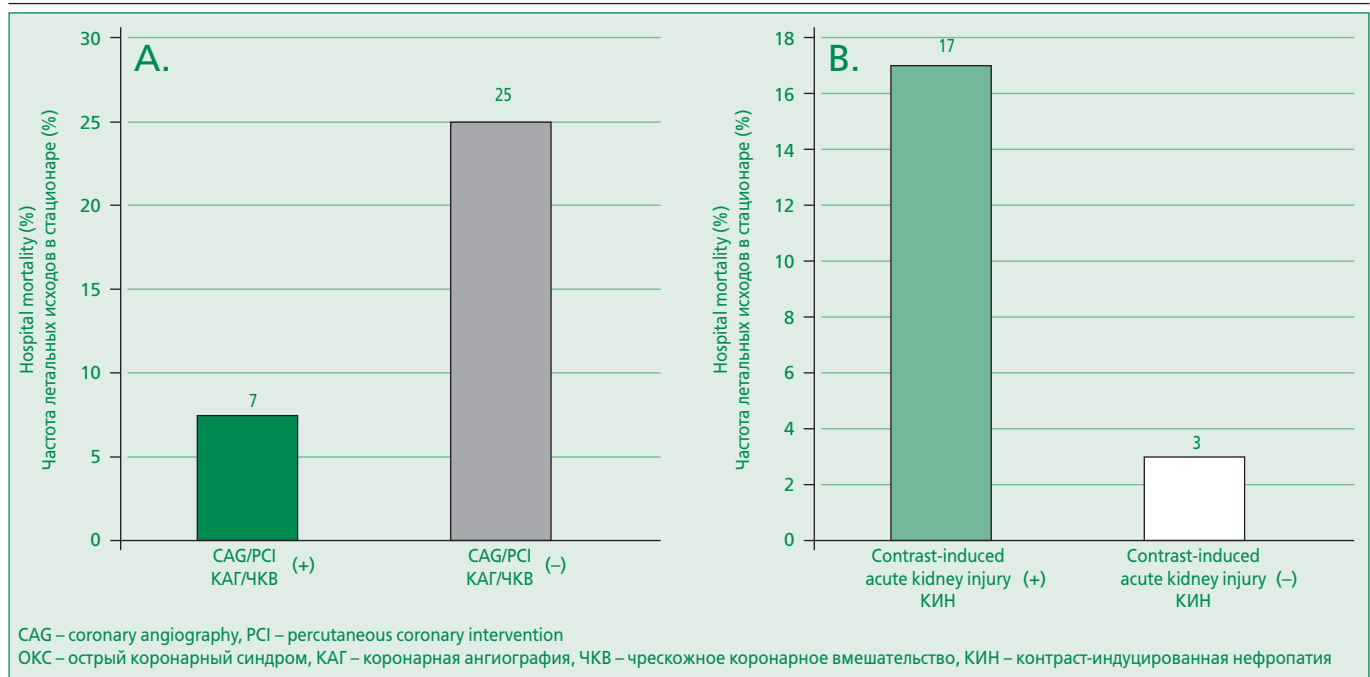


Figure 3. Frequency of hospital deaths in elderly patients with acute coronary syndrome depending on undergoing percutaneous coronary intervention (A) and presence of contrast-induced acute kidney injury (B)

Рисунок 3. Частота летальных исходов в стационаре у пациентов старческого возраста с ОКС в зависимости от проведения ЧКВ (A) и развития КИН (B)

ным КАГ/ЧКВ с развившейся впоследствии КИН летальность в стационаре составила 17% ($n=21$), а среди больных без КИН – 3% ($n=7$; $p<0,001$). У пациентов с ОКС старческого возраста при возникновении КИН после ЧКВ частота развития летальных исходов в стационаре оказалась выше более чем в 7 раз (95% ДИ 3,04-17,90) по сравнению с группой пациентов без КИН (рис. 3).

Обсуждение

КИН является серьезным осложнением интервенционных вмешательств, в том числе, у пациентов с ОКС [1,4,5]. Увеличение возраста пациентов, как правило, означает изменение и общей характеристики группы пациентов с ОКС. В нашей работе средний возраст больных составил 82 года, мужчин было 38%.

Среди пациентов старческого возраста, включая пациентов с ОКС, закономерно увеличивается количество пациентов с сопутствующими заболеваниями. Необходимо отметить, что соотношение риска и пользы инвазивного подхода у пациентов с ОКС старческого возраста до настоящего времени остается не до конца ясным, так как зачастую не учитываются риски, связанные с индивидуальными особенностями пациента, сопутствующими заболеваниями и наличием гериатрических синдромов. В связи с последними, индивидуально выраженными у каждого больного, может меняться биологический возраст, а также риск развития ятрогенных влияний, одним из которых является раз-

витие КИН. Своевременная профилактика этого осложнения имеет большое значение, так как специфических методов лечения на данный момент нет [1,4,5].

В представленном исследовании у пациентов с ОКС старческого возраста ЧКВ было выполнено в 74% случаев, что оказалось значительно выше, чем в российских регистрах, в частности, РЕКОРД-1,3 [6,7]. В регистре РЕКОРД частота выполнения инвазивных вмешательств у лиц >75 лет составила 8,3%, в регистре РЕКОРД-3 – 39% среди пациентов всех возрастов [6,7]. Также можно отметить увеличение частоты выполнения ЧКВ пациентам ≥ 75 лет с ОКС в данном сосудистом центре в сравнении с предыдущими годами (в 2014 г. – 41%, в 2015 г. – 69%), что свидетельствует о росте использования инвазивных методов лечения и диагностики ОКС у лиц старших возрастных групп [8].

У пациентов с ОКС ≥ 75 лет ЧКВ наиболее часто выполнялись в возрасте 75-86 лет, а затем – реже. Причинами такой динамики, по-видимому, являются возрастающая с возрастом частота коморбидной патологии, а также наличие упомянутых выше различных гериатрических синдромов, включая деменцию, старческую «хрупкость» и другие.

Частота развития КИН у пациентов в исследовании составила 32% случаев, что выше по сравнению с данными недавно опубликованных зарубежных исследований. Так, в исследовании Y. Yuan с соавт.

(n=1061) частота развития КИН после ЧКВ составила 22,7% [9]. В данной работе КИН определялась по традиционным критериям [5] – повышению сывороточного креатинина более чем на 44,2 мкмоль/л (>0,5 мг/дл) или снижение СКФ на $\geq 25\%$ в течение 3 дней после ЧКВ при отсутствии альтернативных причин (то есть, по критериям, отличающимся от выбранных нами), а средний возраст включенных в исследование пациентов составил 61 год. В другой работе были ретроспективно проанализировано 470 пациентов в возрасте ≥ 80 лет, которым было проведено КАГ/ЧКВ [10]. Частота развития КИН составила 9,8%, что ниже по сравнению с данными, полученными нами. Такие показатели, по-видимому, свидетельствуют о более активно проводимой профилактике развития КИН в двух перечисленных исследованиях. Кроме того, в этих работах ЧКВ выполнялось не в экстренном порядке, а в плановом – при хроническом течении ишемической болезни сердца (ИБС). Разная частота КИН может быть обусловлена и различными популяциями обследованных пациентов, включая этнические особенности.

Обращала на себя внимание более низкая частота развития КИН в старческом возрасте после 88 лет, что, по-видимому, связано с тем, что в этой популяции дожития остаются наиболее сохраненные пациенты.

Мы наблюдали статистически значимую разницу в гендерном составе подгрупп пациентов, выделенных в зависимости от наличия или отсутствия КИН. Так, женский пол был ассоциирован с риском развития КИН. В опубликованном в 2019 г. исследовании L. Azzalini с соавт. (2660 пациентов, подвергнувшихся ЧКВ) также выделяют женский пол как фактор, ассоциированный с развитием КИН [11]. Кроме того, авторы сообщили о связи риска КИН с развитием ОКС, перипроцедурной гипотензией, снижением ФВ ЛЖ и необходимостью выполнения механической поддержки кровообращения. Эти данные схожи с результатами нашего исследования (развитие КИН ассоциировалось с наличием у пациента ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, развитием острой сердечной недостаточности Killip II-IV класса при индексном событии, а по данным ROC-анализа – с величиной ФВ ЛЖ. По-видимому, для объяснения таких закономерностей необходимо рассмотреть патогенез развития КИН, который в настоящее время представляется как комплекс различных механизмов. В частности, наряду с прямым цитотоксичным действием РКП весьма вероятен вклад механизмов воспаления и оксидативного стресса, гипоксического и ишемического повреждения и спазма преренальных и ренальных сосудов [12]. Все эти механизмы самым непосредственным образом вовлечены в патогенез острой и хронической сердечной недостаточности.

В представленном исследовании не наблюдалось статистически значимой разницы между группами с наличием или отсутствием КИН, по частоте сопутствующих заболеваний, что, напротив, было обнаружено в ряде других исследований [9-11, 13-15].

В обследованной группе больных отмечалось исходное повышение уровня сывороточного креатинина как в группе с развившейся в дальнейшем КИН, так и без таковой ($p > 0,05$), однако связи этого показателя с развитием КИН не выявлено. По данным других авторов исходно сниженная функция почек является независимым предиктором развития КИН [16,17]. Полученные различия обусловлены, по-видимому, прежде всего, возрастными особенностями выделенной в исследовании группы и неоднородностью примененных в разных исследованиях критериев диагностики КИН, а также нозологическими (ОКС, стабильная ИБС) и этническими особенностями включенных в разные исследования популяций больных.

Традиционно КИН определялась согласно консенсусу по контраст-индуцированной нефротоксичности [5]. В современной литературе в случае неполной уверенности в этиологической связи острого повреждения почек с контрастом предлагается использовать термин «контраст-индуцированное острое повреждение почек». В связи с этим рекомендовано использовать международную классификацию острого повреждения почек вне зависимости от этиологии. Согласно этой классификации используется как минимум один из следующих критериев, в том числе, и для диагностики КИН: повышение сывороточного креатинина через 48 ч на 26,5 и более мкмоль/л по сравнению с исходным уровнем, повышение в течение недели в 1,5 раза или же объем мочи $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч [4]. Эти критерии были использованы в нашем исследовании.

Полученные данные об отсутствии выраженной разницы между выделенными группами по критерию наличия КИН и ее связи с исходно нарушенной функцией почек может быть обусловлено выбранными критериями диагностики в нашей и других работах. Так, R. Mehran с соавт. отмечают возможную лабильность уровня креатинина в плазме у пациентов со сниженной СКФ, а также вероятные изменения данного параметра в ответ на прием различных лекарственных препаратов [18]. С другой стороны, можно согласиться и с мнением Y. Yuan с соавт. о том, что у пациентов в неотложном состоянии, к которым относится ОКС, уровень сывороточного креатинина более точно отражает скомпрометированность функции почек, чем СКФ [9].

Полученные результаты показали связь объема введенного РКП с риском развития КИН как по данным сравнения групп пациентов, так и по данным ROC-анализа. Такой результат представляется закономерным и наблюдался в работе других авторов с иными

группами обследованных пациентов [19–21]. По данным проведенного анализа M. Dong с соавт. на каждые 100 мл введенного контрастного вещества риск развития КИН увеличивается на 12% [21].

Среди включенных в исследование пациентов с ОКС старческого возраста за время пребывания в стационаре умерло 12% больных. По данным регистра РЕКОРД-3 госпитальная летальность среди пациентов с ОКС без подъема сегмента ST составила 5%, но среди пациентов всех возрастов [7]. Эти результаты подтверждают, что возраст – основной предиктор риска смерти у пациентов с ОКС.

Обращало на себя внимание статистически значимое снижение госпитальной летальности при выполнении пациентам с ОКС старческого возраста интервенционного вмешательства (7% против 25% при невыполнении ЧКВ). Это свидетельствует о целесообразности выполнения ЧКВ пациентам с ОКС старческого возраста в реальной клинической практике, что может улучшить краткосрочный прогноз больных этой возрастной группы.

Частота развития летальных исходов в стационаре у пациентов с диагностированной КИН оказалась более чем в 7 раз выше по сравнению с группой пациентов без КИН. В других работах также показано, что исходы лечения пациентов с ОКС с диагностированной КИН были значительно хуже, чем при отсутствии последней, включая группу пациентов с ОКС с подъемом ST с сохраненной ФВ ЛЖ [22, 23].

Таким образом, несмотря на ограничения исследования, связанные с ретроспективным набором материала и ограниченным числом проанализированных факторов, необходимо отметить важность более ак-

тивной профилактики риска развития КИН у пациентов старческого возраста с ОКС, особенно у женщин, а также при наличии ХСН или острой сердечной недостаточности II–IV класса по Killip, у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и в тех случаях, когда при ЧКВ объем РКП составляет ≥ 150 мл.

Заклучение

В работе проанализированы факторы, ассоциированные с риском развития КИН у пациентов с ОКС старческого возраста, поступивших в региональный сосудистый центр при ГКБ№1 г. Москвы. Выявлена высокая частота проведения интервенционных вмешательств в этой возрастной группе больных, выполнение которых ассоциировалось с благоприятных исходом заболевания в стационаре. Риск развития КИН у пациентов старческого возраста с ОКС составил чуть менее трети от всех выполненных вмешательств. Факторами, ассоциированными с риском развития КИН в старческом возрасте, оказались женский пол, острая и хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, объем РКП > 150 мл. Необходимо проводить профилактику данного осложнения ЧКВ у пациентов старческого возраста с ОКС, особенно – при наличии упомянутых факторов, что позволит улучшить у них показатели исхода заболевания в стационаре.

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. Morzycki A., Bhatia A., Murphy K.J. Adverse Reactions to Contrast Material: A Canadian Update. *Can Assoc Radiol J.* 2017;68(2):187-93. DOI:10.1016/j.carj.2016.05.006.
2. Laville M., Juillard L. Contrast-induced acute kidney injury: how should at-risk patients be identified and managed? *J Nephrol.* 2010;23(4):387-98.
3. Dicker D., Nguyen G., Abate D. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):684-735. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31891-9.
4. Fliser D., Laville M., Covic A., et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(12):4263-72. DOI:10.1093/ndt/gfs375.
5. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol.* 1999;9(8):1602-136. DOI:10.1007/s003300050894.
6. Erlich A.D., Gratsiansky N.A. and participants of the RECORD registry. Registry RECORD. Treatment of patients with acute coronary syndromes in hospitals with and without the possibility of performing invasive coronary procedures. *Kardiologia.* 2010;7:8-14 (In Russ.) [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. *Кардиология.* 2010;7:8-14].
7. Erlich A.D., Gratsiansky N.A. On behalf of participants in the RECORD registry. Registry of acute coronary syndromes RECORD. Characteristics of patients and treatment before discharge from hospital. *Kardiologia.* 2009;7:4-12 (In Russ.) [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение довыписки из стационара. *Кардиология.* 2009;7:4-12].
8. Gilyarov M.Y., Zheltoukhova M.O., Konstantinova E.V., et al. Treatment characteristics of acute coronary syndrome in elderly patients: practice of N.I. Pirogov city clinical hospital №1. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(2):164-70 (In Russ.) [Гильяров М.Ю., Желтоухова М.О., Константинова Е.В., и др. Особенности лечения острого коронарного синдрома у пожилых: опыт городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(2):164-70]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-164-170.
9. Yuan Y., Qiu H., Hu X.Y., et al. Risk Factors of Contrast-induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Emergency Percutaneous Coronary Intervention. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(1): 45-50. DOI:10.4103/0366-6999.196578.
10. Pan H.C., Wu X.H., Wan Q.L., et al. Analysis of the risk factors for contrast-induced nephropathy in over-aged patients receiving coronary intervention. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018;243(12):970-5. DOI:10.1177/1535370218799973.
11. Azzalini L., Poletti E., Lombardo F., et al. Risk of contrast-induced nephropathy in patients undergoing complex percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2019;290:59-63. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.04.043.
12. McCullough P.A., Choi J.P., Feghali G.A. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1419-28. DOI:10.1016/j.jacc.2007.12.035.
13. Rudnick M.R., Goldfarb S., Wexler L., et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *The Iohexol Cooperative Study.* *Kidney Int.* 1995;47(1):254-61. DOI:10.1038/ki.1995.32.
14. Sinkovic A., Masnik K., Mihevc M. Predictors of acute kidney injury (AKI) in high-risk ST-elevation myocardial infarction (STEMI) patients: A single-center retrospective observational study. *Bosn J Basic Med Sci.* 2019;19(1):101-8. DOI:10.17305/bjbm.2018.3797.

15. Grossman P.M., Syed S.A., Aronow H.D., et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing endovascular peripheral vascular intervention: Incidence, risk factors, and outcomes as observed in the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. *J Interv Cardiol.* 2017;30(3):274-80. DOI:10.1111/joic.12379.
16. Abe M., Morimoto T., Akao M., et al. Relation of contrast-induced nephropathy to long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014;114(3):362-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.05.009.
17. Aubry P., Brillet G., Gatella L., et al. Outcomes, risk factors and health burden of contrast-induced acute kidney injury: an observational study of one million hospitalizations with image-guided cardiovascular procedures. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):167. DOI:10.1186/s12882-016-0385-5
18. Mehran R., Dangas G.D., Weisbord S.D. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2146-55. DOI:10.1056/NEJMr1805256.
19. Kawatani Y., Kurobe H., Nakamura Y., et al. The ratio of contrast medium volume to estimated glomerular filtration rate as a predictor of contrast-induced nephropathy after endovascular aortic repair. *J Med Invest.* 2018. 65(1.2): 116-121. DOI:10.2152/jmi.65.116
20. Maioli M., Toso A., Gallopin M., et al. Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010;11(6):444-9. DOI:10.2459/JCM.0b013e328335227c.
21. Dong M., Jiao Z., Liu T., et al. Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nephrol.* 2012;25(3):290-301. DOI:10.5301/jn.5000067.
22. Pyxaras S.A., Sinagra G., Mangiacapra F., et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention without acute left ventricular ejection fraction impairment. *Am J Cardiol.* 2013;111:684-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.11.018.
23. Watabe H., Sato A., Hoshi T., et al. Association of contrast-induced acute kidney injury with long-term cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease undergoing emergent percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2014;174:57-63. DOI:10.1016/j.ij-card.2014.03.146.

About the Authors:

Mikhail Yu. Gilyarov – MD, PhD, Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, City Clinical Hospital №1 n.a. N.I. Pirogov; Head of Chair of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University; Professor, Chair of Preventive and Emergency Cardiology, Sechenov University

Ekaterina V. Konstantinova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy named after Acad. A.I. Nesterov; Professor, Chair of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University

Polina V. Kovalets – Student, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University

Anton V. Slivin – Student, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University

Anna E. Udovichenko – MD, PhD, Head of Department of Interventional Radiology, City Clinical Hospital №1 n.a. N.I. Pirogov; Associate Professor, Chair of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University; Associate Professor, Chair of Preventive and Emergency Cardiology, Sechenov University

Alexey P. Nesterov – MD, PhD, Head of Regional Cardiovascular Center, City Clinical Hospital №1 n.a. N.I. Pirogov; Associate Professor, Chair of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University

Olga N. Svetlova – MD, Cardiology Department, City Clinical Hospital №1 n.a. N.I. Pirogov

Alexey V. Svet – MD, PhD, Head of City Clinical Hospital №1 n.a. N.I. Pirogov; Associate Professor, Chair of Preventive and Emergency Cardiology, Sechenov University

Сведения об Авторах:

Гиляров Михаил Юрьевич – д.м.н., зам. главного врача по терапевтической помощи ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; профессор, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет; заведующий кафедрой интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Константинова Екатерина Владимировна – д.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова; профессор, кафедра интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Ковалец Полина Владимировна – студентка, лечебный факультет, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Сливин Антон Вячеславович – студент, лечебный факультет, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Удовichenko Анна Евгеньевна – к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; доцент, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет; доцент, кафедра интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Нестеров Алексей Петрович – к.м.н., руководитель регионального сосудистого центра, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; доцент, кафедра интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Светlova Ольга Николаевна – врач, кардиологическое отделение, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова

Свет Алексей Викторович – главный врач ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, доцент, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет

Мониторинг цен на кардиоваскулярные лекарства как инструмент анализа эффективности государственных мер по обеспечению доступности лекарств на региональном уровне

Чинара Маратовна Раззакова^{1*}, Лилия Евгеньевна Зиганшина^{1,2,3}

¹ Казанский государственный медицинский университет
Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

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

³ Казанский федеральный университет
Россия, 420008, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, 18

Цель. Провести сравнительный анализ фактической и ценовой доступности кардиоваскулярных препаратов в 2017 и 2018 гг. в городе Казань по оригинальной методологии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международной неправительственной организации «Программа действий за здоровье и здравоохранение» (Health Action International, HAI) для оценки эффективности государственных мер по обеспечению доступности лекарств.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ цен на лекарства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в 2017 и 2018 гг. в городе Казань с использованием методологии ВОЗ/HAI для оценки доступности лекарств и обеспечения их рационального использования. Изучены наличие и цены 71 наименования лекарств в государственных и частных аптеках Казани и закупочные цены на эти же лекарства в стационарах. Изучена ценовая доступность лекарств, а также фармакоэкономическая оценка прямых затрат пациентов на лекарства для лечения артериальной гипертензии в 2018 г. Для каждого наименования изучены цены на оригинальный брендовый препарат и его дженерик по наименьшей цене. Цены на препараты сравнивали с международными референтными ценами из Международного указателя цен на лекарства организации «Науки управления для здравоохранения» (Management Sciences for Health) и выражали в медианах отношение цен к референтным (МОЦР).

Результаты. В государственном секторе цены на дженерические препараты были на уровне референтных с показателями МОЦР 1,14 [0,41-1,84] и 1,17 [0,49-2,21], в 2017 и 2018 гг., соответственно. В частном секторе цены на дженерики в 2018 г. снизились в два раза в сравнении с 2017 г. с уменьшением показателя МОЦР с 2,22 [1,12-3,91] до 1,25 [0,44-2,32], ($p < 0,05$). В государственном секторе показатели ценовой доступности дженериков были одинаковыми в исследуемые годы (медиана 0,24 и 0,26 в 2017 и 2018 гг., соответственно). Однако в частном секторе в 2018 г. произошло повышение ценовой доступности дженериков в 2,5 раза (изменение медианы с 0,66 до 0,24, $p < 0,05$) в сравнении с 2017 г. С 2017 по 2018 гг. показатели ценовой доступности оригинальных препаратов для лечения АГ изменились с 1,9 до 1,3 в государственном секторе и с 2,3 до 1,5 в частном секторе, но это изменение не было статистически значимым ($p > 0,05$). В 2018 г. в зависимости от выбора препарата стоимость годового курса монотерапии артериальной гипертензии варьировала от 149 до 28835 рублей.

Заключение. В 2018 г. цены на дженерические кардиоваскулярные препараты, но не на оригинальные бренды, достигли уровня референтных как в государственном, так и в частном секторах здравоохранения Казани. В соответствии с методологией ВОЗ/HAI сердечно-сосудистые дженерические лекарства стали доступными. В частном секторе произошло снижение цен на дженерические препараты, но не на оригинальные бренды, с повышением ценовой доступности дженериков в 2018 г. по сравнению с 2017 г.

Ключевые слова: цены на лекарства, доступность лекарственных средств, закупочная цена, аптека, ВОЗ/HAI.

Для цитирования: Раззакова Ч.М., Зиганшина Л.Е. Мониторинг цен на кардиоваскулярные лекарства как инструмент анализа эффективности государственных мер по обеспечению доступности лекарств на региональном уровне. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):916-924. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-05.

Monitoring Cardiovascular Medicine Prices as a Tool for Analyzing the Effectiveness of Government Interventions to Ensure Access to Medicines at the Regional Level

Chinara M. Razzakova^{1*}, Liliya E. Ziganshina^{1,2,3}

¹ Kazan State Medical University. Butlerova ul. 49, Kazan, Republic of Tatarstan, 420012 Russia

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

³ Kazan Federal University. Kremlevskaya ul. 18, Kazan, Republic of Tatarstan, 420008 Russia

Aim. The aim of our study was to continue a comparative analysis of availability and access to cardiovascular medicines in 2017 and 2018 in the city of Kazan according to the original WHO/HAI methodology to assess the effectiveness of government interventions to ensure access to medicines.

Material and methods. We performed a comparative analysis of prices of cardiovascular medicines in 2017 and 2018 in Kazan using the World Health Organization and Health Action International (WHO/HAI) methodology, to assess medicines' availability and affordability to ensure their rational use. We studied availability and prices of 71 cardiovascular medicines in public and private pharmacies in the city of Kazan and analyzed procurement prices of these medicines in hospitals. Also we studied the affordability of medicines, as well as performed pharmacoeconomic cost-minimization analysis for arterial hypertension pharmacotherapy in 2018. For each name, we studied the prices for the original brand and its lowest-priced generic. We compared medicine prices with international reference, delivered by the Management Sciences for Health and by expressing them as median price ratio (MPR).

Results. In the public sector, prices of generic medicines were at the level of reference prices with the indicators of MPR 1.14 [0.41-1.84] and 1.17 [0.49-2.21], in 2017 and 2018 respectively. In the private sector, prices of generics reduced 2 times in 2018 compared to 2017, with the decrease in MPR from 2.22 [1.12-3.91] to 1.25 [0.44-2.32], ($p < 0.05$). In the public sector, the affordability indicators of generics were the same in the studied years (Me=0.24 in 2017 and Me=0.26 in 2018). However, in the private sector there was a 2.5 times reduction in the affordability of generics

(reduction Me from 0.66 to 0.24, $p < 0.05$) in 2018 compared to 2017. From 2017 to 2018 the affordability of original brands changed from 1.9 to 1.3 in the public sector and from 2.3 to 1.5 in the private sector, but this change was not statistically significant ($p > 0.05$). In 2018, depending on the choice of the medicine the annual course of therapy of hypertension varied from 149 to 28835 rubles.

Conclusions. In 2018, the prices of generic cardiovascular medicines, but not of originator brands, reached the level of reference prices in both the public and private sectors of Kazan. According to the WHO/HAI methodology, generic cardiovascular medicines became affordable. In the private sector, there was a reduction in the prices of generic medicines, but not of originator brands, with an improvement of affordability of generics in 2018 compared to 2017.

Key words: medicine prices, availability of medicines, procurement price, pharmacy, WHO/HAI.

For citation: Razzakova C.H., Ziganshina L.E. Monitoring Cardiovascular Medicine Prices as a Tool for Analyzing the Effectiveness of Government Interventions to Ensure Access to Medicines at the Regional Level. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):916-924. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-11-05.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): chinara345@mail.ru

Received/Поступила: 21.12.2019

Accepted/Принята в печать: 04.06.2020

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности (48% всех смертей) от неинфекционных заболеваний (НИЗ). Среди людей с высоким кардиоваскулярным риском раннее выявление и эффективное лечение соответствующими лекарствами могут значительно снизить смертность от ССЗ [1]. Важность эффективного лечения ССЗ была признана в «Глобальном плане действий по борьбе с НИЗ на 2013-2020 гг.», в котором одной из девяти глобальных целей является обеспечение минимум 50% лиц с заболеваниями данной группы рациональной лекарственной терапией для предотвращения сердечных приступов и инсультов к 2025 г. [2]. Однако в глобальном масштабе эта цель трудно достижима, поскольку зачастую стратегии вторичной профилактики часто недоступны [3], и существует неравенство в доступности лекарств для лечения ССЗ [4].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международная неправительственная организация «Программа действий за здоровье и здравоохранение» (Health Action International, HAI) создали объединенный проект ВОЗ/HAI и разработали комплексную методологию, позволяющую измерить фактические цены на лекарства во всех секторах здравоохранения в рамках одной страны, и сопоставлять полученные результаты с результатами других стран для оценки эффективности вмешательств, направленных на сокращение цен [5]. На сегодняшний день с использованием методологии ВОЗ/HAI уже проведены более ста исследований по всему миру, их результаты находятся в открытом доступе на официальном сайте HAI [5].

В Российской Федерации первое исследование с использованием оригинальной методологии ВОЗ/HAI было проведено в 2010-2011 гг. В 2015 г. мы воспроизвели оригинальную методологию ВОЗ/HAI в исследовании цен на лекарства, входящие в перечень Основных лекарств ВОЗ и Жизненно необходимых и

важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), и выявили снижение цен на лекарства в 1,5-3 раза в 2015 г. по сравнению с 2010 г. в городе Казань [6]. Позднее международный коллектив авторов также изучил доступность 25-ти кардиоваскулярных лекарств, в основном, входящих в список ЖНВЛП в регионах России, но авторы использовали методологию, подобную оригинальной методологии ВОЗ/HAI, модифицированную ими в соответствии с задачами исследования [7]. Также мы изучили доступность 71 наименования лекарств для лечения ССЗ и провели сравнительный анализ цен на них в 2010 и 2015 гг., выявили снижение цен на дженерические препараты, как в государственном, так и в частном секторе [8]. Снижение цен на лекарства отражает эффективность государственных мер, реализованных с 2010 по 2015 гг. в целях повышения доступности лекарств. Основными из них стали: введение регулирования цен на лекарства из перечня ЖНВЛП [9] и развитие отечественной промышленности, направленное на производство дешевых дженериков в рамках Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013-2020 гг.» [10]. Фармацевтический рынок подвержен постоянным изменениям, поэтому механизмы регулирования и сдерживания роста цен на лекарства также должны постоянно совершенствоваться. Так, в 2015 г. изменились правила государственной регистрации и перерегистрации предельных отпускных цен на лекарства, устанавливаемых производителями [11]. В 2016 г. были внесены изменения в правила установления предельных размеров оптовых и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов [9]. Для оценки эффективности внедренных вмешательств и выявления потенциальных проблем с ценообразованием необходимо изуче-

ние розничных и закупочных цен, физической и ценовой доступности кардиоваскулярных препаратов с построением временных рядов изменения цен. Ценовая доступность необходима для полноценной реализации принципов рациональной фармакотерапии.

Целью нашего исследования было проведение сравнительного анализа физической и ценовой доступности кардиоваскулярных препаратов в 2017 и 2018 гг. в городе Казань по оригинальной методологии ВОЗ/НАИ для оценки эффективности государственных мер по обеспечению доступности лекарств.

Материал и методы

Выбор лекарств мы осуществили по алгоритму разработки перечня лекарственных средств для исследования, как описано в нашей первоначальной статье [8].

При посещении аптек мы использовали специальную форму для сбора данных, в которой для каждого включенного в анализ лекарственного средства в заранее определенной лекарственной форме и дозировке мы регистрировали наличие и цену дженерика по наименьшей цене и оригинального бренда в соответствии с методологией ВОЗ/НАИ [5]. Мы собирали розничные цены на препараты в государственном и частном секторах (по пять аптек в каждом секторе) Казани в 2017 и 2018 гг., также изучили закупочные цены государственного сектора, полученные от аптечной службы государственных учреждений здравоохранения Республики Татарстан (лекарственные препараты для стационаров). Полученную информацию вводили в стандартизированную Рабочую Книгу (Workbook) на базе программы MS Excel, представленную ее разработчиком – координатором проектов по ценообразованию лекарств ВОЗ/НАИ доктором Маргарет Ювен.

При отборе аптек для исследования мы в случайном порядке отобрали по пять аптек в государственном и частном секторах города Казани. Использовали таблицы случайных чисел, генерированные компьютером для получения случайного порядка.

Статистический анализ. Согласно методологии ВОЗ/НАИ регистрировали цены на лекарственные препараты в местных денежных единицах (рубли) и представляли в виде медиан отношения цен к референтным ценам (МОЦР). Международные референтные цены использовали за 2015 г. из Международного указателя цен лекарств организации (Management Sciences for Health, MSH, www.msh.org) [12].

МОЦР – медиана отношения цен к референтным или медиана частного от деления местных цен на международную референтную цену: $ОЦР = \text{местная цена в рублях} / \text{международная референтная цена в рублях}$, конвертированная по курсу доллара на момент иссле-

дования. Таким образом, если $МОЦР = 1$, то местная цена соответствует референтной цене, если $МОЦР = 2$, то местная цена превышает референтную в два раза. В соответствии с методологией ВОЗ/НАИ цены считаются приемлемыми, если в государственном секторе величина $МОЦР \leq 1$, а в частном секторе величина $МОЦР \leq 3$.

В Рабочей Книге автоматически рассчитывали МОЦР для каждого препарата, затем рассчитывали медиану этого отношения и межквартильный размах (диапазон между 25-м и 75-м перцентилями) при обнаружении каждого лекарственного препарата минимум в четырех аптеках. Статистическую значимость различий между медианными показателями выявляли при помощи h-критерия Краскела-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для обработки данных использовали компьютерную программу Origin Pro 2016.

Ценовая доступность лечения артериальной гипертензии относительно заработной платы. В соответствии со стандартной методологией ВОЗ/НАИ [5] доступность 30-дневного стандартного курса лечения артериальной гипертензии (АГ) [13] рассчитали, используя дневную заработную плату самого низкооплачиваемого неквалифицированного государственного служащего (минимальный размер оплаты труда, МРОТ), и выразили результаты как число оплачиваемых рабочих дней, необходимых для покрытия расходов на лечение. В 2017 г. МРОТ составил 260 руб./день и в 2018 г. – 372 руб./день [14]. Согласно методологии ВОЗ/НАИ лечение считается доступным, если на месячный курс лечения хронического заболевания требуется меньше однодневной заработной платы низкооплачиваемого неквалифицированного государственного служащего.

Ценовая доступность лечения артериальной гипертензии в рублях. Для проведения анализа прямых затрат на лекарственную терапию АГ в 2018 г. рассчитывали прямые затраты на годовой курс фармакотерапии АГ. Мы применили следующую формулу:

$$\text{Cost (Th)}_t = \text{Price(Th)}_t \times D(\text{Th})_t \times T(\text{Th}),$$

где: Cost (Th)_t – затраты на курс лечения, рассчитанные по лекарственной форме, руб; Price(Th)_t – средняя стоимость единицы лекарственной формы (таблетка, капсула), руб; $D(\text{Th})_t$ – разовая доза лекарственного средства, единиц лекарственной формы; $T(\text{Th})$ – продолжительность курса – один год [15].

Результаты

Цена кардиоваскулярных средств для конечного потребителя/пациента

В 2017 и 2018 гг. физическая доступность лекарств была одинаковой, так как мы обнаружили во всех аптеках, отобранных для исследования, одинаковое

Table 1. Median price to reference price ratio: comparison of public sector final consumer prices with international reference prices

Таблица 1. Медиана отношения цен к референтным: сравнение конечных цен для потребителя в государственном секторе с международными референтными ценами

Параметр	2017 г.		2018 г.	
	ОБ	Дженерик	ОБ	Дженерик
МОЦР	6,87 [4,57-10,04]	1,14 [0,41-1,84]	7,88 [3,7-11,68]	1,17 [0,49-2,21]
Минимум	1,71 (фуросемид 10 мг/мл)	0,03 (глицерил тринитрат 1 мг/мл)	1,54 (амиодарон 200 мг)	0,08 (глицерил тринитрат 0,5 мг)
Максимум	54,22 (амлодипин 10 мг)	12,77 (ирбесартан 150 мг)	54,57 (амлодипин 10 мг)	10,1 (амлодипин 10 мг)
Количество лекарств, n	15	38	16	43
Данные представлены в виде Me [25-75%] МОЦР – медиана отношения цен к референтным, ОБ – оригинальный бренд				

Table 2. Median of the ratio of prices to reference prices: comparison of final consumer prices in the private sector with international reference prices

Таблица 2. Медиана отношения цен к референтным: сравнение конечных цен для потребителя в частном секторе с международными референтными ценами

Параметр	2017 г.		2018 г.	
	ОБ	Дженерик	ОБ	Дженерик
МОЦР	12,38 [7,75-16,59]	2,22 [1,12-3,91]	7,93 [5,65-11,47]	1,25 [0,44-2,32]
Минимум	2,33 (фуросемид 10 мг/мл)	0,42 (глицерил тринитрат 1 мг/мл)	1,55 (амиодарон 200 мг)	0,04 (глицерил тринитрат 0,5 мг)
Максимум	66,61 (амлодипин 10 мг)	11,03 (симвастатин 20 мг)	69,13 (амлодипин 10 мг)	9,1 (ирбесартан 150 мг)
Количество лекарств, n	19	42	17	43
Данные представлены в виде Me [25-75%] МОЦР – медиана отношения цен к референтным, ОБ – оригинальный бренд				

число лекарственных средств из исследуемого нами перечня. Зафиксированные цены на оригинальные бренды в обоих секторах и на дженерики в государственном секторе не претерпели статистически значимых изменений в 2018 г. в сравнении с 2017 г., однако мы выявили снижение цен на дженерики в частном секторе (табл. 1 и 2).

МОЦР оригинальных брендов изменилась с 6,87 до 7,88 в государственном секторе, и снизилась с 12,38 до 7,93 в частном секторе, но эти изменения не были статистически значимыми ($p > 0,05$). В 2017 г. самое низкое значение МОЦР как в государственном, так и в частном секторах было у оригинального бренда фуросемида 10 мг/мл (МОЦР=1,71 и 2,33, соответственно), в то время как в 2018 г. наиболее близкими к референтным ценам были цены на оригинальный бренд амиодарона 200 мг (МОЦР=1,55). Вместе с тем наиболее дорогим оригинальным брендом и в 2017 г. и в 2018 г. был препарат амлодипина 10 мг, цена на который превышала референтные цены в 55 раз в государственном и в 69 раз – в частном секторах. Оригинальный бренд амлодипина 10 мг был самым дорогим в течении длительного времени [8].

Цены на дженерики в государственном секторе не претерпели изменений в 2018 г. относительно 2017 г.,

и оставались на одном уровне с референтными ценами со значениями МОЦР 1,14 и 1,17, соответственно. В частном секторе мы выявили двукратное снижение цен на дженерики в 2018 г. в сравнении с 2017 г., МОЦР снизилась с 2,23 до 1,25 ($p < 0,05$).

Самое большое снижение цен (в 3-9 раз) в частном секторе было отмечено среди следующих дженерических препаратов: аторвастатин 20 мг, индапамид 2,5 мг, каптоприл 25 мг и 50 мг, фуросемид 10 мг/мл, лизиноприл 20 мг и симвастатин 20 мг.

Самые низкие цены в обоих секторах в 2017 г. зафиксировали на дженерик глицерил тринитрата 1 мг/мл (МОЦР составила 0,03 в государственном секторе и 0,4 – в частном секторе), то есть цены были существенно ниже референтных. Это же лекарство было самым дешевым и в 2018 г., но в другой лекарственной форме (глицерил тринитрат 0,5 мг) со значениями МОЦР, составившими 0,04 и 0,08 в государственном и частном секторах, соответственно. В 2017 г. самым дорогим дженериком в государственном секторе был препарат ирбесартана 150 мг с превышением референтных цен в 13 раз, в частном секторе – препарат симвастатина 20 мг с 11-кратным превышением референтных цен. В 2018 г. дженерик ирбесартана 150 мг был самым дорогим в частном

секторе со значением МОЦР 9,1. В государственном секторе самым дорогим был дженерик амлодипина 10 мг (МОЦР=10,1).

Мы также сравнили цены на лекарства между двумя секторами. Показатели МОЦР в 2017 г. были ниже в государственном секторе в сравнении с частным сектором. Однако статистически значимыми различия были только в ценах на ГНЦ в государственном секторе ($p < 0,05$). В 2018 г. мы не увидели статистически значимых различий в ценах на лекарства между секторами (табл. 1 и 2).

Закупочные цены

В 2017 г. мы собрали цены на 25 лекарств из 71 (отобранные в перечень для исследования), закупленных для стационаров в виде дженерических препаратов. МОЦР этих 25-ти лекарств составила 1,02 [0,009-4,43]. В 2018 г. нам удалось собрать закупочные цены на 23 оригинальных бренда и 32 дженерика из исследуемого списка лекарств: МОЦР оригинальных брендов составила 8,4 [2,64-8,4] и МОЦР ГНЦ составила 0,91 [0,51-1,51]. Таким образом, цены на дженерики закупленных для стационаров лекарств были на уровне референтных цен и являлись приемлемыми согласно методологии ВОЗ/НАИ, однако цены на оригинальные бренды были высокими и превышали референтные цены почти в 9 раз.

Ценовая доступность лечения АГ относительно заработной платы

В 2017 и 2018 гг. неквалифицированный низкооплачиваемый работник на месячную монотерапию АГ в среднем тратил меньше однодневной заработной

платы независимо от сектора (табл. 3).

При покупке дженерика в государственном секторе для месячного курса лечения АГ требовалось в среднем 0,24 и 0,26 дневного заработка в 2017 и 2018 гг., соответственно. В частном секторе мы выявили статистически значимое повышение ценовой доступности лекарств, так как в 2017 г. для месячной терапии АГ дженерическими препаратами требовалось 0,66 дневного заработка, а в 2018 г. – 0,27 дневного заработка ($p < 0,05$).

Согласно методологии ВОЗ/НАИ средняя ценовая доступность дженериков была высокой, и работник с самой низкой заработной платой мог приобрести лекарства на месячную терапию, потратив при этом меньше однодневной заработной платы независимо от сектора. Но среди изучаемых лекарств были недоступные лекарства, к ним относились дженерические препараты ирбесартана 150 мг, рамиприла+гидрохлоротиазида 5+25 мг, на месячный курс терапии этими лекарствами работник тратил двухдневную заработную плату в обоих секторах. В 2017 г. месячная терапия фелодипином 10 мг и фозиноприлом 20 мг также была недоступной в обоих секторах, работнику требовалось отработать до 3,5 рабочих дней. Однако уже в 2018 г. лечение дженериками этих лекарств стало доступным, так как работник тратил не более 0,8 однодневной заработной платы.

Для 30-дневного курса лечения АГ оригинальными брендами в 2017 г. необходимо было потратить 1,9 дневного заработка в государственном секторе, а в частном – 2,3 дневного заработка. В 2018 г. работник тратил в среднем 1,3 дневного заработка в государственном секторе и 1,5 – в частном секторе, но повы-

Table 3. Affordability: the number of working days required to work for a low-paid employee to purchase a drug for a 30-day course of hypertension treatment

Таблица 3. Ценовая доступность: число рабочих дней, которое необходимо отработать низкооплачиваемому работнику для приобретения лекарственного средства на 30-дневный курс лечения АГ

Вид препарата	Показатели	Государственный сектор		Частный сектор	
		2017 г.	2018 г.	2017 г.	2018 г.
Дженерик	Me [25-75%]	0,24 [0,12-0,98]	0,27 [0,16-0,46]	0,66 [0,21-1,5]	0,26 [0,11-0,73]
	Максимальная ценовая доступность	0,1 (13 лекарств)	0,1 (8 лекарств)	0,1 (фуросемид 40 мг)	0,1 (14 лекарств)
	Минимальная ценовая доступность	2,9 (фелодипин 10 мг)	1,4 (рамиприл 5 мг+ гидрохлоротиазид 25 мг)	4,8 (телмисартан 80 мг+ гидрохлоротиазид 12,5 мг)	3,3 (телмисартан 80 мг+ гидрохлоротиазид 12,5 мг)
ОБ	Me [25-75%]	1,9 [1,33-3,4]	1,3 [0,71-2,0]	2,3 [1,24-3,8]	1,5 [0,94-2,8]
	Максимальная ценовая доступность	0,2 (фуросемид 40 мг)	0,1 (фуросемид 40 мг)	0,3 (фуросемид 40 мг)	0,2 (фуросемид 40 мг)
	Минимальная ценовая доступность	7,2 (валсартан 160 мг)	2,9 (карведилол 6,25 мг)	9,9 (эпросартан 600 мг)	7,5 (валсартан 80 мг+ гидрохлоротиазид 12,5 мг)

Данные представлены в виде Me [25-75%]
МОЦР – медиана отношения цен к референтным, ОБ – оригинальный бренд

Table 4. Cost of annual pharmacotherapy for hypertension in 2018 (in rubles)

Таблица 4. Стоимость годовой фармакотерапии АГ в 2018 г., выраженная в рублях

Наименование лекарственного средства	Государственный сектор				Частный сектор			
	Дженерик		ОБ		Дженерик		ОБ	
	2017 г.	2018 г.	2017 г.	2018 г.	2017 г.	2018 г.	2017 г.	2018 г.
Диуретики, руб/год								
Гидрохлоротиазид 25мг	666	986			1862	1314		
Индапамид 2,5 мг	221	285	3906	3760	750	183	5136	4709
Бета-адреноблокаторы, руб/год								
Атенолол 50мг	548	149			497	438		
Бисопролол 5 мг	336	486			477	778		
Метопролол 50 мг	219	956	2603	3880	635	292	3880	3128
Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов), руб/год								
Амлодипин 5мг	456	504		6045	738	511	7303	6059
Верапамил 40 мг	182	180			460	183		
Нифедипин 10 мг	183	241			463	172		
Фелодипин 10 мг	8990	3154	12301	9855	10720	3694	12300	10950
Ингибиторы АПФ, руб/год								
Лизиноприл 10 мг	745	745			1803	493		
Периндоприл 4 мг	1522	909			2600	2373	6567	5475
Эналаприл 5 мг	157	949	1533	1814	535	511	1980	803
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, руб/год								
Лозартан 50 мг	745	741	2811	2263	2610	1154	5654	2468
Валсартан 160 мг	3150	2603	22813		4854	2993	29508	28835

шение доступности лечения оригинальными брендами в 2018 г. относительно 2017 г. не было статистически значимым ($p > 0,05$). Месячная терапия оригинальными брендами фуросемида 40 мг и эналаприла 5 и 10 мг была доступна и требовала меньше однодневной заработной платы независимо от сектора.

Анализ прямых затрат на годовой курс лекарственной терапии АГ в 2018 г.

Артериальная гипертензия требует длительного приема лекарств, поэтому чрезвычайно важен рациональный выбор препаратов для обеспечения наиболее эффективной, безопасной и наименее затратной фармакотерапии. В соответствии с клиническими рекомендациями для стартовой фармакотерапии АГ в виде монотерапии или в определенной комбинации между собой в равной степени подходят следующие группы лекарств: тиазидные диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II [16]. В 2018 г. затраты на годовой курс монотерапии АГ лекарствами из этих групп варьировал от 149 до 28835 руб (табл. 4).

В группе диуретиков годовой курс лечения дженериками гидрохлоротиазида 25 мг, купленными в государственном секторе, составил 986 руб, и 1314 руб

– если препарат покупали в частном секторе. Лечение дженериком индапамида 2,5 мг было в 26 раз дешевле лечения его оригинальным брендом и в 7 раз дешевле лечения дженериком гидрохлоротиазида 25 мг. В 2018 г. лечение дженериками, купленными в государственном секторе, было дороже в сравнении с 2017 г., а в частном секторе, наоборот, дешевле.

В группе бета-адреноблокаторов стоимость лечения во многом зависела от выбранного сектора. Так, если дженерик атенолола 50 мг покупали в государственном секторе, то лечение обходилось в 149 руб, но при покупке препарата в частном секторе стоимость возрастала в 3 раза. В то же время лечение метопрололом, наоборот, было дешевле при покупке препарата в частном секторе, чем в государственном. При этом стоимость лечения дженериком метопролола выросла в 4,5 раза в государственном секторе, а в частном секторе снизилась в 2 раза в 2018 г. относительно 2017 г. Стоимость терапии бисопрололом 5 мг и атенололом 50 мг также изменилась: так, лечение бисопрололом была дороже, а атенололом – дешевле в обоих секторах в 2018 г. в сравнении с 2017 г.

Лечение нифедипином 10 мг, купленным в частном секторе, было самым дешевым в группе антагонистов кальция. Стоимость лечения дженериками амлоди-

пина 5 мг и верапамила 40 мг не зависела от выбора сектора. Самым затратным было лечение фелодипином 10 мг, что в сравнении с лечением дженериком нифедипина 10 мг было дороже в 22 раза при выборе его ГНЦ и в 64 раза – при выборе его оригинального бренда. Лечение агонистами кальция в основном было дешевле в 2018 г. в сравнении с 2017 г., повышение стоимости лечения наблюдали только при выборе дженериков нифедипина 10 мг и амлодипина 5 мг, купленных в государственных аптеках.

Среди ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) лечение как дженериком, так и оригинальным брендом эналаприла 5 мг было в 2 раза дешевле при покупке лекарства в частном секторе, чем в государственном. Интересно, что лечение эналаприлом 5 мг, независимо от вида препарата (дженерик, оригинальный бренд), в государственном секторе было дороже в 2018 г. относительно 2017 г., а в частном секторе было, наоборот, дешевле. В то же время фармакотерапия дженериком периндоприла 4 мг была наименее затратной, если его покупали в государственном секторе, и возрастала в 2 раза при покупке препарата в частном секторе.

Наиболее затратным лечением среди всех представленных лекарств было лечение оригинальным брендом валсартана 160 мг из группы блокаторов рецепторов ангиотензина II, и составило 28835 руб/год. Менее затратной была терапия дженериком лозартана 50 мг, которая обходилась в 3 раза дешевле лечения дженериком валсартана 160 мг и в 39 раз – оригинальным брендом валсартана 160 мг. Также стоимость лечения дженериками и оригинальными брендами валсартана и лозартана была ниже в 2018 г. относительно 2017 г. в обоих секторах. Наибольшее снижение стоимости лечения (более чем в 2 раза) наблюдали при покупке лозартана в частном секторе.

Обсуждение

Настоящее исследование проведено согласно международной стандартизированной методологии ВОЗ/НАИ [6], в котором мы сравнили цены на лекарства в 2017 и 2018 гг. в частном и государственном секторах города Казань. Результаты нашего исследования показывают, что в государственных аптеках цены на дженерические препараты не претерпели значимых изменений в 2018 г. относительно 2017 г. с показателями МОЦР 1,17 [0,49-2,21] и 1,14 [0,41-1,84], соответственно, и оставались на уровне референтных цен. В частных аптеках города Казань в 2017 г. цены на дженерические препараты в 2 раза превышали референтные цены и цены на дженерики в государственном секторе, но в 2018 г. произошло снижение цен с изменением средней МОЦР от 2,22 [1,12-3,91] к 1,25 [0,44-2,32] ($p < 0,05$). В исследуемые годы ми-

нимальные цены на дженерики, зафиксированные в обоих секторах, были существенно ниже референтных. Интересно, что в 2017 г. и 2018 г. в обоих секторах самая низкая цена была зафиксирована на дженерические препараты глицерила тринитрата, но в разных лекарственных формах. Так, МОЦР глицерила тринитрата 1 мг/мл составила 0,03 и 0,4 в 2017 г., а глицерила тринитрата 0,5 мг составила 0,04 и 0,08 в 2018 г. в государственном и частном секторах соответственно. Вместе с тем в 2018 г. самым дорогим дженериком в государственных аптеках был дженерик амлодипина 10 мг с превышением референтных цен в 10 раз. Дженерики ирбесартана 150 мг были самыми дорогими в государственном секторе в 2017 г. (МОЦР=12,77), также они были самыми дорогими и в 2018 г., но уже в частном секторе (МОЦР=9,1).

Цены на оригинальные бренды были высокими и недоступными в исследуемые годы. Так, цены на оригинальные бренды в 2017 и 2018 гг. не претерпели статистически значимых изменений при показателях МОЦР 6,87 и 7,88 в государственном секторе, 12,38 и 7,93 в частном секторе ($p > 0,05$). Самым дорогим оригинальным брендом был препарат амлодипина 10 мг с превышением референтных цен в 69 раз, цены на него остаются чрезмерными уже в течение длительного времени [6,8]. В то же время самыми дешевыми оригинальными брендами в обоих секторах были препараты фуросемида 10 мг/мл и амиодарона 200 мг с двукратным превышением референтных цен.

Оригинальные бренды в разы дороже дженерических препаратов, и очевидно, что для проведения экономически эффективных закупок лекарств нужно отдавать предпочтение дженерикам отечественного производства. В связи с этим в 2013 г. Правительством введено ограничение закупок по торговым наименованиям [18], и в целях поддержки отечественных производителей лекарственных средств введены ограничения закупок лекарств иностранного производства (постановлением Правительства Российской Федерации от 30.11.2015 № 1289). Для проведения еще более эффективных закупок был издан приказ от 08.09.2016 «Об образовании Межведомственной комиссии по подготовке и проведению прямых переговоров с производителями лекарственных препаратов». Результаты нашего исследования показывают, что совершенствующиеся методы закупок эффективно сдерживают закупочные цены на лекарства, так как в изучаемые годы цены на закупленные дженерики не превышали референтные цены (МОЦР 1,02 [0,009-4,43] и 0,91 [0,51-1,51], в 2017 и 2018 гг., соответственно), и были приемлемыми согласно методологии ВОЗ/НАИ. Но цены на оригинальные бренды, закупленные в 2018 г., были высокими, и превышали референтные цены в 9 раз.

В изучаемые годы ценовая доступность дженерических препаратов для лечения АГ была адекватной, так как работник с самой низкой заработной платой тратил меньше однодневной заработной платы независимо от сектора. Ценовая доступность дженерических препаратов в государственном секторе была одинаковой в 2018 и 2017 гг. ($Me=0,26$ и $0,24$, соответственно). Вместе с тем в частном секторе в 2018 г. выявили повышение ценовой доступности дженериков в 2,5 раза ($p<0,05$) в сравнении с 2017 г.

Ценовая доступность оригинальных брендов была хуже по сравнению с дженериками. В 2017 г. для месячного курса лечения АГ оригинальными брендами работник тратил двухдневную заработную плату ($Me=1,9$ в государственном секторе и $Me=2,3$ в частном секторе). Показатели ценовой доступности оригинальных брендов были хуже в 2018 г. в сравнении с 2017 г., но мы не можем говорить об улучшении ценовой доступности ОБ, так как анализ не выявил значимых различий ($p>0,05$).

Годовой курс монотерапии АГ в 2018 г. варьировал от 149 до 28835 руб в зависимости от выбора лекарства и сектора. Наиболее низкой по стоимости было лечение дженериком атенолола 50 мг (149 руб), и наиболее дорогим была терапия оригинальным брендом валсартана 160 мг (28835 руб). Стоимость лечения АГ оригинальным брендом валсартана 160 мг была самой высокой и в 2017 г. (29508 руб). В изучаемые годы стоимость лечения не была одинаковой в пределах одной фармакологической группы, и варьировала в зависимости от выбора конкретного лекарственного средства и его вида (оригинальный бренд или дженерик). Например, в 2018 г. в государственном секторе лечение дженериком атенолола 50 мг было в 7 раз дешевле лечения дженериком метопролола 50 мг, однако в 2017 г., наоборот, терапия метопрололом было в 3 раза дешевле лечения атенололом. Также в 2018 г. фармакотерапия оригинальным брендом фелодипина 10 мг была в 3 раза более затратной, чем лечение его дженериком, и в 60 раз

по сравнению с лечением дженериком верапамила 40 мг. Таким образом, пациенты сталкиваются с разными ценами на одни и те же лекарства, и выбор лекарственного средства в значительной степени влияет на стоимость и доступность лечения. В условиях постоянно меняющихся цен важно непрерывно проводить мониторинг цен и фармакоэкономические анализы для подбора пациентам рационального лечения. Также для всеобщего охвата медицинской помощью, обеспечения справедливого доступа к безопасным и эффективным качественным лекарствам необходимо изучать закупочные цены на лекарства, розничные цены в государственном и частном секторах, и эта информация должна быть в открытом доступе [19]. На сегодняшний день одним из всемирно признанных инструментов для исследования доступности лекарств является методология ВОЗ/НАИ, согласно которой мы провели наше исследование.

Закключение

В 2018 г. цены на дженерические кардиоваскулярные препараты, но не на оригинальные бренды, достигли уровня референтных как в государственном, так и в частном секторах здравоохранения Казани. В соответствии с методологией ВОЗ/НАИ сердечно-сосудистые дженерические лекарства стали доступными. В частном секторе произошло снижение цен на дженерические препараты, но не на оригинальные бренды, с повышением ценовой доступности дженериков в 2018 г. по сравнению с 2017 г.

Благодарность. Авторы выражают благодарность доктору Маргарет Ювен (Margaret A. Ewen, HAI) за всемерную помощь в работе.

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. Yusuf S., Islam S., Chow C.K., et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2010;378:1231-43. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61215-4.
2. WHO Global Action Plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva: World Health Organization, 2013 [cited by October 23, 2019]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf.
3. Khatib R., McKee M., Shannon H., et al. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *Lancet*. 2016;387:61-9. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00469-9.
4. Murphy A., Palafox B., O'Donnell O., et al. Inequalities in the use of secondary prevention of cardiovascular disease by socioeconomic status: evidence from the PURE observational study. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e292-301. DOI:10.1016/S2214-109X(18)30031-7.
5. Health Action International. Measuring Medicine Prices, Availability, Affordability and Price Components (2nd Edition) [cited by Oct 23, 2019]. Available from: <https://haiweb.org/what-we-do/price-availability-affordability/>.
6. Razzakova Ch.M., Ziganshina L.E. Change in in affordability of medication in Kazan in 2010 and 2015 as a reflection of state initiatives to regulate drug prices. *Kazan Medical Journal*. 2017;5:8226. (In Russ.) [Раззакова Ч.М., Зиганшина Л.Е. Изменение ценовой доступности лекарственных препаратов в Казани в 2010 и 2015 годах как отражение государственных мер по регулированию цен на лекарства. *Казанский Медицинский Журнал*. 2017;5:822-6].
7. Imaeva A.E., Balanova Y.A., Kontsevaya A.V., et al. Availability and Affordability of Medicines for the Treatment of Cardiovascular Diseases in Pharmacies in Six Regions of the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):804-15 (In Russ.) [Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Концевая А.В., и др. Наличие и доступность препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в аптеках шести регионов Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):804-15]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-804-815.

8. Razzakova Ch.M., Ziganshina L.E. Cardiovascular medicine prices as an indicator of access to medicines and their rational use. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(2):215-23 (In Russ.) [Раззакова Ч.М., Зиганшина Л.Е. Цены на сердечно-сосудистые лекарственные препараты как показатель доступности лекарств для их рационального использования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(2):215-23]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-215-223.
9. Decree of the Government of the Russian Federation of October 29, 2010 N 865 "State regulation of prices for drugs included in the list of vital and essential medicines [cited by October 23, 2019]. Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7459-postanovlenie-pravitelstva-rf-865> (In Russ.) [Постановление Правительства РФ от 29 октября 2010 г. N 865 «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» [цитировано 23.10.2019]. Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7459-postanovlenie-pravitelstva-rf-865>].
10. Decree of the Government of Russia of April 15, 2013 N 305 "On the federal target program "Development of the pharmaceutical and medical industry of the Russian Federation for the period up to 2013-2020" [cited by October 23, 2019]. Available from: <http://minpromtorg.gov.ru/docs/#142298> (In Russ.) [Постановление Правительства РФ N 305 от 15 апреля 2014 года. № 91 «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 гг.» [цитировано 23.10.2019]. Доступно на: <http://minpromtorg.gov.ru/docs/#142298>].
11. Decree of the Government of the Russian Federation of September 15, 2015 N 979 "On Amendments to the Decree of the Government of the Russian Federation of October 29, 2010 N 865" On state regulation of prices for medicines included in the list of vital and essential medicines [cited by October 23, 2019]. Available from: <http://government.ru/docs/19739/> (In Russ.) [Постановление правительства РФ от 15 сентября 2015 г. N 979 «О внесении изменений в Постановление Правительства РФ от 29 октября 2010 г. N 865 "О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов" [цитировано 23.10.2019]. Доступно на: <http://government.ru/docs/19739/>].
12. International Drug Price Indicator Guide [cited by October 23, 2019]. Available from: <http://msh-priceguide.org/en/home/>.
13. Ziganshina L.E., Lepekina V.K., Petrov V.I., Khabrieva R.Y., eds. Large reference book of medicines. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (In Russ.) [Зиганшина Л.Е., Лепехина В.К., Петров В.И., Хабриева Р.Ю., ред. Большой справочник лекарственных средств. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011].
14. Federal Law "On the Minimum Wage of 06/19/2000 No. 82-FZ". The collection of legislation of the Russian Federation of 2000, No. 26, Art. 2729 [cited by October 23, 2019]. Available from: <http://www.pravo.gov.ru/proxy/ips/?docview&page=1&print=1&nd=102066375&rdk=17&empire=1> (In Russ.) [Федеральный закон «О минимальном размере оплаты труда от 19.06.2000 г. № 82-ФЗ». Собрание законодательства Российской Федерации от 2000 г., № 26, ст. 2729 [цитировано 23.10.2019]. Доступно на: <http://www.pravo.gov.ru/proxy/ips/?docview&page=1&print=1&nd=102066375&rdk=17&empire=1>].
15. Jagudina R.I., Serpik V.G. Cost analysis methodology. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2016;4(2):5-9 (In Russ.) [Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методология анализа затрат. *Фармакоэкономика: Теория и Практика*. 2016;4(2):5-9].
16. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines*; 2019 [cited by October 23, 2019] Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/recomend/687> (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации; 2019 [цитировано 23.10.2019]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/recomend/687>].
17. Federal Antimonopoly Service. Competition Report 2015 [cited by Oct 23, 2019]. Available from: <https://fas.gov.ru/documents/589902> (In Russ.) [Федеральная антимонопольная служба. Доклад о состоянии конкуренции за 2015 г. [цитировано 23.10.2019]. Доступно на: <https://fas.gov.ru/documents/589902>].
18. Decree of the Government of the Russian Federation of November 28, 2013 N 1086 "On approval of the Rules for the formation of the list of medicines, the purchase of which is carried out in accordance with their trade names" [cited by Oct 23, 2019]. Available from: <http://government.ru/docs/8598/> (In Russ.) [Постановление Правительства РФ от 28 ноября 2013 г. N 1086 «Об утверждении Правил формирования перечня лекарственных средств, закупка которых осуществляется в соответствии с их торговыми наименованиями» [цитировано 23.10.2019]. Доступно на: <http://government.ru/docs/8598/>].
19. Wirtz V.J., Hoyerzeil H.V., Gray A.L., et al. Essential medicines for universal health coverage. *Lancet*. 2017;389(10067):403-76. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31599-9.

About the Authors:

Chinara M. Razzakova – Pharmacist, Assistant, Chair of Pharmacology, Kazan State Medical University

Liliya E. Ziganshina – MD, PhD, Professor, Chair of Pharmacology, Kazan State Medical University; Professor, Institute of Professional Development Methodology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Professor, Chair of Medicinal Chemistry, Kazan Federal University

Сведения об авторах:

Чинара Маратовна Раззакова – провизор-фармацевт, ассистент, кафедра фармакологии, Казанский государственный медицинский университет

Зиганшина Лилия Евгеньевна – д.м.н., профессор, кафедра фармакологии, Казанский государственный медицинский университет; профессор, Институт методологии профессионального развития, РМАНПО; профессор, кафедра медицинской химии, Казанский федеральный университет

Изучение функционального состояния проксимальных почечных канальцев у пациентов с бессимптомной хронической сердечной недостаточностью на фоне дислипидемии, и его коррекция при лечении симвастатином

Владимир Юрьевич Копылов*

Оренбургский Государственный Медицинский Университет. Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская 6

Цель. Изучить показатели степени дисфункции эпителия проксимальных почечных канальцев путем определения активности органоспецифических ферментов – нейтральная α -глюкозидаза (НАГ) и L-аланинаминопептидаза (ЛААП), у пациентов с начальной стадией хронической сердечной недостаточности на фоне дислипидемии, и возможность ее снижения при назначении симвастатина.

Материал и методы. В исследовании участвовало 90 обследуемых, которые были разделены на контрольную и основную группы. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Основная группа (общий холестерин $>6,0$ ммоль/л, индекс массы тела >30 кг/м², ранее не принимали статины) была разделена на 2 подгруппы: пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I стадии без сахарного диабета 2 типа (СД2) и пациенты, страдающие ХСН I стадии с СД2. Пациенты каждой из основных подгрупп, помимо лечения основного заболевания, получали симвастатин 20-40 мг/сут. Критерии исключения – нарушение фильтрационной способности почек и наличие грубой дисфункции органов и систем организма. Функциональное состояние проксимальных почечных канальцев оценивалось по концентрации в диализованной моче НАГ и ЛААП.

Результаты. Исходно уровень активности почечных ферментов у представителей обеих основных подгрупп выше контрольной группы (НАГ – $1,34 \pm 0,14$ нкат/л, ЛААП – $0,72 \pm 0,1$ нкат/л). Прием симвастатина в подгруппе ХСН без СД2 не вызывал роста активности ферментов на протяжении всего срока наблюдения как в суточной дозировке 20 мг (НАГ – $12,36 \pm 2,65$ и $14,1 \pm 5,23$ нкат/л через 3 и 6 мес, ЛААП – $9,4 \pm 1,62$ и $11,2 \pm 2,99$ нкат/л через 3 и 6 мес), так и в дозировке 40 мг/сут (НАГ – $30,47 \pm 3,85$ и $26,2 \pm 6,75$ нкат/л через 3 и 6 мес, ЛААП – $17,3 \pm 3,56$ и $19,58 \pm 3,83$ нкат/л через 3 и 6 мес). Прием симвастатина 20 мг/сут пациентами ХСН с СД2 вызывал увеличение активности НАГ ($26,68 \pm 6,03$ и $34,57 \pm 9,73$ нкат/л через 3 и 6 мес), а в дозе 40 мг/сут – увеличение концентрации обоих ферментов (НАГ – $34,3 \pm 8,7$ и $46,94 \pm 9,02$ нкат/л через 3 и 6 мес, ЛААП – $17,08 \pm 5,81$ и $22,41 \pm 4,89$ нкат/л через 3 и 6 мес).

Закключение. Назначение симвастатина пациентам с дислипидемией на фоне ожирения допустимо с целью нормализации показателей липидного обмена. Безопасное для функционального состояния проксимальных почечных канальцев длительное назначение симвастатина в пределах средне-терапевтических дозировок возможно пациентам без сахарного диабета 2 типа. Длительный прием симвастатина пациентами с дислипидемией на фоне сахарного диабета 2 типа оказывает негативное влияние на эпителий проксимальных почечных канальцев в виде роста активности почечных органоспецифических ферментов, что говорит о повышенной дистрофии эпителия.

Ключевые слова: ожирение, дислипидемия, сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, ферментурия, симвастатин.

Для цитирования: Копылов В.Ю. Изучение функционального состояния проксимальных почечных канальцев у пациентов с бессимптомной хронической сердечной недостаточностью на фоне дислипидемии, и его коррекция при лечении симвастатином. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):925-930. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-01

Study of the Functional State of the Proximal Renal Tubules in Patients with Asymptomatic Chronic Heart Failure in Dyslipidemia and its Correction with Simvastatin Treatment

Vladimir Yu. Kopylov*

Orenburg State Medical University

Sovetskaya street 6, Orenburg, 460000 Russian

Aim. To study indicators of epithelial dysfunction in the proximal renal tubules by determining the activity of organ-specific enzymes neutral α -glucosidase (NAG) and L-alanine aminopeptidase (LAAP), in patients with the initial stage of chronic heart failure in dyslipidemia, and the possibility of reducing with simvastatin.

Material and methods. The study involved 90 subjects, who were divided into control and main groups. The control group consisted of 30 practically healthy individuals, the main group was divided into 2 subgroups: patients with stage I chronic heart failure (CHF) without type 2 diabetes mellitus (DM2) and patients with CHF with DM2. Patients of each of the main subgroups received simvastatin 20-40 mg/day in addition to treatment of the main pathology. The main group included patients with a total serum cholesterol level of more than 6.0 mmol/l, a BMI level of more than 30 kg/m², and who had not previously taken statins. The exclusion criterion was a violation of the filtration capacity of the kidneys and the presence of gross dysfunction of organs and systems of the body. The functional state of the proximal renal tubules was assessed by the concentration of NAG and LAAP in dialyzed urine.

Results. Initially, the level of activity of renal enzymes in representatives of both major subgroups is higher than the group of practically healthy individuals. Taking simvastatin in the CHF without DM2 subgroup does not cause an increase in enzyme activity throughout the entire observation period, either at a daily dosage of 20 mg (NAG – 12.36 ± 2.65 ncat/l 14.1 ± 5.23 ncat/l and after 3 and 6 months, LAAP – 9.4 ± 1.62 and 11.2 ± 2.99 ncat/l after 3 and 6 months), or at a dosage of 40 mg/day (NAG – 30.47 ± 3.85 and 26.2 ± 6.75 ncat/l after 3 and 6 months; LAAP – 17.3 ± 3.56 and 19.58 ± 3.83 ncat/l after 3 and 6 months). Taking simvastatin 20 mg/day in patients with CHF with DM 2 causes an increase in the NAG activity: 26.68 ± 6.03 and 34.57 ± 9.73 ncat/l after 3 and 6 months). Taking simvastatin 40 mg/day increase both enzyme activity: NAG – 34.3 ± 8.7 and 46.94 ± 9.02 ncat/l after 3 and 6 months, LAAP – 17.08 ± 5.81 and 22.41 ± 4.89 ncat/l after 3 and 6 months).

Conclusion. The appointment of simvastatin in patients with dyslipidemia on the background of obesity is permissible in order to normalize lipid metabolism. Safe for the functional state of the proximal renal tubules, long-term administration of simvastatin, within the limits of medium-therapeutic

dosages, is possible for patients without type 2 diabetes. Long-term use of simvastatin in patients with dyslipidemia on the background of type 2 diabetes mellitus has a negative effect on the epithelium of the proximal renal tubules, in the form of an increase in the activity of renal organ-specific enzymes, which indicates an increased dystrophy of the epithelium.

Key words: obesity, dyslipidemia, heart failure, diabetes mellitus type 2, fermeture, simvastatin.

For citation: Kopylov V.Y. Study of the Functional State of the Proximal Renal Tubules in Patients with Asymptomatic Chronic Heart Failure in Dyslipidemia and its Correction with Simvastatin Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):925-930. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-11-01

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

Received/Поступила: 21.09.2019

Accepted/Принята в печать: 02.12.2019

Проблема ожирения в сочетании с различными метаболическими нарушениями и/или заболеваниями находится в центре внимания современной медицинской науки и здравоохранения. Распространенность ожирения в мире столь велика, что приобрела характер глобальной эпидемии. Наряду с ростом частоты ожирения отмечается увеличение распространенности и усугубление течения связанных с ним тяжелых соматических заболеваний [сахарный диабет 2 типа (СД2), артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), онкологические заболевания и другие], снижающих качество жизни и повышающих уровень смертности среди трудоспособного населения [1].

Распространенность избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации составляют 59,2% и 24,1%, соответственно [2], занимая по этим показателям в 2013 г. 19-е место среди всех стран мира. По данным многоцентрового (11 регионов) наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) с участием 25224 человек в возрасте 25-64 года частота ожирения в популяции составила 29,7% [3]. За последние три десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире выросла почти на 30-50% среди взрослых и детей соответственно.

Сегодня ожирение рассматривается не только как важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 (избыточная масса тела и ожирение предопределяют развитие до 44-57% всех случаев СД2, 17-23% случаев ИБС, 17% – АГ, 30% – желчнокаменной болезни, 14% – остеоартрита, 11% – злокачественных новообразований [4,5]), но и нарушений репродуктивной функции и повышенного риска развития онкологических заболеваний [6,7]. В целом ожирение по экспертным оценкам приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности в 4 раза, и смертности в результате онкологических заболеваний в 2 раза [8,9].

Ожирение, особенно абдоминальное (внутрибрюшное), ассоциировано с повышением уровня триглицеридов, низкой концентрацией холестерина высокой плотности и увеличением концентрации холестерина низкой плотности, который является основным фактором, способствующим формированию атеросклероза.

Вовлечение почек при многих распространенных в популяции заболеваниях, в том числе, исходно не считающихся почечными, в последнее время привлекает пристальное внимание клиницистов. Изучение взаимосвязей хронической болезни почек с метаболическим синдромом позволяет утверждать, что высокая распространенность снижения скорости клубочковой фильтрации в общей популяции определяется главным образом нефропатиями обменной природы – диабетической, уратной, ассоциированной с ожирением, а также гипертоническим нефроангиосклерозом [10].

В последние годы становится очевидным, что в общей популяции ожирение является одним из существенных факторов риска ухудшения функции почек. С ростом индекса массы тела (ИМТ) на 10% вероятность снижения скорости клубочковой фильтрации до уровня, позволяющего диагностировать хроническую болезнь почек, увеличивается почти в 1,3 раза [11]. Поражение почек при ожирении принято связывать, прежде всего, с действием сопутствующих обменных нарушений – инсулинорезистентности или СД2, гиперурикемии, а также АГ [12]. В связи с этим закономерно увеличение частоты диабетической нефропатии, гипертонического нефроангиосклероза и уратной нефропатии, описываемое у больных ожирением [12].

Большинство исследований, посвященных взаимосвязи ожирения и патологии почек, посвящены диагностике поражения клубочкового аппарата. Исследований, посвященных зависимости поражения канальцевого аппарата почек у лиц с ожирением недостаточно.

Ранним признаком повреждения канальцевого аппарата почек является повышение концентрации в моче ферментов, локализованных в плазматических мембранах, лизосомах или цитозоле клеток проксимальных канальцев [13].

При незначительной степени повреждения почечной ткани в моче возрастает активность ферментов, преимущественно связанных с плазматической мембраной, при выраженном повреждении повышается активность цитоплазматических и лизосомальных ферментов (аланинаминопептидаза, бета-глюкоконидидаза, бета-гексоаминидаза), при некрозе клеток увеличивается активность митохондриальных ферментов (глутатион-S-трансфераза) [14].

Наибольший интерес заслуживает определение активности в моче ферментов, имеющих исключительно почечное происхождение, поскольку их концентрация меняется уже при незначительном, обратимом повреждении почечной ткани. Данными ферментами являются нейтральная α -глюкозидаза (НАГ) и L-аланинаминопептидаза (ЛААП).

Цель исследования: изучить показатели степени дисфункции эпителия проксимальных почечных канальцев путем определения активности органоспецифических ферментов (НАГ и ЛААП) у пациентов с начальной стадией хронической сердечной недостаточности на фоне дислипидемии, и возможность ее снижения при назначении симvastатина.

Материал и методы

В исследовании участвовало 90 обследуемых, которые были разделены на контрольную и основную группы. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (средний возраст $21 \pm 0,18$ лет, ИМТ $21,36 \pm 0,4$ кг/м²). Основная группа была разделена на 2 подгруппы: пациенты с ХСН I стадии без СД2 и пациенты с ХСН I стадии с СД2 средней степени тяжести. В основную группу включались пациенты с уровнем общего холестерина сыворотки крови $> 6,0$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м² и ранее не принимавшие статины. Критерием исключения были нарушение фильтрационной способности почек и наличие грубой дисфункции органов и систем организма. Пациенты каждой из основных подгрупп, помимо лечения основной патологии, получали симvastатин 20-40 мг/сут. В подгруппе ХСН I без СД2 симvastатин 20 мг/сут принимали 15 пациентов, симvastатин 40 мг/сут – 14 пациентов. В подгруппе ХСН I с СД2 симvastатин 20 мг/сут принимали 16 пациентов, симvastатин 40 мг/сут – 15 пациентов.

Все обследуемые были осведомлены о цели исследования и подписали добровольное информированное согласие. Протокол исследования одобрен ЛЭК Оренбургского Государственного медицинского университета.

Функциональное состояние проксимальных почечных канальцев оценивалось по концентрации в диализованной моче НАГ и ЛААП.

Определение показателей липидного обмена, уровня активности ферментов мочи у представителей контрольной группы проводились только в начале исследования. Наблюдение за представителями основных подгрупп длилось 6 мес, контролировались показатели липидного спектра сыворотки крови, активности почечных ферментов в диализованной моче с периодичностью в 3 мес.

Статистическая обработка проведена с использованием программы Statistica 8 (StatSoft, Inc, США) с использованием методов непараметрической статистики – непарного Т-теста Стьюдента.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика групп представлена в табл. 1.

Изменение показателей липидного обмена после 6 мес приема симvastатина пациентами основных подгрупп представлены в табл. 2, 3. Уровни активности НАГ и ЛААП в основных подгруппах до и после приема симvastатина по сравнению с группой практически здоровых лиц представлены на рис. 1, 2.

Обсуждение

В моче пациентов основных подгрупп, страдающих СД2, выявлена изначально более низкая активность маркеров дисфункции эпителия проксимальных почечных канальцев (НАГ и ЛААП). Связано это с имеющейся у таких пациентов гиперфильтрацией, результатом которой является увеличение объема первичной мочи и, как следствие, разведение определяемых анализов.

После 6 мес приема симvastатина у пациентов обеих основных подгрупп наблюдалось улучшение показателей липидного обмена.

Предполагается, что почечные повреждения, вызванные употреблением статинов, связаны с рабдомиолизом, вызывающим острый тубулярный некроз [15]. Розувастатин в дозе 80 мг может индуцировать протеинурию [16], для которой характерно повышенное содержание белков низкой молекулярной массы [17]. Недавно было доказано, что лечение розувастатином (10 мг/сут в течение 12 нед, $n=40$) увеличивало экскрецию альфа1-микроглобулина [18], который является маркером проксимальной тубулярной функциональности [19].

В результате проведенного исследования было выявлено, что уровень активности НАГ и ЛААП у представителей основных подгрупп изначально был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой. В течение всего срока наблюдения происхо-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп

Параметр	Контрольная (n=30)	ХСН I без СД 2; симвастатин 20 мг (n=15)	ХСН I без СД 2; симвастатин 40 мг (n=14)	ХСН I+СД 2; симвастатин 20 мг (n=16)	ХСН I+СД 2; симвастатин 40 мг (n=15)
Возраст, лет	21±0,2	57±1,8	58±2,6	48±2,5	57±2,3
Мужчины, n (%)	14 (46,7)	5 (33,3)	4 (28,6)	7 (43,8)	5 (33,3)
ИМТ, кг/м ²	21,36±0,4	30,28±1,11	32,22±1,98	30,37±1,11	31,91±0,72
Общий холестерин, ммоль/л	4,59±0,15	6,31±0,17	7,27±0,38	6,27±0,23	6,48±0,22

Данные представлены в виде M±m, если не указано иное
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, ИМТ – индекс массы тела

Table 2. Indicators of the lipid spectrum in subgroups of chronic heart failure stage 1 without type 2 diabetes mellitus

Таблица 2. Показатели липидного спектра подгруппы ХСН I без СД 2

Параметр	Симвастатин 20 мг/сут			Симвастатин 40 мг/сут		
	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
ОХС, ммоль/л	6,31±0,65	5,15±0,76*	4,99±0,79*	7,27±1,44	5,68±2,27*	5,02±0,51*
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,32	1,52±0,39*	1,35±0,32	1,61±0,39	1,66±0,62	1,65±0,44*
ЛПНП, ммоль/л	3,74±0,74	2,9±0,64*	2,93±0,68*	4,87±1,43	3,24±1,47*	2,73±0,49
ТАГ, ммоль/л	2,13±1,07	1,62±0,83*	1,55±0,51*	2,37±1,43	1,66±0,95*	1,4±0,64*
ИАГ	4,62±2,85	2,54±0,78*	2,82±0,82*	3,77±1,21	2,56±1,09*	2,26±0,89*

Данные представлены в виде средней и среднеквадратического отклонения
*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же подгруппе
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТАГ – триацилглицериды, ИАГ – индекс атерогенности

Table 3. Indicators of the lipid spectrum in subgroups of chronic heart failure stage 1 with type 2 diabetes mellitus

Таблица 3. Показатели липидного спектра подгруппы ХСН I с СД 2

Параметр	Симвастатин 20 мг/сут			Симвастатин 40 мг/сут		
	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
ОХС, ммоль/л	6,27±0,9	5,18±0,71*	5,42±0,93*	6,48±0,85	4,92±0,79*	5,18±0,9*
ЛПВП, ммоль/л	1,11±0,23	1,2±0,22	1,25±0,22*	1,16±0,19	1,35±0,33	1,38±0,25*
ЛПНП, ммоль/л	3,78±1,37	3,16±0,63	3,46±0,85	4,07±0,75	2,78±0,57*	2,94±0,79*
ТАГ, ммоль/л	2,29±1,49	1,8±0,63	1,45±0,71*	2,72±1,2	1,73±0,75*	1,88±0,83*
ИАГ	4,06±1,82	3,45±1,07	3,41±0,83	4,7±0,97	2,79±0,85*	2,87±0,97*

Данные представлены в виде средней и среднеквадратического отклонения
*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же подгруппе
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТАГ – триацилглицериды, ИАГ – индекс атерогенности

дило снижение активности НАГ и ЛААП в моче у пациентов без СД 2. У обследуемых с ХСН I+СД 2, получавших суточную дозу симвастатина 20 мг, обнаружен рост активности НАГ при одновременном снижении ЛААП, у получавших симвастатин в дозировке 40 мг/сут – рост активности в моче обоих ферментов. Увеличение концентрации в моче ферментов, по-видимому, связано с наличием глюкозурии у пациентов

с СД 2 и дополнительной нагрузкой на эпителий проксимальных почечных канальцев при выведении метаболитов симвастатина частично почечным путем.

Ограничения исследования. При интерпретации результатов необходимо учитывать ряд факторов: исследование проведено на выборочной популяции относительно малого размера; невозможность оценить в полной мере профиль безопасности лекарственного

Correction of the Functional State of the Renal Tubules
Коррекция функционального состояния почечных канальцев

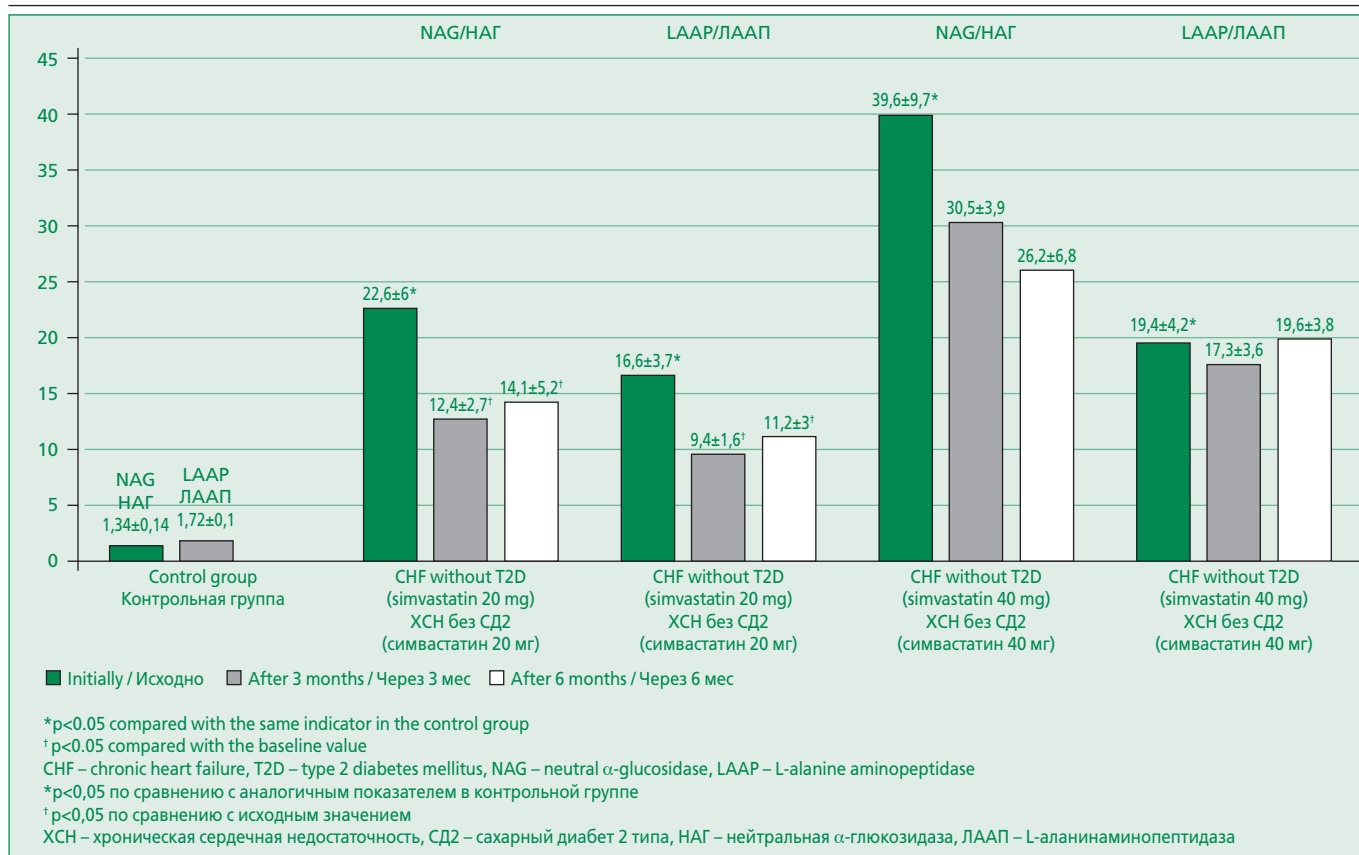


Figure 1. Activity of renal enzymes in subgroups of chronic heart failure stage 1 without type 2 diabetes mellitus
Рисунок 1. Активность почечных ферментов в подгруппах ХСН I без СД2

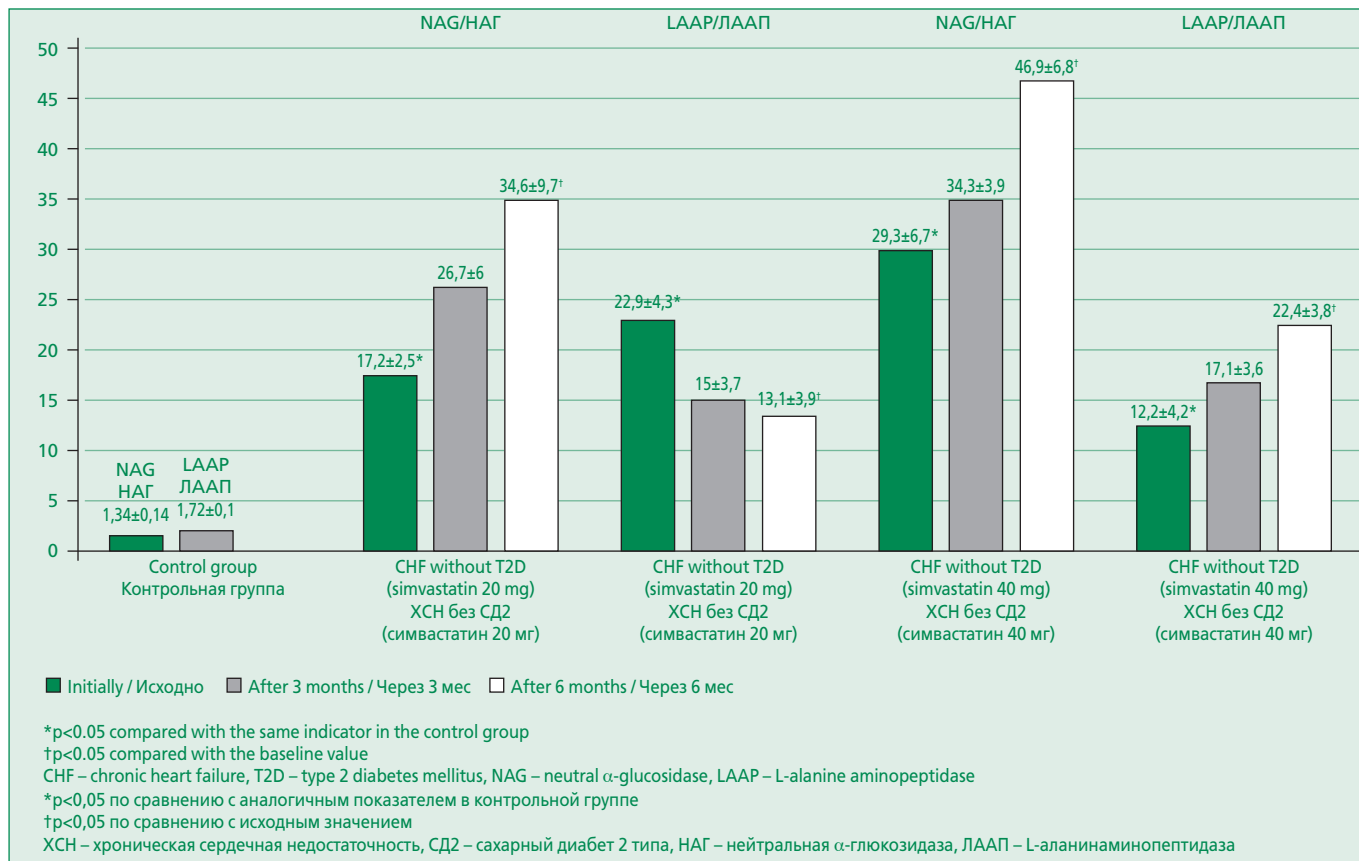


Figure 2. Activity of renal enzymes in subgroups of chronic heart failure stage 1 with type 2 diabetes mellitus
Рисунок 2. Активность почечных ферментов в группе ХСН I с СД2

средства; результаты обобщены по достижении статистически значимых различий; в исследовании не участвовали дети, беременные и пожилые.

Заключение

Назначение симвастатина пациентам с дислипидемией на фоне ожирения допустимо с целью нормализации показателей липидного обмена. Безопасное для функционального состояния проксимальных почечных канальцев длительное назначение симвастатина в пределах средне-терапевтических дозировок возможно пациентам без сахарного диабета 2 типа.

References / Литература

1. Dedov I.I., Suntsov Yu.I., Kudryakova S.V., Ryzhkova S.G. Epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrinology Problems*. 1998;3:47-51 (In Russ.) [Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Рыжкова С.Г. Эпидемиология инсулинозависимого сахарного диабета. *Проблемы Эндокринологии*. 1998;3:47-51]. DOI:10.14341/probl199844247-51.
2. Ng M., Fleming T., Robinson M., et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
3. (In Russ.) [Муромцева 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;13(6):4-11]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
4. World Health Organization (2018). Obesity and Overweight Fact Sheet, World Health Organization [cited by Sep 1, 2019]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
5. James W.P.T., Jackson-Leach R., Mhurdur C.N., et al. Overweight and Obesity. In *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors*. Geneva: WHO; 2003.
6. Ligibel J.A. et al. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3568-74. DOI:10.1200/JCO.2014.58.4680.
7. Mahmood T.A., Arulkumaran S., eds. *Obesity: A ticking time bomb for reproductive health*. London, UK: Elsevier; 2012.
8. Jungheim E.S., Travieso J.L., Carson K.R., Moley K.H. Obesity and reproductive function. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2012;39(4):479-93. DOI:10.1016/j.ogc.2012.09.002.
9. Jiao L., Berrington de Gonzalez A., Hartge P., et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. *Cancer Causes & Control*. 2010;21(8):1305-14. DOI:10.1007/s10552-010-9558-X.

About the Author:

Vladimir Yu. Kopylov – MD, PhD, Assistant, Chair of Therapy and Endocrinology, Orenburg State Medical University

Длительный прием симвастатина пациентами с дислипидемией на фоне сахарного диабета 2 типа оказывает негативное влияние на эпителий проксимальных почечных канальцев в виде роста активности почечных органоспецифических ферментов, что свидетельствует об усугубляющейся дистрофии эпителия.

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.

10. Mukhin N.A. Decreased glomerular filtration rate is a general population marker of a poor prognosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2007;6:5-8 (In Russ.) [Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации - общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. *Терапевтический Архив*. 2007;6:5-8].
11. Mukhin N.A. *Nephrology: a national guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (In Russ.) [Мухин Н.А. *Нефрология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009].
12. Saginova E.A., Fedorova E.Yu., Fomin V.V., et al. Formation of kidney damage in obese patients. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2006;5:36-41 (In Russ.) [Сагинава Е.А., Федорова Е.Ю., Фомин В.В., и др. Формирование поражения почек у больных ожирением. *Терапевтический Архив*. 2006;5:36-41].
13. Fomenko G.V., Arabidze G.G., Titov V.N. Clinical and diagnostic value of enzymuria. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1991;6:142-5 (In Russ.) [Фоменко Г.В., Арабидзе Г.Г., Титов В.Н. Клинико-диагностическое значение энзимии. *Терапевтический Архив*. 1991;6:142-5].
14. Lavrenova T.P. Urine enzymes and their importance for the diagnosis of kidney damage. *Laboratory Business*. 1990;7:4-10 (In Russ.) [Лавренова, Т.П. Ферменты мочи и их значение для диагностики поражения почек. *Лабораторное Дело*. 1990;7:4-10].
15. Antons K.A., Williams C.D., Baker S.K., Phillips P.S. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med*. 2006;119:400-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2006.02.007.
16. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol*. 2006;97:748-55. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.09.110.
17. Nikolsky E., Sadeghi H.M., Efron M.B. Impact of in-hospital acquired thrombocytopenia in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;96:474-81. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.04.005.
18. Kostapanos M., Milionis H., Gazi I. Rosuvastatin increases alpha-1 microglobulin urinary excretion in patients with primary dyslipidemia. *J Clin Pharmacology*. 2006;46(11):1337-43. DOI:10.1177/0091270006292629.
19. Weber M.H., Verwiebe R. Alpha 1-microglobulin (protein HC): features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1992;30:683-91.

Сведения об Авторе:

Копылов Владимир Юрьевич – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии и эндокринологии, ОрГМУ

Оптимизация контроля артериального давления и органопротекции с помощью фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией

Сергей Владимирович Недогода^{1*}, Татьяна Николаевна Санина¹,
Вера Владимировна Цома¹, Алла Александровна Ледяева¹,
Елена Валерьевна Чумачек¹, Алла Сергеевна Саласюк¹, Даниил Сергеевич Власов¹,
Ольга Игоревна Бычкова²

¹ Волгоградский государственный медицинский университет
Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

² Военно-медицинская служба Управления ФСБ по Волгоградской области
Россия, 400048, Волгоград, Лесогорская ул., 67А

Цель. Оценка возможности фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и индапамида в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и высокой скоростью распространения пульсовой волны (СПВ), несмотря на предшествующую комбинированную антигипертензивную терапию (АГТ).

Материал и методы. В открытое нерандомизированное исследование длительностью 12 нед были включены 40 пациентов, получавших тройную комбинированную АГТ на протяжении 6 мес. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД), алпланационная тонометрия (определение индекса аугментации и центрального АД), измерение скорости распространения пульсовой волны, лабораторные тесты (гликированный гемоглобин, высокочувствительный С-реактивный белок [вЧСРБ], мочевая кислота) до и после перевода на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+индапамид.

Результаты. По данным измерений офисного АД после перевода пациентов с тройных комбинаций на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+индапамид отмечено дополнительное снижение систолического АД (САД) на 16,9% и диастолического АД (ДАД) на 22,11% ($p<0,05$). По данным суточного мониторирования АД снижение среднесуточного САД составило 16,8%, ДАД – 23,5% ($p<0,05$). Комбинация лизиноприл+амлодипин+индапамид снизила СПВ на 19,7%, индекс аугментации на 14,8%, центральное САД на 11,9% ($p<0,05$ для всех сравнений с исходным значением). Применение фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+индапамид обеспечивало статистически значимое уменьшение уровня вЧСРБ на 13,0% ($p<0,05$), мочевой кислоты сыворотки крови на 9,0% ($p<0,05$).

Заключение. Фиксированная комбинация лизиноприл+амлодипин+индапамид обеспечивает контроль АД, улучшение показателей эластичности сосудов (индекс аугментации, СПВ, центральное АД), а также способствует уменьшению воспаления и содержания мочевой кислоты крови у пациентов, исходно принимающих тройную комбинированную антигипертензивную терапию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, скорость распространения пульсовой волны, центральное артериальное давление, индекс аугментации, воспаление, комбинированная антигипертензивная терапия, лизиноприл, амлодипин, индапамид.

Для цитирования: Недогода С.В., Санина Т.Н., Цома В.В., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Саласюк А.С., Власов Д.С., Бычкова О.И. Оптимизация контроля артериального давления и органопротекции с помощью фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):931-937. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-03.

Optimal Organ Protection and Blood Pressure Control with the Single Pill Combination Lisinopril, Amlodipine and Indapamide in Arterial Hypertension

Sergey V. Nedogoda^{1*}, Tatiana N. Sanina¹, Vera V. Tsoma¹, Alla A. Ledyeva¹, Elena V. Chumachek¹, Alla S. Salasyuk¹, Daniil S. Vlasov¹, Olga I. Bychkova²

¹ Volgograd State Medical University
Pavshikh Bortsov Pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

² Federal Security Service of Russia (medical department) for the Volgograd Region
Lesogorskaya ul. 67A, Volgograd, 400048 Russia

Aim. To evaluate the single pill combination with lisinopril, amlodipine and indapamide ability in additional angioprotection achievement in patients with arterial hypertension and high pulse wave velocity (PWV) regardless on previous antihypertensive therapy (AHT).

Material and methods. To the open non-randomized study duration 12 weeks 40 patients were included taking triple AHT during 6 months. All participants underwent ambulatory 24 hour blood pressure (BP) monitoring, applanation tonometry (augmentation index and central BP), pulse wave velocity assessment, laboratory tests (HbA1c, serum uric acid, high sensitive C-reactive protein [hsCRP], serum uric acid).

Results. We observed additional systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) reduction by 16.9% and 22.11% on lisinopril, amlodipine and indapamide single pill combination. Lisinopril, amlodipine and indapamide single pill combination decreased 24 h mean SBP by 16.77%, and 24 h mean DBP – 23.5% (ABPM data), PWV by 19.7%, augmentation index by 14.81%, central SBP by 11.9% ($p<0,05$). There were positive changes in hsCRP level (-13.0%, $p<0,05$) and serum uric acid (-9.0%, $p<0,05$).

Conclusion. Lisinopril, amlodipine and indapamide single pill combination provided control BP, arterial elastic properties improving (augmentation index, PWV, central BP) and favorable influence on inflammation and serum uric acid level.

Key words: arterial hypertension, pulse wave velocity, central blood pressure, augmentation index, inflammation, combined antihypertensive therapy, lisinopril, amlodipine, indapamide.

For citation: Nedogoda S.V., Sanina T.N., Tsoma V.V., Ledyayeva A.A., Chumachek E.V., Salasyuk A.S., Vlasov D.S., Bychkova O.I. Optimal Organ Protection and Blood Pressure Control with the Single Pill Combination Lisinopril, Amlodipine and Indapamide in Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):931-937. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-03.

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

Received/Поступила: 22.10.2020

Accepted/Принята в печать: 02.11.2020

Современная концепция снижения сердечно-сосудистого риска в течение последних лет включила в себя ряд принципиальных позиций. Во-первых, однозначное ужесточение целевых показателей уровня артериального давления (АД), что нашло отражение в актуальных рекомендациях [1,2]. Во-вторых, взаимосвязь улучшения эластичности сосудов различного калибра, выживаемости и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ считать доказанной [3]. При этом обнаружены принципиальные различия как между классами антигипертензивных препаратов, так и их отдельными представителями [4-11], а также различными комбинациями антигипертензивных препаратов [12-14] по ангиопротективному эффекту (влияние на индекс аугментации, центральное систолическое и пульсовое давление) и, в конечном итоге, по влиянию на типичные конечные точки (общую и сердечно-сосудистую смертность, инсульт, инфаркт миокарда) [15,16]. При достижении одинакового уровня АД меньшая смертность имела место у пациентов с АГ, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск, у которых наблюдалось снижение скорости распространения пульсовой волны (СПВ) в процессе лечения [17]. В-третьих, низкоинтенсивное неинфекционное воспаление признано важной и самостоятельной мишенью фармакотерапии [18-20], поскольку его подавление (прежде всего, снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка [вЧСРБ]) позволяет не только контролировать риск сердечно-сосудистых осложнений, но и решить проблему сосудистой коморбидности [19]. В-четвертых, в рекомендациях по АГ [1,2] гиперурикемия признана самостоятельным фактором высокого сердечно-сосудистого риска, серьезным ограничением в подборе рациональной антигипертензивной терапии. Но, вместе с тем, гиперурикемия признана дополнительным «окном» терапевтических возможностей для максимального снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при использовании препаратов, обладающих гипоурикемическим свойством [1,2].

В связи с этим практически важно оценить возможности фиксированной комбинации трех антигипертензивных средств для обеспечения более выраженной ангиопротекции, достижения целевых цифр АД, подавления сосудистого воспаления, возможного бла-

гоприятного влияния на уровень мочевой кислоты крови у пациентов с АГ, которые ранее уже находились на комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ). Целью исследования было оценить возможности фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+индапамид в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с АГ и высокой скоростью распространения пульсовой волны, несмотря на предшествующую комбинированную АГТ.

Материал и методы

Задачей исследования была оценка изменений показателей, характеризующих эластичность сосудов различного калибра (СПВ, индекс аугментации, центральное АД [ЦАД]), уровня маркеров сосудистого воспаления, уровня мочевой кислоты сыворотки крови и углеводного обмена при переводе пациентов с трехкомпонентных нефиксированных антигипертензивных комбинаций на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+индапамид. За целевой уровень АД принято значение <130/80 мм рт.ст.

В многоцентровое проспективное открытое неконтролируемое нерандомизированное исследование включали пациентов, удовлетворяющих критериям:

- возраст 18-65 лет;
- эссенциальная АГ, выявленная не менее 6 мес до момента включения в исследование;
- отсутствие достижения целевого уровнем АД (АД на приеме >130/80 мм рт.ст.), несмотря на проводимую терапию 3 антигипертензивными препаратами в дозах от минимальных до максимально переносимых, в течение, как минимум, 3 мес до включения в исследование;
- подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения: симптоматическая АГ; одновременный прием лизиноприла, амлодипина и индапамида на момент начала программы; нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование или нарушение мозгового кровообращения давностью <6 мес; стенокардия III-IV функциональных классов (ФК) New York Heart Association (NYHA); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I-IV ФК; сахарный диабет 1 типа; хроническая болезнь почек

со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин; беременность, период лактации; непереносимость ингибиторов АПФ, амлодипина, индапамида; выраженные нарушения функции печени (активность печеночных трансаминаз в 2 раза выше верхней границы нормы); злокачественные новообразования; неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

В ходе исследования было предусмотрено 3 визита пациента к врачу: В0 – визит скрининга, В1 – визит включения, В3 – контрольный визит через 12 нед после визита включения (заключительный визит). На визите включения предшествующую АГТ отменяли, пациент принимал первую капсулу препарата исследования – фиксированную комбинацию лизиноприл 20 мг+амлодипин 10 мг+индапамид 1,5 мг (Эква-пресс; Гедеон Рихтер, Венгрия). Всем пациентам исходно и через 12 нед терапии исследования проводили суточное мониторирование АД (СМАД), исследование эластичности сосудистой стенки и центральной гемодинамики, лабораторное обследование.

СМАД проводили на аппарате SpaceLabs 90207 (США). В дневные часы (с 7:00 до 23:00) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (с 23:01 до 06:59) – каждые 30 мин. Использовали специальную манжету для измерения АД у пациентов с окружностью плеча более 32 см. СРВ, индекс аугментации и центральное давление в аорте определяли на приборе Sphygmocor [20,21]. ВчСРБ определен с помощью иммунотурбидиметрического анализа (hs-CRP ELISA, Biomerica, США). Определение содержания мочевой кислоты крови проводилось ферментативным фотометрическим тестом с N-этил-N-(гидроксиз-3-сульфопропил)-m-толуидином (TOOS) без предварительного осаждения белка (реагенты компании DiaSysDiagnosticSystems GmbH&Co. KG, Германия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием статистического пакета BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы с помощью простого критерия t для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни. Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера, либо критерий χ^2 , в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное (среднеквадратическое) отклонение. Для выявления статистической значимости различий до и после 12 нед лечения использовали парный критерий t Стьюдента.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики

(Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Региональным исследовательским этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

В исследование были включены 40 пациентов (27 женщин и 13 мужчин, средний возраст $51,7 \pm 7,1$ года).

Исходно пациенты находились на различных тройных антигипертензивных комбинациях (табл. 1). Следует отметить, что исходная тройная антигипертензивная терапия пациентов отличалась использованием нецелевых (низких) доз отдельных ее компонентов, широким использованием нефиксированных (свободных) комбинаций, что совокупно не обеспечило целевого уровня АД.

По данным офисных измерений АД (табл. 2) после перевода пациентов с тройных нефиксированных антигипертензивных комбинаций на фиксированную –

Table 1. Non-fixed triple antihypertensive combinations taken and average daily doses of drugs (n = 40)

Таблица 1. Применявшиеся нефиксированные тройные антигипертензивные комбинации и среднесуточные дозы препаратов (n=40)

Нефиксированная комбинация	Доля пациентов, n (%)
Подгруппа 1. ИАПФ ^а +диуретик ^б +антагонист кальция (эналаприл – $7,27 \pm 3,54$ мг/сут; периндоприл – $4,8 \pm 1,3$ мг/сут; гидрохлоротиазид – $12,5 \pm 0$ мг/сут; амлодипин – $6,5 \pm 2,18$ мг/сут; фелодипин – $6,7 \pm 2,9$ мг/сут)	20 (50)
Подгруппа 2. БРА+диуретик ^б +антагонист кальция (лозартан – $65 \pm 22,4$ мг/сут; валсартан – $53,3 \pm 23,1$ мг/сут; телмисартан – 40 ± 0 мг/сут; гидрохлоротиазид – $12,5 \pm 0$ мг/сут; амлодипин – $5,5 \pm 2,26$ мг/сут)	11 (27,5)
Подгруппа 3. Бета-адреноблокатор+БРА+диуретик (бисопролол – $4,2 \pm 1,44$ мг/сут; метопролола тартрат – $50,1 \pm 21,5$ мг/сут; карведилол – $37,5 \pm 15,8$ мг/сут; лозартан – $50,8 \pm 30,2$ мг/сут; валсартан – $51,4 \pm 19,5$ мг/сут; гидрохлоротиазид – $12,5 \pm 0$ мг/сут)	3 (7,5)
Подгруппа 4. Бета-адреноблокатор+ИАПФ ^а +диуретик ^б (бисопролол – $6,25 \pm 1,97$ мг/сут; метопролола сульфат – $48,6 \pm 28,6$ мг/сут; эналаприл – $9,3 \pm 2,76$ мг/сут; периндоприл – $6,2 \pm 2,2$ мг/сут; гидрохлоротиазид – $12,5 \pm 0$ мг/сут)	3 (7,5)
Подгруппа 5. Агонист имидазолиновых рецепторов+ИАПФ ^а +диуретик ^б (моксонидин – $0,29 \pm 0,13$ мг/сут; эналаприл – $6,45 \pm 2,88$ мг/сут; периндоприл – $5,69 \pm 2,06$ мг/сут; гидрохлоротиазид – $12,5 \pm 0$ мг/сут)	3 (7,5)

^а кроме лизиноприла, ^б кроме индапамида
БРА – блокатор рецепторов ангиотензина,
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

Table 2. Change in blood pressure levels during the study (n=40)

Таблица 2. Динамика показателей АД за время исследования (n=40)

Показатель	Исходно	Через 12 нед
Офисное АД, мм рт.ст.		
САД	154±18,2	128±9,7*
ДАД	95±10,4	74±3,8*
Суточное мониторирование АД, мм рт.ст.		
САД (сут)	155±7,5	129±12,7*
ДАД (сут)	100±18,1	76,5±10,3*
САД (день)	159±16,5	130±8,7*
ДАД (день)	108±11,2	78±12,3*
САД (ночь)	151±18,7	121±5,4*
ДАД (ночь)	98±17,4	69±10,5*
Вариабельность САД (сут)	18±11	14±4,0*
Вариабельность ДАД (сут)	12±2,3	10±2,1
Вариабельность САД (день)	15±9,2	13±3,2*
Вариабельность ДАД (день)	11±6,3	9±2,5
Вариабельность САД (ночь)	15±6,7	9±3,6
Вариабельность ДАД (ночь)	13±8,6	10±2,9*

*p<0,05 – по сравнению с исходным значением
 АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД

лизиноприл 20 мг+амлодипин 10 мг+индапамид 1,5 мг отмечено снижение систолического АД (САД) на 16,9% и диастолического АД (ДАД) на 22,1%.

Динамика уровней офисного САД и ДАД в подгруппах пациентов, выделенных в зависимости от исходной терапии, представлена на рис. 1. Наибольшее снижение САД и ДАД отмечено в подгруппах исходной терапии 3 и 4.

Данные СМАД (табл. 2) подтвердили, что перевод на фиксированную комбинацию лизиноприл 20 мг + амлодипин 10 мг+индапамид 1,5 мг позволил снизить среднесуточные уровни САД и ДАД на 16,8% и 23,6%, среднедневные – на 18,2% и 21,8%, средненочные – на 19,9% и 29,6%. При этом во всех группах исходной терапии перевод на фиксированную комбинацию исследования сопровождался статистически значимым уменьшением вариабельности АД (табл. 2). Следует отметить, что за время проведения исследования у 35 пациентов (87,5%) на фоне применения фиксированной комбинации лизиноприл 20 мг + амлодипин 10 мг + индапамид 1,5 мг достигнут целевой уровень АД < 130/80 мм рт.ст.

В табл. 3 представлена динамика показателей, характеризующих состояние артериальной стенки и расчетных показателей центральной гемодинамики,

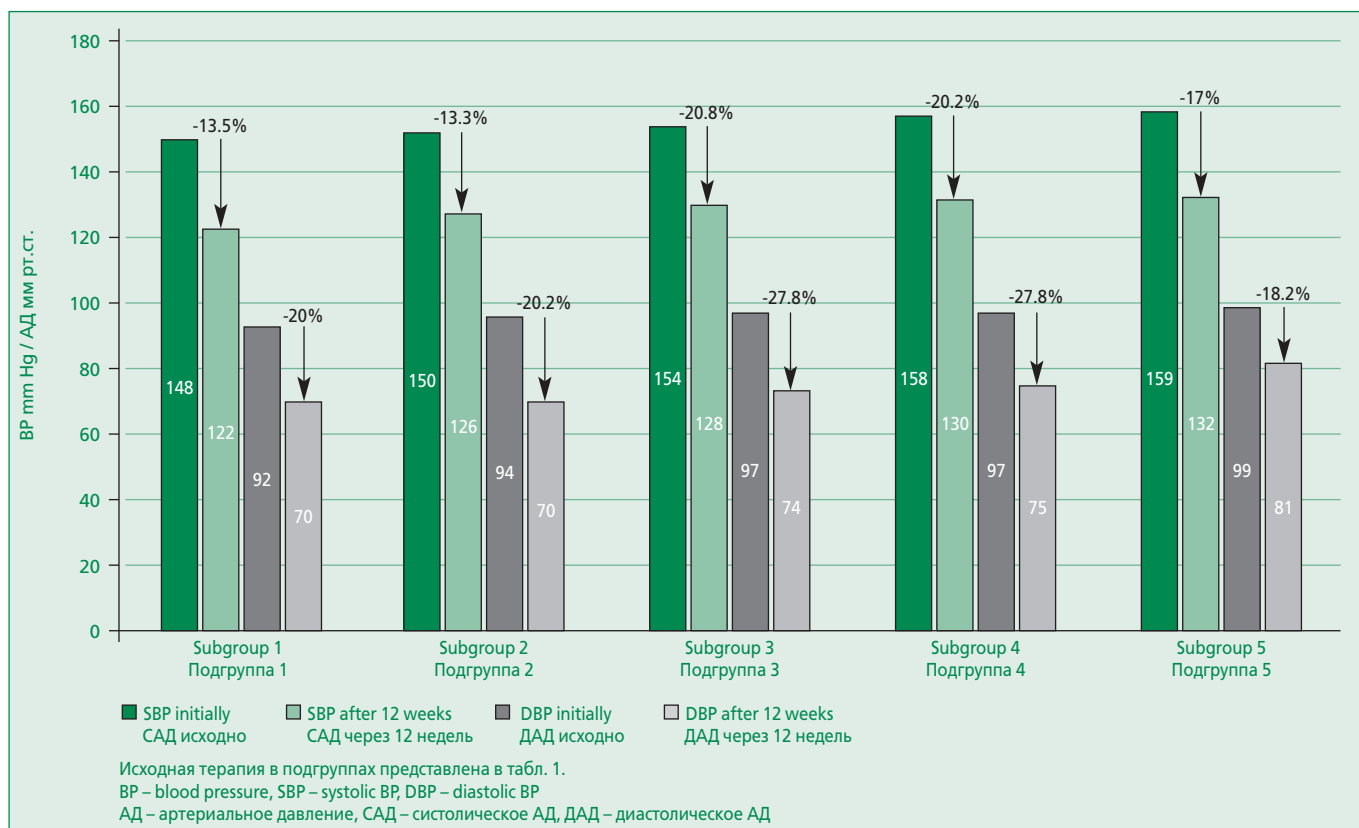


Figure 1. Change in office BP during the study in patient subgroups depending on the initial therapy
 Initial therapy in subgroups is presented in table 1

Рисунок 1. Динамика офисного АД за время исследования в подгруппах пациентов в зависимости от исходной терапии

Table 3. Changes in the estimated indicators of central hemodynamics and elastic properties of the arterial wall during the study

Таблица 3. Динамика расчетных показателей центральной гемодинамики и эластических свойств артериальной стенки за время исследования

Параметр	Исходно	Через 12 нед
СПВ на каротидно-фemorальном участке, м/с	13,2±2,17	10,6±1,79*
Центральное САД, мм рт.ст.	134±15,8	118±9,3*
Центральное ДАД, мм рт.ст.	91±12,4	78±10,0*
Центральное ПАД, мм рт.ст.	45±9,6	40±3,68*
Индекс аугментации, %	27±11,5	23±10,4*
*p<0,05 – по сравнению с исходным значением		
СПВ – скорость пульсовой волны, АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ПАД – пульсовое АД		

Table 4. Changes in laboratory parameters during the study

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей за время исследования

Параметр	Исходно	Через 12 нед
HbA1c, %	5,87±0,98	5,7±0,84*
Мочевая кислота сыворотки крови, ммоль/л	387±101,4	352±68,2*
вЧСРБ, мг/л	3,91±1,32	3,4±1,18*
*p<0,05 – по сравнению с исходным значением		
вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, HbA1c – гликированный гемоглобин		

после перевода пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл 20 мг+амлодипин 10 мг+индапамид 1,5 мг. Отмечено снижение СПВ на 19,7%, индекса аугментации пульсовой волны на 14,8%, центрального САД на 11,9%, центрального ДАД на 14,3%, центрального пульсового АД на 11,1%.

За время исследования у пациентов также отмечено улучшение показателей углеводного и уратного обмена (табл. 4): снижение уровня гликированного гемоглобина на 2,4% и мочевой кислоты сыворотки крови на 9,0%. Особого внимания заслуживает динамика уровня маркера сосудистого воспаления: средний уровень вЧСРБ снизился за время лечения на 13,0% (табл. 4).

Статистически значимых изменений антропометрических показателей в ходе исследования не выявлено (табл. 5).

Обсуждение

Актуальность оценки возможности дополнительной ангиопroteкции при использовании фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+индапамид у

Table 5. Changes in anthropometric indicators during the study

Таблица 5. Динамика антропометрических показателей за время исследования

Показатель	Исходно	Через 12 нед
Вес, кг	91,7±10,14	89,4±12,7
ОТ, см	101±7,42	100±10,5
ОБ, см	109±10,25	107±11,1
ИМТ, кг/м ²	31,8±4,6	29,5±7,2
ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, ИМТ – индекс массы тела		

пациентов с АГ, находящихся на комбинированной АГТ, подтверждается инициацией исследования The LOWCBP study (Targeted LOWering of Central Blood Pressure in patients with hypertension: a randomised controlled trial) [12]. Также это подтверждают данные о том, что комбинации периндоприл+амлодипин, валсартан+амлодипин, азелнидипин+олмесартан оказывают более выраженное положительное влияние на показатели эластичности аорты, чем комбинации атенолол+гидрохлоротиазид, атенолол+амлодипин, олмесартан+гидрохлоротиазид [13,22,23]. К этому также следует добавить тенденцию к более жесткому контролю АД и воспаления [1,2,18]. Вполне очевидна попытка решить эти проблемы использованием фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+индапамид, которая, к тому же, способна решить задачу многоцелевой фармакотерапии. Прежде всего, необходимо отметить, что перевод пациентов с различных трехкомпонентных антигипертензивных нефиксированных комбинаций (преимущественно, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [РААС] с диуретиком, отличным от индапамида, и антагонистом кальция), которые они принимали не менее 6 мес, на изучаемую фиксированную комбинацию обеспечил достижение целевого АД у 9 из 10 пациентов. Снижение АД было подтверждено и данными СМАД, причем, отмечено положительное влияние на краткосрочную (суточную) вариабельность АД фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+индапамид, что вносит свой вклад в ангиопroteктивное действие этой комбинации. Снижение ригидности артериальной стенки на фоне медикаментозного контроля над вариабельностью АД также продемонстрировано в одном из исследований с применением фиксированной комбинации амлодипина с блокаторами РААС [24].

У 8 из 10 исследуемых пациентов выявлены закономерные положительные изменения показателей эластичности сосудистой стенки (СПВ, центральное АД, индекс аугментации). Объяснением этих благоприятных изменений следует считать не только достижение целевого АД и уменьшение краткосрочной вариабельности АД, но и положительное влияние на

низкоинтенсивное неинфекционное воспаление (вЧСРБ), что является еще одним фактором ангиопротекции.

Одной из граней ангиопротективного действия тройной фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+индапамид следует считать контроль над уровнем мочевой кислоты крови, ведь гиперурикемия увеличивает риск повышения жесткости стенки аорты и ее магистральных ветвей, что выражается в увеличении скорости пульсовой волны [25]. Присутствие индапамида в составе исследуемой комбинации не привело к увеличению уровня мочевой кислоты крови у исследуемых пациентов, более того, в процессе 12 нед терапии отмечен его регресс на 9,04%, что может быть связано как с эффектом амлодипина [26], так и лизиноприла [27]. В проведенном исследовании выявлено статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина на 2,4%. Возможность улучшения гликемии, как и уратного обмена, на фоне применения лизиноприла обусловлена снижением инсулинорезистентности. В исследовании ALLHAT уровни гликемии и частота новых случаев сахарного диабета были статистически значимо ниже у пациентов, принимавших лизиноприл (n=119), в сравнении с леченными хлорталидоном (n=302) [28].

Таким образом, можно констатировать, что перевод пациентов с различных нефиксированных трехкомпонентных антигипертензивных комбинаций на фикси-

рованную лизиноприл+амлодипин+индапамид обеспечивал лучший контроль АД, ангиопротекцию и уменьшение маркеров сосудистого воспаления в сочетании с улучшением углеводного обмена.

Ограничения исследования: при интерпретации данных исследования следует учитывать особенности дизайна (открытое, нерандомизированное, неконтролируемое) и малый размер когорты исследования, что может оказывать влияние на конечные результаты.

Заключение

Перевод пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+индапамид с трехкомпонентных нефиксированных антигипертензивных комбинаций позволило достичь целевого АД через 3 мес лечения у 9 из 10 пациентов. Перевод пациентов на изучаемую фиксированную комбинацию позволил улучшить ангиопротекцию, а также уменьшить низкоинтенсивное неинфекционное воспаление.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Gedeon Richter, but it did not affect the study results and own opinion of the authors.

References / Литература

- Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;00: 1-98. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Shlyakht E.V., Kobalava Zh.D., Konradi A.O., et al. 2020 Guidelines for the management of arterial hypertension [cited by Oct 15, 2020]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (In Russ.) [Шляхто Е.В., Кобалава Ж.Д., Конради А.О., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации (2020). [цитировано 15.10.2020]. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf].
- Nemcsik J., Csepregi A., Tisler A. Measurement of Arterial Stiffness: A Novel Tool of Risk Stratification in Hypertension. Adv Exp Med Biol. 2017;956:475-88. DOI:10.1007/5584_2016_78.
- Chen X., Huang B., Liu M., Li X. Effects of different types of antihypertensive agents on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Thorac Dis. 2015;7(12):2339-47. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.58.
- Morgan T., Lauri J., Bertram D., Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. Am J Hypertens. 2004;17:118-23. DOI:10.1016/j.amjhyper.2003.09.012.
- Mackenzie I.S., McEniery C.M., Dhakam Z., et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. Hypertension. 2009;54(2):409-13. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133801.
- Elliott W.J., Childers W.K. Should β blockers no longer be considered first-line therapy for the treatment of essential hypertension without comorbidities? Curr Cardiol Rep. 2011;13(6):507-16. DOI:10.1007/s11886-011-0216-z.
- Hirata K., Vlachopoulos C., Adji A., O'Rourke M.F. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery? J Hypertens. 2005;23(3):551-6. DOI:10.1097/01.hjh.0000160211.56103.48.
- London G.M., Pannier B., Guerin A.P., et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. Circulation. 1994;90(6):2786-96. DOI:10.1161/01.cir.90.6.2786.
- Dhakam Z., McEniery C.M., Yasmin A., et al. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. Am J Hypertens. 2006;19(2):214-9. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.08.007.
- Mahmud A., Feely J. Favourable effects on arterial wave reflection and pulse pressure amplification of adding angiotensin II receptor blockade in resistant hypertension. J Hum Hypertens. 2000;14:541-6. DOI:10.1038/sj.jhh.1001053.
- Sharman J.E., Stanton T., Reid C.M., et al. Targeted Lowering of Central Blood Pressure in patients with hypertension: Baseline recruitment, rationale and design of a randomized controlled trial (The LOW CBP study). Contemp Clin Trials. 2017;62:37-42. DOI:10.1016/j.cct.2017.08.010.
- Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P., Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. Hypertension. 2010;55(6):1314-22. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999.
- Matsui Y., O'Rourke M.F., Hoshida S., et al. Association between aldosterone induced by antihypertensive medication and arterial stiffness reduction: the J-CORE Study. Atherosclerosis. 2011;215(1):184-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.022.
- Dahlof 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 multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
- Manisty C.H., Zambanini A., Parker K.H., et al. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. Hypertension. 2009;54(4):724-30. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125740.
- Guerin A.P., Blacher J., Pannier B. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. Circulation. 2001;103(7):987-92. DOI:10.1161/01.cir.103.7.987.
- Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003;107(3):363-9. DOI:10.1161/01.cir.0000053730.47739.3c.
- Roberts E.R., Green D., Kadam U.T. Chronic condition comorbidity and multidrug therapy in general practice populations: a cross-sectional linkage study. BMJ Open. 2014;4(7):e005429. DOI:10.1136/bmjopen-2014-005429.
- Doupis J., Papanas N., Cohen A., et al. Pulse Wave Analysis by Applanation Tonometry for the Measurement of Arterial Stiffness. Open Cardiovasc Med J. 2016;31(10):188-95. DOI:10.2174/1874192401610010188.

21. Van Bortel L.M., De Backer T., Segers P. Standardization of arterial stiffness measurements make them ready for use in clinical practice. *Am J Hypertens.* 2016;29(11):1234-6. DOI:10.1093/ajh/hpw084.
22. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113:1213-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
23. Takami T., Saito Y. Effects of Azelnidipine plus Olmesartan versus amlodipine plus olmesartan on central blood pressure and left ventricular mass index: the AORTA study. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:383-90. DOI:10.2147/VHRM.S21991.
24. Katanayan A.A., Zheleznyak E.I., Hagush A.K., et al. The relationship between blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertension developed in the elderly. *Arterial Hypertension.* 2016;22(4):389-400. (In Russ.) [Катанаян А.А., Железняк Е.И., Хагущ А.К., и др. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте. *Артериальная гипертензия.* 2016;22(4):389-400].
25. Vlachopoulos C., Xaplanteris P., Vassoulis G., et al. Association of Serum Uric Acid Level With Aortic Stiffness and Arterial Wave Reflections in Newly Diagnosed, Never-Treated Hypertension. *Am J Hypertens.* 2011;24(1):33-9. DOI:10.1038/ajh.2010.111.
26. Choi H.K., Soriano L.C., Zhang Y. et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ.* 2012;344:d8190. DOI:10.1136/bmj.d8190.
27. Reyes A.J. Cardiovascular drugs and serum uric acid. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003;17(5-6):397-414. DOI:10.1023/b:card.0000015855.02485.e3.
28. Barzilay J.I., Davis B.R., Pressel S.L., et al. Long-term effects of incident diabetes mellitus on cardiovascular outcomes in people treated for hypertension: the ALLHAT Diabetes Extension Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(2):153-62. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962522.

About the Authors:

Sergey V. Nedogoda – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University

Tatiana N. Sanina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University

Vera V. Tsoma – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University

Alla A. Ledyayeva – MD, PhD, Assistant, Chair of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University

Elena V. Chumachek – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University

Alla S. Salasyuk – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University

Daniil S. Vlasov – Post-graduate Student, Chair of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University

Olga I. Bychkova – MD, PhD, Head of Military Federal Service, Federal Security Service of Russia of the Volgograd Region

Сведения об авторах:

Недогода Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет

Санина Татьяна Николаевна – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет

Цома Вера Владимировна – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет

Ледяева Алла Александровна – к.м.н., ассистент, кафедра внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет

Чумачек Елена Валерьевна – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет

Саласюк Алла Сергеевна – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет

Власов Даниил Сергеевич – аспирант, кафедра внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет

Бычкова Ольга Игоревна – к.м.н., начальник военно-медицинской службы Управления ФСБ России по Волгоградской области

Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы

Михаил Михайлович Батюшин*

Ростовский государственный медицинский университет
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется ростом распространенности, негативным вкладом в сердечно-сосудистую и общую смертность. Глобальная распространенность ХБП составляет 13,4%, а ХБП С3-5 – 10,6%. Основными причинами развития ХБП С5 являются сахарный диабет (СД, 46,9%), артериальная гипертензия (АГ, 28,8%) и, в меньшей степени, гломерулонефрит (7,1%) и поликистозные болезни (2,8%), при этом на другие причины приходится в общем 14,4%. Течение ХБП в большинстве случаев бессимптомно. Несмотря на несложность диагностики ХБП, одной из ключевых проблем современной терапевтической и педиатрической клиники является ее низкая выявляемость на ранних стадиях, по некоторым данным достигающая 96,6%. В обзоре приводятся данные о критериях диагностики ХБП, а также более подробно рассмотрены вопросы течения ХБП у больных с СД, АГ, сердечной недостаточностью. Уделяется внимание ХБП лекарственного генеза, а также вопросам развития тревожно-депрессивных расстройств при ХБП. Детально рассмотрены общие вопросы лечения больных с ХБП. Изменение образа жизни является важной составляющей борьбы с развитием и прогрессированием ХБП. В настоящее время показано негативное влияние на развитие и прогрессирование ХБП курения, алкоголя, гиподинамии. Определенную профилактическую роль играет диета. Основными препаратами, обладающими нефропротективными свойствами, являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты рецепторов к ангиотензину II. Оба класса препаратов эффективны при протеинурических формах нефропатий и при сочетании/связи ХБП с СД или АГ. В обзоре также рассмотрены данные о нефропротективных свойствах антагонистов минералокортикоидных рецепторов, антагонистов эндотелиновых рецепторов, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа. Учитывая высокую значимость выявления и эффективного лечения больных с ХБП, необходимо сконцентрировать усилия на раннем выявлении ХБП, прежде всего, в группах высокого риска ее развития. Необходимо повысить осведомленность населения, создавая и реализуя программы первичной профилактики ХБП, а также мотивируя больных на длительное соблюдение рекомендаций врача, в том числе, в рамках реализации немедикаментозной стратегии борьбы с ХБП. Важно использовать весь спектр методов профилактики и медикаментозной терапии ХБП. Необходимо помнить о том, что ценой поздней диагностики ХБП является сокращение продолжительности жизни, в первую очередь, за счет высоких показателей сердечно-сосудистой смертности, инвалидизация и существенные затраты на медикаментозную и заместительную почечную терапию.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации.

Для цитирования: Батюшин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):938-947. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-06.

Chronic Kidney Disease: Current State of the Problem

Mikhail M. Batiushin*
Rostov State Medical University
Nakhichevansky per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by increasing prevalence, catalyzing properties in relation to cardiovascular and general mortality, and, in most cases, is asymptomatic, which means late diagnostic verifiability. The global average prevalence of CKD is 13.4%, and CKD C3-5 is 10.6%. The main causes of CKD C5 are diabetes mellitus (DM, 46.9%), hypertension (28.8%) and to a lesser extent, glomerulonephritis (7.1%) and polycystic diseases (2.8%), while other causes account for a total of 14.4%. Despite the simple diagnosis of CKD, one of the key problems of modern therapeutic and pediatric clinics is its low detection rate at the early stages, which, according to some data, reaches 96.6%. This review provides data on the criteria for the diagnosis of CKD, as well as more detailed consideration of the course of CKD in patients with DM, hypertension, and heart failure. Attention is paid to the medicinal origin of CKD, as well as to the development of anxiety and depressive disorders in CKD. General issues of treatment of patients with CKD are considered in detail. Lifestyle changes are an important part of the fight against the development and progression of CKD. Currently, Smoking, alcohol, and physical inactivity have been shown to have a harmful effect on the risk of developing and progressing CKD. Diet plays a certain preventive role. The main drugs with nephroprotective properties are angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. Both classes of drugs are effective in proteinuric forms of nephropathies and in combination/association of CKD with diabetes or hypertension. The review also provides data on the nephroprotective properties of mineralocorticoid receptor antagonists, endothelin receptor antagonists, and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. Given the high importance of identifying and effectively treating patients with CKD, it is necessary to focus on early detection of CKD, especially in high-risk groups. It is necessary to raise public awareness by creating and implementing programs for primary prevention of CKD, as well as awareness of patients, motivating them to follow the doctor's recommendations for a long time, including as part of the implementation of a non-drug strategy to combat CKD. It is important to use the full range of methods of drug therapy for CKD, including measures of universal nephroprotection. It should be remembered that the cost of late diagnosis of CKD is a reduction in life expectancy, primarily due to high rates of cardiovascular mortality, disability, and high-cost medication and kidney replacement therapy.

Keywords: chronic kidney disease, diabetes mellitus, glomerular filtration rate.

For citation: Batiushin M.M. Chronic Kidney Disease: Current State of the Problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):938-947. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-06.

Received/Поступила: 12.10.2020
Accepted/Принята в печать: 17.11.2020

* Corresponding Author (Автор ответственный за переписку):
batjushin-m@rambler.ru

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является вызовом здравоохранению XXI века, поскольку характеризуется нарастающей распространенностью, негативным влиянием на сердечно-сосудистую и общую смертность. Бессимптомность течения ХБП в большинстве случаев способствует ее поздней верификации. В настоящее время в мире насчитывается около 850 млн больных ХБП [1]. По данным крупного эпидемиологического исследования в 2016 г. ХБП занимало в мире 16-е место среди основных причин смертности и, как ожидается, к 2040 г. переместится на 5-е место [2].

ХБП занимает одну из доминирующих позиций по уровню затрат среди сфер здравоохранения развитых стран мира. В качестве примера можно привести данные исследования в Германии, в соответствии с которыми средние затраты на одного пациента с ХБП С3 (3 стадия) составляют €8.030, с ХБП С4 (4 стадия) – €9.760, с ХБП С5Д (5 стадия, диализное лечение) – €44.374 в год [3]. И это только прямые затраты, без учета непрямых затрат на социальное обеспечение, логистику и прочие мероприятия.

Распространенность хронической болезни почек

По данным крупнейшего мета-анализа 100 исследований различного качества, в которых участвовало 6908440 пациентов с ХБП, глобальная средняя распространенность этого заболевания составила 13,4% (11,7-15,1%), а ХБП С3-5 – 10,6% (9,2-12,2%). Распространенность ХБП по стадиям была: С1 – 3,5% (2,8-4,2%); С2 – 3,9% (2,7-5,3%); С3 – 7,6% (6,4-8,9%); С4 – 0,4% (0,3-0,5%); и С5 – 0,1% (0,1-0,1%) [4]. При этом отмечаются определенные различия в распространенности в разных частях мира. По обобщенным результатам 19 популяционных исследований из 13 европейских стран скорректированная распространенность ХБП 1-5 стадий варьировала от 3,31% (3,30-3,33%) в Норвегии до 17,3% (16,5-18,1%) в северо-восточной Германии, скорректированная распространенность ХБП 3-5 стадий варьировала от 1,0% (0,7-1,3%) в центральной Италии до 5,9% (5,2-6,6%) в северо-восточной Германии [5]. Распространенность ХБП С1-5 в Восточной Африке составляет 6,8% (5,7-8,1%) и варьирует по регионам: 12,5% (10,1-15,4%) в восточной части Уганды, 3,9% (2,2-6,8%) на юго-западе Уганды и 3,7% (2,7-5,1%) в западной Кении [6]. Распространенность ХБП С1-5 в центральном Китае составляет 16,8% (15,8-17,8%) [7]. В Российской Федерации (РФ) по результатам московского исследования распространенность ХБП С1-5 составила 4% общей популяции, из которых 4,8% были пациентами с ХБП С4-5 [8]. По данным

небольшого популяционного исследования 7328 жителей Урала в возрасте старше 40 лет было показано, что распространенность ХБП С3А, ХБП С3Б и ХБП С4+ [расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²] составили 23,1% (22,1-24,2%), 5,0% (4,5-5,6%) и 0,5% (0,3-0,7%), соответственно [9]. В США распространенность ХБП С1-5 составляет 14,2% (12,4-15,9%), при этом ХБП С3-4 встречается в 6,9% (5,5-8,3%) [10].

Причины развития, факторы риска хронической болезни почек

По данным последнего регистра USRDS в 2017 г. в США основными причинами развития ХБП С5 явились сахарный диабет (СД; 58377 случаев, 46,9%), артериальная гипертензия (АГ; 35847 случаев, 28,8%), гломерулонефрит (8800 случаев, 7,1%), поликистозные болезни (3481 случаев, 2,8%), при этом на другие причины в общем приходится 14,4% [11].

СД и АГ являются также и основными факторами риска развития ХБП. К факторам риска следует также отнести ожирение, гиперурикемию, дислипидемию, анемию, инфекционно-токсические и септические процессы, системные заболевания соединительной ткани, избыточное потребление поваренной соли и животного белка, курение, чрезмерное употребление алкоголя и некоторых лекарственных средств (например, анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов) и многое другое. К числу факторов риска относят социально-психологические факторы (низкий материальный статус, низкий уровень образования, тревожно-депрессивные расстройства и т.д.). Универсальными факторами риска являются такие немодифицируемые факторы, как мужской пол и возраст, в отношении некоторых болезней – раса и этническая принадлежность (например, средиземноморская лихорадка у армян, греков, арабов).

Несмотря на несложность диагностики ХБП, одной из ключевых проблем современной терапевтической и педиатрической клиники является ее низкая выявляемость на ранних стадиях, по некоторым данным достигающая 96,6% [12].

Основные причины низкой выявляемости можно было бы представить следующим образом:

- Отсутствие или скудность клинических проявлений ХБП на 1-3А стадиях;
- Материально-технические проблемы в части регистрации уровня альбуминурии или альбумин-креатининного индекса на уровне как первичного звена здравоохранения, так и специализированной медицинской помощи;
- Отсутствие настороженности у врача первичного звена в важности ранней диагностики ХБП;

- Недостаточная обеспеченность амбулаторно-поликлинической службы врачами-нефрологами в соответствии с порядками оказания специализированной медпомощи по профилю «нефрология»;
- Низкая осведомленность населения о причинах и факторах риска, а также ранних методах диагностики ХБП.

Низкая выявляемость ХБП приводит к ее прогрессированию и росту, прежде всего, сердечно-сосудистой смертности, поскольку ХБП является мощным катализатором сердечно-сосудистого ремоделирования и прогрессирования болезней сердца и сосудов. Помимо этого, прогрессирование недиагностированной ХБП до С5 сопровождается ростом числа экстренных госпитализаций больных, нуждающихся в хроническом диализе. Если в Германии и Испании данный показатель не превышает 15-22%, то в Москве он составил в 2016 и 2017 гг. 61% и 56%, соответственно [13]. По мере прогрессирования ХБП возрастает стоимость лечения пациента, складывающаяся в большей степени из затрат на лечение, связанных с ХБП патологических состояний (гиперпаратиреозидизм, анемия, гиперфосфатемия, сердечно-сосудистые осложнения), накладываясь на затраты лечения самой ХБП.

Структура причин смертности пациентов с хронической болезнью почек

Основной причиной смерти больных с ХБП являются сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, прогрессирующая сердечная недостаточность). Поскольку, с одной стороны, наиболее частой причиной ХБП является СД, с другой стороны – это заболевание само по себе сопровождается высоким риском смерти, то и в структуре смертности больных с ХБП СД лидирует. На примере США по данным регистра USRDS в 2017 г. умер 105351 пациент с ХБП С5, при этом структура причин смертности в целом не отличалась от структуры первичной заболеваемости, на первом месте фигурировал СД (50 552 случая), далее – артериальная гипертензия (29714 случаев), и с большим отрывом – гломерулонефрит (7666 случаев), поликистозные болезни (1917 случаев) [11].

Факторами риска смерти больных с ХБП являются СД, АГ, гиперфосфатемия, ожирение, возраст, гиперурикемия, кальцификация сосудистой стенки и многие другие [14]. Но наиболее важным фактором является уровень СКФ: чем ниже СКФ, тем выше риск смерти [15]. Парадоксальность ситуации, на первый взгляд, состоит в том, что больной по мере прогрессирования ХБП имеет гораздо большие шансы умереть от сердечно-сосудистых осложнений, чем дожить до стадии необходимости проведения заместительной почечной терапии.

Пессимизма добавляет тот факт, что основные причины роста смертности больных с ХБП – СД и АГ – по-прежнему не контролируются должным образом. По данным глобального эпидемиологического исследования Global Burden of Disease study – если смертность больных с ХБП по причине гломерулонефритов в 2016 г. в сравнении с 1990 г. снизилась на 7,46%, то смертность при ХБП по причине СД и АГ возросла на 9,47% и 7,33%, соответственно [16].

Критерии диагностики хронической болезни почек

Под ХБП понимают патологию почек продолжительностью более 3-х мес, проявляющуюся альбуминурией/протеинурией или рядом других клинических проявлений и/или снижением СКФ. Классификация и критерии диагностики ХБП представлены на рис. 1 [17].

Понятие ХБП является наднозологическим объединяющим понятием разных заболеваний почек, призванным обобщить и унифицировать подходы к ведению больных при сохранении особенностей диагностики и лечения каждой нозологической единицы в отдельности. Унифицированными являются уровни альбуминурии и СКФ, причем, альбуминурия может служить надежным методом выявления ХБП на самых ранних стадиях.

Рассмотрим некоторые частые вопросы ХБП, которые требуют обсуждения в рамках данной статьи.

Хроническая болезнь почек, обусловленная сахарным диабетом

В настоящее время в РФ на учете состоит около 4,5 млн больных СД, и в год регистрируется 322 тыс новых случаев заболевания [18]. При этом ХБП регистрируется у 21,8% больных с СД 1 типа и у 11,8% больных с СД 2 типа. По данным американской системы наблюдения за ХБП – CKD Surveillance System, частота встречаемости ХБП С3-5 у больных с СД в сравнении с обследованными без диабета выше практически в два раза, при этом высокие значения встречаемости отмечаются у больных и на диализе, и с почечным трансплантатом (табл. 1) [19].

Проблема развития ХБП при диабете характеризуется повышенным риском смерти, а также целым рядом проблем, возникающих при таком осложнении в виде резистентности АГ к лечению, ограниченности ассортимента сахароснижающей терапии при низкой СКФ, акселерации атеросклероза, дементных расстройств, высоком риске мозгового инсульта и инфаркта миокарда [20].

Следует помнить, что поражение почек при СД сводится к нескольким механизмам:

- Внутривисцеральная гипертензия и гиперфилльтрация;
- Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;

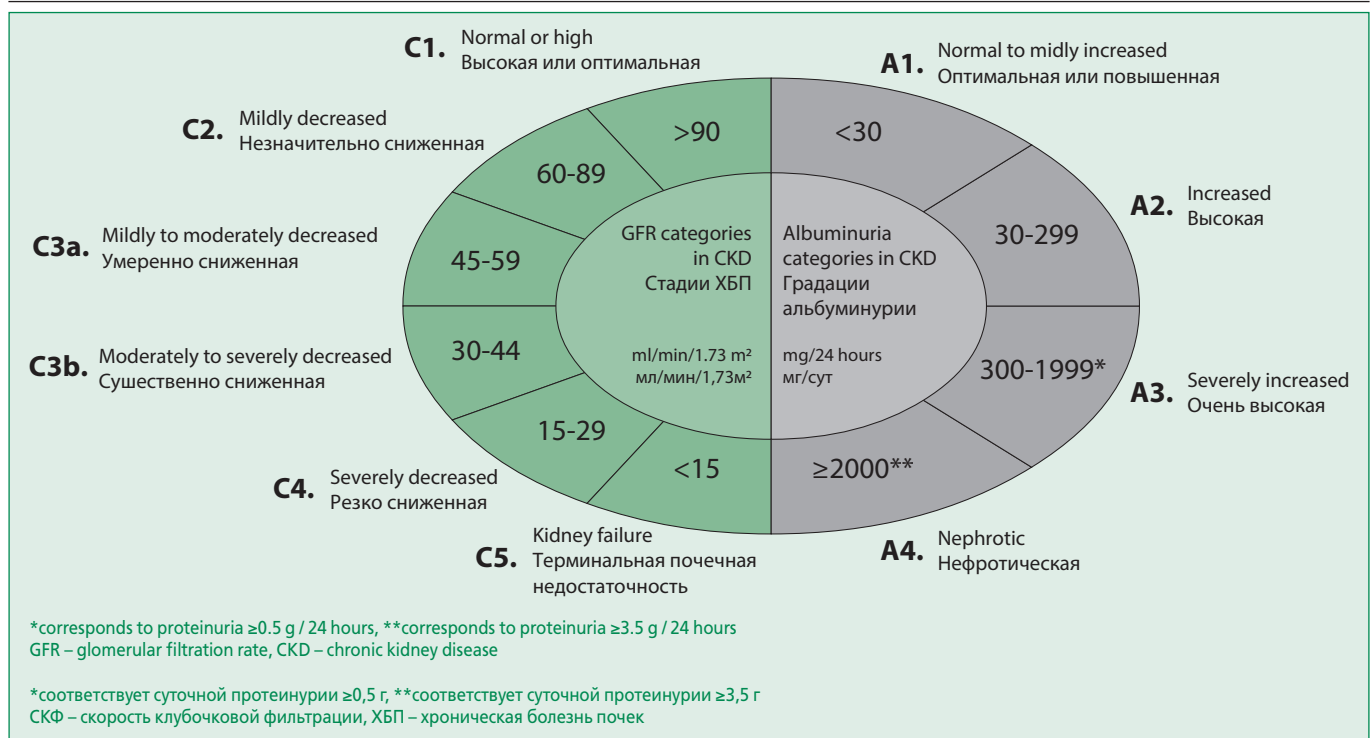


Figure 1. Glomerular filtration rate and albuminuria categories in chronic kidney disease [adapted from 17]

Рисунок 1. Категории СКФ и альбуминурии при ХБП [адаптировано из 17]

- Тубулотоксичность и гломерулотоксичность продуктов гликирования;
- Факторы опосредованного влияния, индуцированные или взаимнопотенцируемые СД: ожирение, АГ, атеросклероз, ХСН (хроническая сердечная недостаточность).

Эти механизмы, наряду с рядом других, приводят к повреждению почечных клубочков и тубулоинтерстиция, ремоделированию, конечной стадией которого является фиброз с потерей почечной функции.

Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия

По данным американского эпидемиологического исследования National Health and Nutrition Examination Survey у лиц с ХБП 3А и более тяжелых стадий АГ

встречается в 84% случаев, тогда как ее контроль со снижением давления до 140/90 мм рт.ст. удается обеспечить только в 32% случаев [21].

ХБП и АГ являются уникальными по своим взаимодействиям заболеваниями. С одной стороны, ХБП может стать основой для нефрогенной гипертензии, с другой – АГ может явиться причиной развития ХБП (гипертоническая нефропатия). Как АГ является независимым фактором риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистой смертности при ХБП, так и ХБП является независимым фактором риска прогрессирования АГ и сердечно-сосудистой смертности при этом заболевании [22,23]. Следует заметить, что контроль артериального давления и применение ряда антигипертензивных препаратов из числа блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы лежит в ос-

Table 1. Prevalence by chronic kidney disease stages / glomerular filtration rate categories, stratified by diabetes in 2018 (n per 1000 patient-years) [adapted from 19].

Таблица 1. Распространенность отдельных стадий ХБП/категорий СКФ по стадиям ХБП и наличию СД в 2018 г. (n на 1000 пациенто-лет) [адаптировано из 19].

Наличие СД	СКФ 90+	СКФ 60-89	ХБП С3-5	ХБП С3	ХБП С4	ХБП С5	Диализ	Трансплантация
СД есть	108,0 (106,2-109,7)	220,4 (219,1-221,7)	80,6 (80,1-81,2)	78,5 (78,0-79,0)	9,6 (9,5-9,8)	1,4 (1,3-1,5)	3,7 (3,6-3,8)	0,7 (0,6-0,7)
СД нет	198,6 (197,7-199,5)	192,1 (191,5-192,7)	41,4 (41,2-41,6)	40,4 (40,2-40,6)	2,7 (2,7-2,8)	0,4 (0,4-0,4)	0,8 (0,8-0,8)	0,2 (0,2-0,2)

В скобках приведен 95% доверительный интервал
СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек

Table 2. Drugs and procedures with potential nephrotoxicity

Таблица 2. Препараты и процедуры, обладающие потенциальной нефротоксичностью

	Лекарственные препараты	Фитопрепараты	Диагностические препараты	Диагностические и лечебные процедуры
Группы	НПВС и анальгетики, антибиотики, противовирусные средства, химиопрепараты, антиконвульсанты, антисекреторные и др.	Травы, содержащие аристолохиевую кислоту; мелисса, корень солодки, корень алтея	Рентгенконтрастные препараты	Операции на органах малого таза и забрюшинного пространства
Отдельные примеры	Метамизол натрия, фенацетин, диазепам, гентамицин, ванкомицин, ранитидин и др.	Употребление трав Aristolochia labiate, Aristolochia lagesinan, Aristolochia littoralis и др.	Высокоосмолярные и низкоосмолярные контрасты в особенности, реже – изосмолярные	Экстирпация матки с придатками с пересечением мочеточника, ретроградная урография (цистоуретеропиелография)
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства				

нове стратегии борьбы с ХБП. В 30-летнем наблюдательном исследовании ARIC было показано, что АГ приводила к более выраженному снижению СКФ в процессе наблюдения за больными, чем в группе нормотоников, более того, чем выше было артериальное давление, тем в большей степени снижалась СКФ [24]. В последние десятилетия стали появляться данные о негативном влиянии не только систолического и диастолического давления на прогноз при ХБП, но и пульсового давления, суточной вариабельности давления [25].

Хроническая болезнь почек и сердечная недостаточность

В последние годы уделяется повышенное внимание течению ХБП у больных с ХСН. С одной стороны, наличие признаков ХБП у больных с ХСН является фактором неблагоприятного прогноза из-за высокого риска сердечно-сосудистой смертности, с другой – развитие ХСН у больных с ХБП также утяжеляет прогноз течения заболевания почек [26,27]. ХСН является одним из распространенных и постоянно растущих в популяции патологических состояний. К 2030 г. в США число больных с ХСН возрастет до 8 млн., в настоящее время каждая девятая смерть обусловлена ХСН [28]. У больных с ХБП риск обнаружения ХСН выше, и составляет 42,9% в сравнении с больными без ХБП (18,5%) [29]. Реализация совместного поражения почек и ХСН реализуется в рамках хронического кардиоренального континуума 2 типа или ренокардиального континуума 4 типа. Сердечная дисфункция сопровождается развитием как гуморальных (гиперсимпатикотония, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция), так и гемодинамических расстройств (снижение сердечного выброса, гипоперфузия почек), что отражается на функционировании почек и течении ХБП. С другой стороны, формирование гипернатриемической гипергидратации, низкая чувствительность

почек к воздействию натрийуретического гормона, дополнительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – механизмы неблагоприятного воздействия ХБП на течение ХСН.

Применение лекарственных средств или иных медицинских технологий и хроническая болезнь почек

Известно, что целый ряд лекарственных препаратов, фитопрепаратов и некоторых медицинских процедур являются нефротоксичными, т.е. несут в себе определенный потенциал повреждения почек и мочевыводящих путей (табл. 2).

По данным компании DSM group, занимающейся исследованиями фармацевтического рынка в РФ, в 2019 г. в десятку самых продаваемых препаратов в РФ по стоимостному объему продаж вошли четыре нестероидных противовоспалительных средства (НПВС): ибупрофен, ацетилсалициловая кислота (АСК), комбинированные препараты с парацетамолом/напроксеном или парацетамолом/АСК, а по количеству проданных упаковок лидировали АСК и комбинированные препараты парацетамола/АСК [30]. Такие уровни потребления НПВС на отечественном рынке лекарственных препаратов сохраняют актуальность мониторинга развития лекарственных нефропатий, в частности, НПВС-индуцированных. Сохраняется высокий объем российского рынка биологически активных добавок (БАД), который в мае 2019 г. составил 26,2 млн упаковок на сумму 5 млрд рублей, что также сохраняет актуальность контроля безопасности применения БАД.

По данным эпидемиологических исследований лекарственных препараты, обладающие нефротоксичностью, применяются у критических больных в 20% случаев, и риск острого повреждения почек (ОПП), обусловленного нефротоксичностью, занимает третье место среди причин развития ОПП [31]. Описаны разные механизмы нефротоксичности, которые характе-

ризируются прямым повреждающим действием на клетки нефрона (аминогликозиды, цисплатин, тенофовир), способностью блокировать регуляторные интраренальные каскады (НПВС), изменять осмолярность крови и первичной мочи (рентгеновские контрасты, декстраны, человеческий иммуноглобулин), вызывать развитие тромботической микроангиопатии (циклоsporин), аутоиммунное повреждение структур нефрона (памидронат, инфликсимаб), кристаллообразование (амоксциллин, метотрексат) и др. Информация о нефротоксичности пополняется как с появлением новых классов лекарственных препаратов, так и новых разделов фармакологии в связи с разработкой подходов к лечению новых болезней. Примером первого является появление биотаргетной терапии в лечении ревматоидного артрита и болезни Бехтерева, примером второго – лечение ВИЧ-инфекции [32].

Депрессия, качество жизни больных с хронической болезнью почек, когнитивная дисфункция

По данным китайского исследования C-STRIDE распространенность депрессивных симптомов у больных с ХБП С3А составляет около 37,8% [33]. В индийском исследовании частота глубокой депрессии при ХБП составила 44,05%, а депрессивных симптомов – 82,14%, существенно возрастая у больных на диализе [34]. Депрессию следует рассматривать не только как психосоматическую патологию, исходящую из ХБП, но и как самостоятельное, независимое от ХБП расстройство, которое в свою очередь повышает риск прогрессирования ХБП и смерти у данной категории больных [35]. Одним из крайних проявлений депрессии является суицид. По данным ряда исследователей у больных на диализе суицидальные идеи возникали в 22% случаев [36].

Пациенты с ХБП обычно ощущают низкий уровень своего физического здоровья. По данным французского исследования стандартизованный по возрасту и полу статус здоровья воспринимается как удовлетворительный или плохой в 27% случаев при умеренной ХБП, более чем в 40% – с прогрессирующей ХБП или получающих диализ, тогда как в общей выборке населения этот показатель составляет около 3% [37].

Низкое качество жизни, ощущаемое пациентами с ХБП, имеет разные причины. Следует выделить общие причины, характерные для ХБП в целом и характерные для ХБП С5 и ассоциированные с применяемыми технологиями заместительной почечной терапии.

К общим причинам следует отнести причины соматогенного характера (анемия, низкий уровень тестостерона, АГ, уремическая интоксикация, никтурия, расстройства сна и т.д.), психогенного характера (страх потери работы, смерти, диализа, переживания по при-

чине применения большого количества лекарственных препаратов и в больших дозах, например, преднизолона, а также в отношении побочных эффектов ряда препаратов, например, цитостатиков). При ХБП С5 возникают причины как соматогенного характера (например, колебания артериального давления в дни диализа и междиализные дни, возникновение симптомов во время процедуры диализа, осложнения длительной иммуносупрессивной терапии при жизни с почечным трансплантатом), так и психогенного характера (привязанность к аппарату, переживания по причине ограничений и диете и образе жизни).

У пациентов с ХБП отмечается повышенный риск деменции, характеризующейся дефицитом исполнительных функций, памяти и внимания [38]. Причем, развитие деменции начинается еще на ранних стадиях ХБП, и риск ее формирования постепенно возрастает по мере прогрессирования ХБП [39]. Встречаемость деменции у больных на гемодиализе составляет 8-37%, на перитонеальном диализе – 4-33%, у больных с почечным трансплантатом – 7-22% [40]. Визуализация мозга у пациентов с ХБП выявила повреждение белого вещества в префронтальной коре и на моделях животных в подкорковой моноаминергической и холинергической системах, сопровождающееся широко распространенным макро- и микрососудистым повреждением. При этом коррекция сердечно-сосудистых факторов риска (применение антигипертензивных, антитромбоцитарных препаратов и статинов) оказывает незначительное влияние на развитие деменции, ассоциированной с ХБП, что позволяет предположить, что накопление уремических нейротоксинов (асимметричный диметиларгинин, фактор роста фибробластов-23 – FGF-23, гиппуровая кислота, индоксил-сульфат, р-крезил сульфат, метилглиоксаль и др.) может быть более важным, чем гемодинамические факторы или липидный обмен в патогенезе деменции при ХБП [40,41].

Врожденные аномалии и наследственные болезни в основе хронической болезни почек

Среди наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний почек, приводящих впоследствии к развитию почечной недостаточности, в первую очередь следует отметить поликистозную болезнь. К частой врожденной патологии относятся рефлюкс-нефропатия, неполные удвоения почек, стриктуры мочеточников, солитарные кисты. Данная патология диагностируется преимущественно в раннем детском возрасте, исключение составляет аутосомно-доминантная форма поликистозной болезни по причине старта роста кист, преимущественно в возрасте старше двадцати лет.

Вопросы лечения хронической болезни почек

Изменение образа жизни является важной составляющей борьбы с развитием и прогрессированием ХБП. В настоящее время показано негативное влияние на риск развития и прогрессирования ХБП курения [42], алкоголя [43], гиподинамии [44]. Определенную профилактическую роль играет диета [45]: в частности, повышенное потребление поваренной соли способствует снижению почечной функции [46]. Напротив, потребление красного мяса или рыбы практически не сказывается на развитии ХБП [47]. Полезным оказывается высокое потребление овощей, бобовых и орехов, которое сокращает риск развития ХБП [47,48]. Противоречивыми выглядят результаты исследований в отношении кофе, чая и сладких напитков, поэтому в настоящее время не представляется возможным с уверенностью говорить об их влиянии на развитие ХБП [49]. Помимо этого, комплексный подход к здоровому питанию с применением DASH-диеты, средиземноморской диеты или диет с высоким индексом здорового питания (HEI-2015) продемонстрировал снижение риска развития ХБП [50]. Важной составляющей проблемы ХБП в разделе питания является развитие у больных с данной патологией синдрома белково-энергетической недостаточности и саркопении. У больных с ОПП синдром белково-энергетической недостаточности развивается в 60-82% наблюдений, с ХБП СЗ-5 – в 11-54%, с почечным трансплантатом – в 28-52% [51]. Его развитие объясняют изменениями, вызванными уремической интоксикацией, приводящими к увеличению расхода энергии, постоянному воспалению, ацидозу и множественным эндокринным расстройствам. Гиперкатаболизм в мышечной и жировой ткани в сочетании с уменьшением потребления пищи, воспалением, потерей питательных веществ, низкой физической активностью способствуют развитию белково-энергетической недостаточности [52]. При этом развитие синдрома белково-энергетической недостаточности, саркопении и кахексии является фактором повышения частоты госпитализации больных с ХБП и смерти. Ярким дополнением к указанному является тот факт, что гипоальбуминемия представляется независимым фактором риска смерти больных на гемодиализе. Помимо диеты в борьбе с белково-энергетической недостаточностью и саркопенией используются дозированные физические нагрузки. По данным эпидемиологических исследований больные с ХБП занимаются физическими упражнениями 9 дней в месяц, а 43,9% больных на диализе отмечают, что они никогда не занимались физическими упражнениями [53]. Таким образом, проблема гиподинамии не чужда пациентам с ХБП, и должна являться точкой активного воздействия в комплексном ведении пациента.

В целом медикаментозная терапия больных с ХБП сводится к применению следующих видов лечения:

- Терапия согласно нозологической принадлежности (например, применение глюкокортикоидов и цитостатиков при некоторых формах хронического гломерулонефрита);
- Антигипертензивная терапия (при наличии артериальной гипертензии);
- Сахароснижающая терапия (при наличии СД);
- Нефропротективная терапия;
- Гиполипидемическая терапия;
- Антигиперурикемическая терапия;
- Терапия анемии;
- Терапия минерально-костных нарушений (антигиперпаратиреоидная, фосфат-связывающая);
- Заместительная почечная терапия.

Из лекарственных препаратов нефропротективными свойствами обладают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II БРА). Оба класса препаратов эффективны при протеинурических формах нефропатий и при сочетании/связи ХБП с СД или АГ [54]. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) также обладают антипротеинурическим действием, но сказывается ли это на замедлении прогрессирования ХБП – в настоящее время неизвестно [55]. Крупных клинических исследований, напрямую изучающих влияние ИАПФ, АРАII или АМР на почечный фиброз, не проводилось, однако данный эффект был установлен косвенным образом (например, нормализация уровня фрагментов коллагена в моче у больных с СД). Более того, в большом количестве экспериментальных исследований на лабораторных животных была доказана профибротическая роль ангиотензина II и альдостерона [56].

Определенные перспективы имеются у антагонистов эндотелиновых рецепторов. В частности, в исследовании SONAR была показана ренопротективная эффективность антагониста рецепторов к эндотелину 1 атрасентана при диабетической нефропатии с высокой протеинурией при условии комбинированного применения с ингибиторами РААС, однако препарат не снижал смертности больных в сравнении с плацебо [57]. В настоящее время проводится исследование ренопротективной эффективности апроцитентана в протоколе INSPIRE-CKD у больных с АГ и ХБП 3-4 стадий.

Одним из наиболее перспективных направлений в нефропротекции в последние годы являются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (ингибиторы НГЛТ-2), к числу которых относятся дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин и др. Поскольку данный класс препаратов является сахароснижающим и используется в лечении СД 2 типа,

первые данные о его нефропротективной эффективности были получены именно в отношении диабетической нефропатии, чему способствовали исследования DECLARE-TIMI-58, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS [58-60]. В последние несколько лет активно изучается его нефропротективная эффективность в отношении диабетической нефропатии при СД 1 типа и недиабетической нефропатии, возможности расширения применения препаратов этой группы при СКФ ниже 45 мл/мин.

Недавно было завершено досрочно исследование DAPA-CKD (2,4 года) в отношении больных с нефропатиями разного генеза, в том числе, недиабетической, с изучением возможности его назначения при СКФ > 25 мл/мин и альбумин-креатининовым индексом > 200 мг/г, где сравнивался эффект дапаглифлозина и плацебо [61]. Отношение рисков (ОР) для комбинированной точки в виде устойчивого снижения СКФ не менее чем на 50% или терминальной ХПН или смерти от почечных причин составило 0,56 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,45-0,68; $p < 0,001$), а относительный риск (ОР) для комбинированной точки смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности составил 0,71 (95% ДИ 0,55-0,92; $p = 0,009$). Это свидетельствовало о способности дапаглифлозина снижать риск по этим двум точкам относительно плацебо на 44% и 29%. Смерть наступила в 4,7% в группе дапаглифлозина и в 6,8% в группе плацебо (ОР 0,69; 95% ДИ 0,53-0,88; $p = 0,004$). Действие дапаглифлозина было схожим у участников с СД 2 типа и без него.

Также проводится исследование применения эмпаглифлозина при недиабетической нефропатии в рамках протокола EMPA-CKD.

В целом нефропротективные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 сводятся к следующим [62,63]:

- Стимуляция механизма обратной связи вследствие гипернатриурии с сужением приводящей артериолы и снижением внутрисердечной гипертензии;
- Сахароснижающий, гипотензивный, кардиопротективный эффекты, снижение веса с формированием более благоприятного системного метаболического и гемодинамического профиля;
- Профилактика эпизодов ОПП;
- Протекция эпителия проксимальных канальцев за счет подавления оксидативного стресса, аутофагии, блокады эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации с замедлением развития тубуло-интерстициального фиброза.

Важно отметить, что нефропротективные свойства ингибиторов НГЛТ-2 реализуются не только в условиях гипергликемии, что, вероятно, откроет возможности их применения при ХБП различного генеза в качестве фактора сдерживания прогрессирования ХБП.

Из других классов сахароснижающих препаратов, имеющих нефропротективные свойства, следует выделить агонисты рецептора глюкагон-подобного пептида 1 типа (аГПП-1). В исследованиях LIDER с лираглутидом и REWIND с дулаглутидом было показано, что они способны снижать риск новых случаев макроальбуминурии у больных с СД 2 типа, при этом не влияя на прогрессирование ХБП (удвоение креатинина, случаи заместительной почечной терапии, стойкое снижение СКФ ниже 45 и 30 мл/мин, соответственно) [64,65]. Целый ряд других исследований также касался нефропротективной эффективности аГПП-1, среди них – AWARD-7, SUSTAIN-6. Положительным влиянием на альбуминурию в исследовании CARMELINA также обладал ингибитор дипептидил пептидазы-4 линаглиптин [64].

Одним из перспективных препаратов, потенциально обладающих нефропротективными свойствами, является селективный нестероидный ингибитор альдостероновых рецепторов финеренон, изучаемый в настоящее время в исследовании FIDELIO-DKD у больных с диабетической нефропатией [65]. Этому протоколу ранее предшествовало непродолжительное 90-дневное исследование, продемонстрировавшее его позитивное влияние на альбуминурию у данной категории больных [66].

Результаты отдельных исследований внушают надежду на возможные новые нефропротективные лекарственные группы препаратов, однако их немногочисленность и узость применения только при определенных видах патологии, а также не всегда понятные механизмы их нефропротективного действия, а также результаты в большей степени экспериментального плана пока не позволяют этим группам получить права на широкое применение в клинической практике. В качестве примера к числу таких можно отнести некоторые антиоксидантные препараты при контраст- или химиопрепарат-индуцированной нефротоксичности [67], при СД 1 типа [68], ряд биотаргетных молекул при синдроме ишемии-реперфузии при ОПП [69,70].

Помимо нефропротективных подходов в ведении больных с ХБП важную роль играет этиотропная и патогенетическая терапия. Применение глюкокортикоидов и иммунодепрессантов при ведении больных с гломерулонефритами, антибиотиков при инфекциях мочевых путей, экулизумаба и свежезамороженной плазмы при атипичном гемолитико-уремическом синдроме и многие другие подходы являются основой ведения больных с ХБП. Несмотря на активную терапию, обычно наблюдается прогрессирование ХБП с развитием С5, требующей заместительной почечной терапии в виде гемодиализа, перитонеального диализа или трансплантации почки. У данной категории больных, помимо

эффективной заместительной терапии, большое значение имеет контроль таких факторов, как минерально-костные нарушения, анемия, гиперурикемия и др.

Заключение

Учитывая высокую значимость выявления и эффективного лечения больных с ХБП, необходимо сконцентрировать усилия на раннем выявлении ХБП, прежде всего, в группах высокого риска ее развития. Необходимо повысить осведомленность населения, создавая и реализуя программы первичной профилактики ХБП, а также больных, мотивируя их на длительное соблюдение рекомендаций врача, в том числе, в рамках реализации немедикаментозной стратегии борьбы с ХБП. Важно использовать весь спектр методов

профилактики и медикаментозной терапии ХБП, включая блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, НГЛТ-2 и ряда других классов.

Необходимо помнить о том, что ценой поздней диагностики ХБП является сокращение продолжительности жизни, в первую очередь, за счет высоких показателей сердечно-сосудистой смертности, инвалидизация и высокостоймостная медикаментозная и заместительная почечная терапия.

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

- Li P.K., Garcia-Garcia G., Lui S.F., et al. for the World Kidney Day Steering Committee. Kidney health for everyone everywhere - from prevention to detection and equitable access to care. *Kidney International*. 2020;97:226-32. DOI:10.1016/j.kint.2019.12.002.
- Foreman K.J., Marquez N., Dolgert A., et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052-90. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
- Gandjour A., Arnsen W., Wehmeyer W., et al. Costs of patients with chronic kidney disease in Germany. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231375. DOI:10.1371/journal.pone.0231375.
- Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. DOI:10.1371/journal.pone.0158765.
- Brück K., Stel V.S., Gambaro G., et al. European CKD Burden Consortium. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2135-47. DOI:10.1681/ASN.2015050542.
- Muir A.N., Charlebois E.D., Balzer L.B., et al. The epidemiology of chronic kidney disease (CKD) in rural East Africa: A population-based study. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229649. DOI:10.1371/journal.pone.0229649.
- Duan J.Y., Duan G.C., Wang C.J., et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in a central Chinese urban population: a cross-sectional survey. *BMC Nephrol*. 2022;21(1):115. DOI:10.1186/s12882-020-01761-5.
- Dudko M.J., Kutenko O.N., Shutov E.V., Vasina N.V. Epidemiology of chronic kidney disease among residents of Moscow. *Clinical Nephrology*. 2019;37:37-41 (In Russ.) [Дудко М.Ю., Котенко О.Н., Шутов Е.В., Васина Н.В. Эпидемиология хронической болезни почек среди жителей города Москвы. *Клиническая Нефрология*. 2019;37:37-41].
- Bikbov M.J., Zainullin R.M., Kazakbaeva G.M., et al. Chronic kidney disease in Russia: the Ural eye and medical study. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):198. DOI:10.1186/s12882-020-01843-4.
- Murphy D., McCulloch C.E., Lin F., et al. Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):473-481. DOI:10.7326/M16-0273.
- USRDS. 2019 Annual Data Report. Electronic publication. [cited by Sep 25, 2020]. Available from: <https://www.usrds.org/annual-data-report/current-adr/>.
- Vaidya S.R., Aeddula N.R. Chronic Renal Failure. [Updated 2020 Jul 16]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan [cited by Sep 25, 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>.
- Kutenko O.N. Chronic kidney disease: problems and solutions. *Moscow Medicine*. 2018;1(22):21-3 (In Russ.) [Котенко О.Н. Хроническая болезнь почек: проблемы и решения. *Московская Медицина*. 2018;1(22):21-3].
- Reichel H., Zee J., Tu C., et al. Chronic kidney disease progression and mortality risk profiles in Germany: results from the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(5):803-10. DOI:10.1093/ndt/gfz260.
- Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
- Xie Y., Bowe B., Mokdad A.H., et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney International*. 2018;94(3):567-81. DOI:10.1016/j.kint.2018.04.011.
- Clinical recommendations: chronic kidney disease. Association of nephrologists of Russia (2019) [cited by Sep 25, 2020]. Available from: http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin_guidelines_CKD_24.11_final-3-3.pdf (In Russ.) [Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации Ассоциация нефрологов России (2019) [цитировано 25.09.2020]. Доступно на: http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin_guidelines_CKD_24.11_final-3-3.pdf].
- Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., et al. Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: what has changed over the past decade? *Ter Arkhiv*. 2019;10:4-13 (In Russ.) [Шестякова М.В., Видулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический Архив*. 2019;10:4-13]. DOI:10.26442/00403660.2019.10.000364.
- Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease Surveillance System [cited by Sep 25, 2020]. Available from: <https://nccd.cdc.gov/ckd/detail.aspx?QNum=Q89&Strat=CKD+Stage%2c+Diabetes>.
- Amod A., Buse J.B., McGuire D.K., et al. Glomerular Filtration Rate and Associated Risks of Cardiovascular Events, Mortality, and Severe Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes: Secondary Analysis (DEVOTE 11). *Diabetes Ther*. 2020;11(1):53-70. DOI:10.1007/s13300-019-00715-x.
- Horowitz B., Miskulin D., Zager P. Epidemiology of hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015 Mar; 22(2):88-95. DOI:10.1053/j.ackd.2014.09.004.
- Gu X., Fang X., Ji X., et al. Kidney dysfunction is associated with risk of cardiovascular events in middle-aged and elderly population with hypertension: A 5-year community-based cohort study in China. *Clin Nephrol*. 2020;93(3):130-9. DOI:10.5414/CN109712.
- Cha R.H., Lee J.P., et al. The influence of blood pressure patterns on renal outcomes in patients with chronic kidney disease: The long-term follow up result of the APRODITE-2 study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(8):e19209. DOI:10.1097/MD.00000000000019209.
- Yu Z., Rebholz C.M., Wong E., et al. Association Between Hypertension and Kidney Function Decline: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(3):310-9. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.02.015.
- Mallamaci F., Pisano A., Tripepi G. Physical activity in chronic kidney disease and the EXerCise Introduction To Enhance trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(Suppl 2):18-22. DOI:10.1093/ndt/gfz012.
- Saeed F., Arragain S., Schold J.D., et al. What are the Risk Factors for One-Year Mortality in Older Patients with Chronic Kidney Disease? An Analysis of the Cleveland Clinic CKD Registry. *Nephron*. 2019;141(2):98-104. DOI:10.1159/000494298.
- Hu L., Xiong Q., Chen Z., et al. Factors Associated with a Large Decline in Renal Function or Progression to Renal Insufficiency in Hospitalized Atrial Fibrillation Patients with Early-Stage CKD. *Int Heart J*. 2020;61(2):239-48. DOI:10.1536/ihj.19-205.
- House A.A. Management of Heart Failure in Advancing CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(2):284-95. DOI:10.1053/j.ajkd.2017.12.006.
- USRDS 2020 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [cited by Sep 25, 2020]. Available from: <https://adr.usrds.org/2020>.
- Russian pharmaceutical market. May 2019, DSMgroup. [cited by Sep 25, 2020]. Available from: https://gmpnews.ru/wp-content/uploads/2019/07/1_may_2019_pharmacy_analysis.pdf (In Russ.) [Фармацевтический рынок России. Май 2019, DSMgroup. [цитировано 25.09.2020]. Доступно на: https://gmpnews.ru/wp-content/uploads/2019/07/1_may_2019_pharmacy_analysis.pdf].
- Sales G.T.M., Foresto R.D. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66Suppl 1(Suppl 1):82-90. DOI:10.1590/1806-9282.66.S1.82.
- Wearne N., Davidson B., Blockman M., et al. HIV, drugs and the kidney. *DrugsContext*. 2020;9:2019-11-1. DOI:10.7573/dic.2019-11-1.
- Pu L., Zou Y., Wu S.K., et al. Prevalence and associated factors of depressive symptoms among chronic kidney disease patients in China: Results from the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE). *J Psychosom Res*. 2020;128:109869. DOI:10.1016/j.jpsychores.2019.109869.
- Gupta S., Patil N.M., Karishetti M., Tekkalaki B.V. Prevalence and clinical correlates of depression in chronic kidney disease patients in a tertiary care hospital. *Indian J Psychiatry*. 2018;60(4):485-8. DOI:10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_272_18.

35. Kop W.J., Seliger S.L., Fink J.C., et al. Longitudinal association of depressive symptoms with rapid kidney function decline and adverse clinical renal disease outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):834-44. DOI:10.2215/CJN.03840510.
36. Liu C.H., Yeh M.K., Weng S.C., et al. Suicide and chronic kidney disease: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(9):1524-9. DOI:10.1093/ndt/gfw244.
37. Legrand K., Speyer E., Stengel B., et al. Perceived Health and Quality of Life in Patients With CKD, Including Those With Kidney Failure: Findings From National Surveys in France. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(6):868-878. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.08.026.
38. Lipnicki D.M., Crawford J., Kochan N.A., et al. Risk factors for mild cognitive impairment, dementia and mortality: the Sydney Memory and Ageing Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18:388-95. DOI:10.1016/j.jamda.2016.10.014.
39. Brodski J., Rossell S.L., Castle D.J., Tan E.J. A systematic review of cognitive impairments associated with kidney failure in adults before natural age-related changes. *J Int Neuropsychol Soc*. 2019;25(1):101-14. DOI:10.1017/S1355617718000917.
40. Viggiano D., Wagner C.A., Martino G., et al. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2020;10.1038/s41581(020):266-9. DOI:10.1038/s41581-020-0266-9.
41. Mazumder M.K., Paul R., Bhattacharya P., Borah A. Neurological sequel of chronic kidney disease: from diminished Acetylcholinesterase activity to mitochondrial dysfunctions, oxidative stress and inflammation in mice brain. *Sci Rep*. 2019;9:3097. DOI:10.1038/s41598-018-37935-3.
42. Xia J., Wang L., Ma Z., et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):475-87. DOI:10.1093/ndt/gfw452.
43. White S.L., Polkinghorne K.R., Cass A., et al. Alcohol consumption and 5-year onset of chronic kidney disease: the AusDiab study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(8):2464-72. DOI:10.1093/ndt/gfp114.
44. Zelle D.M., Klaassen G., van Adrichem E., et al. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 13(3):152-68. DOI:10.1038/nrneph.2016.187.
45. Aijarapu A.S., Hinkle S.N., Li M., et al. Dietary Patterns and Renal Health Outcomes in the General Population: A Review Focusing on Prospective Studies. *Nutrients*. 2019;11(8):1877. DOI:10.3390/nu11081877.
46. Malta D., Petersen K.S., Johnson C., et al. High sodium intake increases blood pressure and risk of kidney disease. From the Science of Salt: A regularly updated systematic review of salt and health outcomes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(12):1654-65. DOI:10.1111/jch.13408.
47. Haring B., Selvin E., Liang M., et al. Dietary Protein Sources and Risk for Incident Chronic Kidney Disease: Results From the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Ren Nutr*. 2017;27(4):233-42. DOI:10.1053/j.jrn.2016.11.004.
48. Jhee J.H., Kee Y.K., Park J.T., et al. Diet Rich in Vegetables and Fruit and Incident CKD: A Community-Based Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(4):491-500. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.02.023.
49. van Westing A.C., Küpers L.K., Geleijnse J.M. Diet and Kidney Function: a Literature Review. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(2):14. DOI:10.1007/s11906-020-1020-1.
50. Asghari G., Yuzbashian E., Mirmiran P., Azizi F. The association between Dietary Approaches to Stop Hypertension and incidence of chronic kidney disease in adults: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(suppl_2):224-30. DOI:10.1093/ndt/gfw273.
51. Carrero J.J., Thomas F., Nagy K., et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr*. 2018;28(6):380-92. DOI:10.1053/j.jrn.2018.08.006.
52. Hanna R.M., Ghobry L., Wassef O., Ret al. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*. 2020;49(1-2):202-11. DOI:10.1159/000504240.
53. Mallamaci F., Tripepi G., D'Arrigo G., et al. Blood Pressure Variability, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in CKD Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(2):233-40. DOI:10.2215/CJN.04030318.
54. Sanz A.B., Ramos A.M., Soler M.J., et al. Advances in understanding the role of angiotensin-regulated proteins in kidney diseases. *Expert Rev. Proteomics*. 2018;16:77-92. DOI:10.1080/14789450.2018.1545577.
55. Perez-Gomez M., Sanchez-Niño M.D., Sanz A.B., et al. Horizon 2020 in diabetic kidney disease: the clinical trial pipeline for add-on therapies on top of renin angiotensin system blockade. *J. Clin. Med*. 2015;4:1325-47. DOI:10.3390/jcm4061325.
56. van Westing A.C., Küpers L.K., Geleijnse J.M. Diet and Kidney Function: a Literature Review. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(2):14. DOI:10.1007/s11906-020-1020-1.
57. Heerspink H.J.L., Parving H.H., Andress D.L., et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1937-47. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30772-X.
58. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57. DOI:10.1056/NEJMoa1812389.
59. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34. DOI:10.1056/NEJMoa1515920.
60. Neal B., Perkovic V., Mahafey K.W., et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57. DOI:10.1056/NEJMoa1611925.
61. Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Chertow G.M., et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(2):274-82. DOI:10.1093/ndt/gfz290.
62. Nespoli J., Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(2):190-8. DOI:10.1097/MNH.0000000000000584.
63. Mulder S., Heerspink H.J.L., Darshi M., et al. Effects of dapagliflozin on urinary metabolites in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:2422-28. DOI:10.1111/dom.13823.
64. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:131-8. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31150-X.
65. Mann J.F.E., Ørsted D.D., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:839-48. DOI:10.1056/NEJMoa1616011.
66. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E., et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(1):69-79. DOI:10.1001/jama.2018.18269.
67. Bakris G.L., Agarwal R., Anker S.D., et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol*. 2019;50(5):333-44. DOI:10.1159/000503713.
68. Bakris G.L., Agarwal R., Chan J.C., et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(9):884-94. DOI:10.1001/jama.2015.10081.
69. Liu Y.H., Li K., Tian H.Q. Renoprotective Effects of a New Free Radical Scavenger, XH-003, against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:9820168. DOI:10.1155/2020/9820168.
70. Reutens A.T., Jandeleit-Dahm K., Thomas M., et al. A physician-initiated double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 study evaluating the efficacy and safety of inhibition of NADPH oxidase with the first-in-class Nox-1/4 inhibitor, GKT137831, in adults with type 1 diabetes and persistently elevated urinary albumin excretion: Protocol and statistical considerations. *Contemp Clin Trials*. 2020;90:105892. DOI:10.1016/j.cct.2019.105892.
71. Li J., Liu H., Takagi S., et al. Renal protective effects of empagliflozin via inhibition of EMT and aberrant glycolysis in proximal tubules. *JCI Insight*. 2020;5(6):e129034. DOI:10.1172/jci.insight.129034.
72. Cao D.M., Guan Q.X., Liu Y.L., Wang S.M. Effect of ginsenosides on serum metabolomic profiles in cerebral ischemia-reperfusion rats based on ¹H-NMR. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2020;45(5):1142-1148. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20190619.505.

About the Author:

Mikhail M. Batiushin – MD, PhD, Professor, Chair of internal diseases №2, Rostov State Medical University; Head of the Nephrology Department, Clinic of Rostov State Medical University

Сведения об Авторе:

Батишин Михаил Михайлович – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней №2, РостГМУ; зав. нефрологическим отделением, клиника РостГМУ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Региональные особенности госпитализаций и обращений за амбулаторной медицинской помощью при артериальной гипертензии с позиции концепции ВОЗ по заболеваниям, которые должны контролироваться на уровне оказания амбулаторной помощи

Анна Васильевна Концевая*, Юрий Валерьевич Долудин,
Михаил Борисович Худяков, Оксана Михайловна Драпкина

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

Цель. Анализ показателей госпитализации и амбулаторных обращений при артериальной гипертензии (АГ) по федеральным округам и регионам Российской Федерации (РФ) с позиции концепции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по заболеваниям, лечение которого осуществимо на амбулаторном этапе.

Материал и методы. В анализе использовались данные годовых форм федерального статистического наблюдения (12 и 14), содержащих сведения о числе госпитализаций при АГ по федеральным округам и отдельным регионам за 2017 г. В анализ АГ включали болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, МКБ10: I10-I13.

Результаты. Проведен анализ данных форм федерального статистического наблюдения (12 и 14) округов и субъектов РФ. Выявлены регионы с повышенными уровнями госпитализации и повышенным коэффициентом отношения числа случаев госпитализаций к числу случаев обращений в учреждения первичной медико-санитарной помощи (ПМСП). Наблюдалась высокая вариабельность коэффициента отношения как среди всех субъектов РФ, так и округов. Значения коэффициента отношения варьировали от 0,0131 в Нижегородской области до 0,0234 в Чеченской Республике. Средние значения коэффициента отношения по округу варьировались от 0,032 в Приволжском федеральном округе до 0,119 в Северо-Кавказском федеральном округе. В Северо-Кавказском и Дальневосточном федеральном округе значение коэффициента отношения было существенно выше, чем в остальных округах.

Закключение. Учет заболеваний, лечение которых осуществимо на амбулаторном этапе, может стать одним из инструментов оценки качества оказания медицинской помощи в учреждениях ПМСП. Однако прежде, чем включить этот показатель в качестве критерия оценки качества предоставления медицинских услуг, требуется более глубокое понимание причин, влияющих на его изменение.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; качество оказания медицинских услуг; заболевания, лечение которых осуществимо на амбулаторном этапе; хронические неинфекционные заболевания.

Для цитирования: Концевая А.В., Долудин Ю.В., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Региональные особенности госпитализаций и обращений за амбулаторной медицинской помощью при артериальной гипертензии с позиции концепции ВОЗ по заболеваниям, которые должны контролироваться на уровне оказания амбулаторной помощи. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):948-957. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-07.

Regional Characteristics of Hospital Admissions and Outpatients Visits with Arterial Hypertension from the Point of the WHO Concept of Ambulatory Care Sensitive Conditions

Anna V. Kontsevaya*, Yuri V. Doludin, Mihail B. Khudyakov, Oxana M. Drapkina
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To analyze hospital admission and ambulatory care of the patients with arterial hypertension (AH) in federal districts and regions from the perspective of the WHO concept of diseases, which can be treated in ambulatory settings (ambulatory care sensitive conditions, ACSC).

Material and methods. For analysis we used data from annual forms of federal statistical monitoring (12 and 14), which includes data on hospital admissions with hypertension in federal districts and separate regions in 2017. Hypertension included diseases characterized by raised blood pressure, ICD10: I10-I13.

Results. We performed the analysis of 12 and 14 forms per districts and regions of the Russian Federation. Regions with increased hospitalization rates and an increased ratio of the hospitalizations to number to outpatients visits were identified. High variability of these indicators was observed both among both between regions and federal districts. The values of the ratio indicator vary from 0.0131 in the Nizhny Novgorod Region to 0.0234 in the Chechen Republic. The average value of the ratio in the federal district varies from 0.032 in the Volga Federal District to 0.119 in the North Caucasus Federal District. In the North Caucasus and Far East Federal District the value of the indicator is significantly higher than in other districts.

Conclusion. Assessing diseases which can be treated in ambulatory setting can be one of the tools for evaluating the quality of medical care in primary care facilities. However, before including ACSC as an indicator of the quality of health care delivery, a deeper understanding of the reasons that can impact its rates is required.

Keywords: arterial hypertension, quality of medical services, ambulatory care sensitive conditions, chronic noncommunicable diseases.

For citation: Kontsevaya A.V., Doludin Y.V., Khudyakov M.B., Drapkina O.M. Regional Characteristics of Hospital Admissions and Outpatients Visits with Arterial Hypertension from the Point of the WHO Concept of Ambulatory Care Sensitive Conditions. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):948-957. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-07.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): AKontsevaya@gnicpm.ru

Received/Поступила: 10.06.2020

Accepted/Принята в печать: 17.08.2020

Введение

На сегодняшний день хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) являются основной проблемой здравоохранения [1,2] с тенденцией к дальнейшему росту распространенности среди населения [3]. Увеличение числа людей, страдающих хроническими заболеваниями, неизбежно влечет за собой увеличение расходов на их лечение [4]. В Российской Федерации ХНИЗ являются основной проблемой здравоохранения в связи с высокой распространенностью и ранней смертностью, особенно, мужчин, прежде всего, от сердечно-сосудистых заболеваний [5-7]. Показатели смертности среди мужчин превышают показатели других стран с аналогичным валовым внутренним продуктом на душу населения, т.е. сходным уровнем экономического развития [8].

Развитие медицины и системы здравоохранения позволило разработать эффективные методы борьбы с заболеваниями, в частности, с ХНИЗ. В настоящий момент было проведено несколько исследований, по результатам которых были выявлены болезни, для которых своевременная и эффективная первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) может существенно снизить риск возникновения острых состояний и, как следствие, госпитализаций [9,10]. Этот тип заболеваний получил общее название заболеваний, лечение которых осуществимо на амбулаторном уровне (ambulatory care sensitive conditions; ACSC). К ним относятся как ряд ХНИЗ, так и некоторые инфекционные заболевания.

Перечень заболеваний, определенных как чувствительные к амбулаторной помощи, описан в литературе. В обзоре M. Bardsley с соавт. [10] определен единый список ACSC состояний, которые можно рассматривать как чувствительные к амбулаторному лечению, и концепцию ACSC активно поддержала Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) [11].

Проведен ряд исследований по изучению госпитализаций и амбулаторных обращений при ACSC, и ассоциации этих показателей с качеством оказания медицинской помощи в учреждениях ПМСП [12-14]. Поскольку ряд ХНИЗ можно эффективно лечить в амбулаторных условиях, то высокий уровень госпитализаций при таких ХНИЗ говорит о неоптимальной работе в предоставлении медицинских услуг, своевременно

и эффективно диагностировать, лечить и/или управлять этими состояниями и предотвращать развитие осложнений в условиях амбулаторного лечения. Поэтому определена обратная корреляция показателей госпитализаций при ACSC с эффективностью работы ПМСП [15]; исследования показали, что госпитализации при определенных ХНИЗ коррелируют с такими показателями эффективности работы ПМСП, как доступность, качество, координация и эффективность [16-19].

Несмотря на снижение числа госпитализаций по отдельным ХНИЗ, в европейском регионе сохраняются ощутимые различия в относительных показателях госпитализации для ACSC в целом, что свидетельствует о том, что количество госпитализаций ACSC можно уменьшить [11]. ВОЗ проведены детальные исследования ACSC в отдельных странах: в Германии [20] более 5 млн из 18,6 зарегистрированных госпитализаций в 2012 г. были связаны с ACSC. Эксперты определили, что около 20% таких госпитализаций можно было предотвратить. Согласно исследованию в Казахстане, по меньшей мере, 61% госпитализаций по причине гриппа, 44% госпитализаций по причине заболевания почек и мочевыводящих путей, 75% госпитализаций по причине артериальной гипертензии (АГ) и 42% госпитализаций в связи со стенокардией можно было бы избежать с помощью эффективной работы ПМСП [21]. Анализ данных в Латвии показал, что по меньшей мере 57% госпитализаций по поводу туберкулеза, 47% в связи с почечными/мочевыми инфекциями и 39% госпитализаций из-за осложнений диабета можно было бы избежать путем усиления лечения на уровне учреждений ПМСП [22]. В Португалии медицинские эксперты оценили, что в среднем 57% госпитализаций по причине сердечной недостаточности, 61% госпитализаций по причине хронической обструктивной болезни легких и 66% госпитализаций больных с гипертонической болезнью можно было предотвратить с помощью своевременного лечения на уровне учреждений ПМСП [23]. Анализ данных в Республике Молдова показал, что по меньшей мере в 60% случаев АГ и 40% случаев госпитализации при сахарном диабете можно было бы избежать путем лечения в ПМСП [24].

АГ является одной из значимых ХНИЗ из перечня ACSC в связи с высокой распространенностью, частым

бессимптомным и малосимптомным течением и, как следствие, низкой приверженностью к лечению пациентов, высоким риском развития угрожающих жизни и инвалидизирующих осложнений. В настоящее время существуют четкие рекомендации и широкий спектр препаратов для лечения данного заболевания [25].

В Российской Федерации отмечается высокая распространенность АГ и низкий контроль данного заболевания, продемонстрированный на популяционном уровне [26,27]. Одной из причин этого может быть недостаточность контроля АГ на уровне ПМСП.

Цель работы: изучить показатели госпитализаций и амбулаторных обращений при АГ по федеральным округам и регионам с позиции концепции заболевания, лечение которого осуществимо на амбулаторном этапе.

Материал и методы

Для анализа госпитализаций и амбулаторных обращений при АГ использованы форма 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за 2017 г., содержащая сведения о числе случаев АГ, зарегистрированных у пациентов и форма 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях», содержащая сведения о числе госпитализаций при АГ по федеральным округам и отдельным регионам. В анализ АГ включали болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, с кодом по МКБ 10: I10-I13.

Для расчета относительных показателей использовали данные Росстата о численности населения в регионах и федеральных округах РФ за 2017 г. (данные на 31 июля 2017 г.) [28].

Определяли количество случаев обращения в учреждения ПМСП и количество случаев госпитализации на 1000 населения. Расчет производился по формулам:

$$\frac{\text{Число случаев обращения в учреждения ПМСП в регионе (форма 12 строка 103)}}{\text{Население региона}} \times 1000$$

и

$$\frac{\text{Число случаев госпитализации региона (форма 14 строка 103)}}{\text{Население региона}} \times 1000$$

Расчет коэффициента отношения случаев госпитализаций к случаям обращения в амбулаторные учреждения для каждого региона проводился согласно формуле:

$$\text{Коэффициент отношения} = \frac{\text{строка 103 форма 14 (МКБ10I10-I13)}}{\text{строка 103 форма 12 (МКБ10I10-I13)}} \times 100$$

При анализе было проведено ранжирование регионов по коэффициенту отношения, приняв допущение, что данный показатель для регионов из первой

квартили является достижимым и желательным для других регионов округа. Регионы из четвертой квартили имеют высокий коэффициент, а потому можно считать, что большое число случаев госпитализаций по поводу АГ потенциально предотвратимы.

Для оценки коэффициента отношения числа случаев госпитализации к числу случаев обращения в учреждения ПМСП относительно всего населения РФ использовали средние значения для регионов и сравнивали его со средним значением по России. Среднее значение коэффициента по РФ вычисляли путем деления общего количества случаев госпитализации на общее количество случаев обращения в учреждения ПМСП по причине болезни, характеризующейся повышенным кровяным давлением (МКБ10: I10-I13).

Для статистического анализа данных, графического анализа статистических данных и построения карт использовался пакет программ MS Excel 2013. Данные представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD).

Результаты

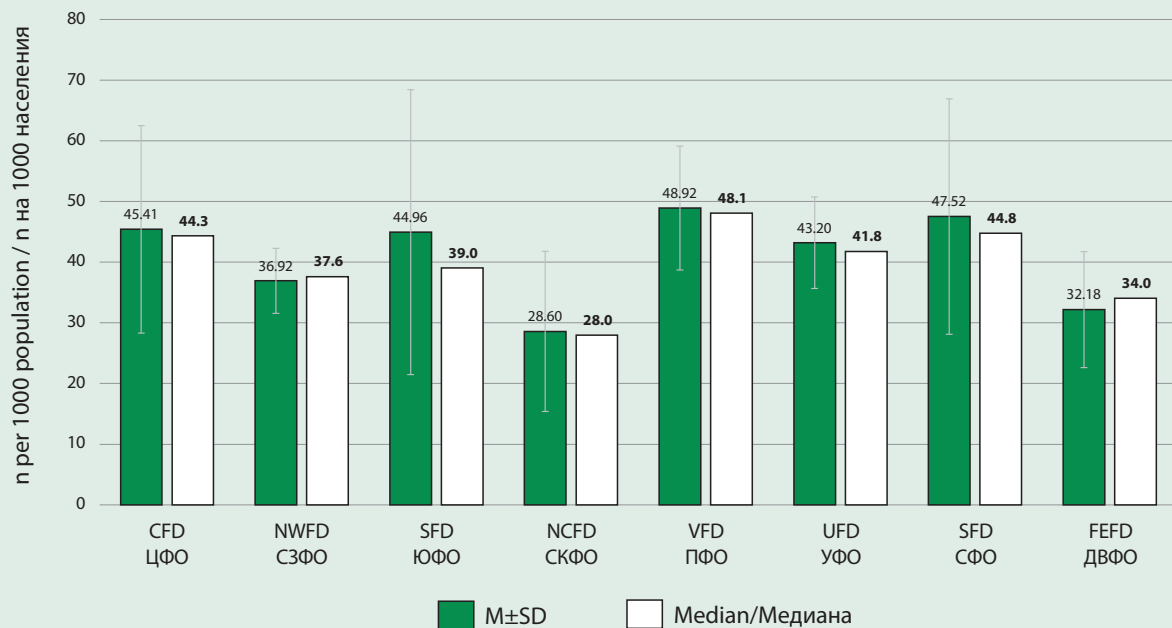
На рис. 1 представлено количество обращений в учреждения ПМСП на 1000 населения по федеральным округам РФ.

Наиболее высокий показатель количества обращений на 1000 населения зарегистрирован в Приволжском федеральном округе (ПФО), наиболее низкий – в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО). Достаточно высокие показатели количества обращений в учреждения ПМСП в связи с АГ также отмечены в Центральном федеральном округе (ЦФО) и Сибирском федеральном округе (СФО), а относительно низкие – в Дальневосточном федеральном округе (ДВФО) и Северо-Западном федеральном округе (СЗФО).

Наиболее высокий показатель госпитализаций выявлен в СКФО, а наиболее низкий – в СЗФО (рис. 2). Также достаточно высокий показатель госпитализаций в связи с АГ выявлен в ДВФО и Уральском федеральном округе (УФО), а относительно низкие – в СФО и ПФО.

В табл. 1 приведены значения коэффициентов отношения числа случаев госпитализаций к числу обращений в учреждения ПМСП при АГ по восьми округам РФ.

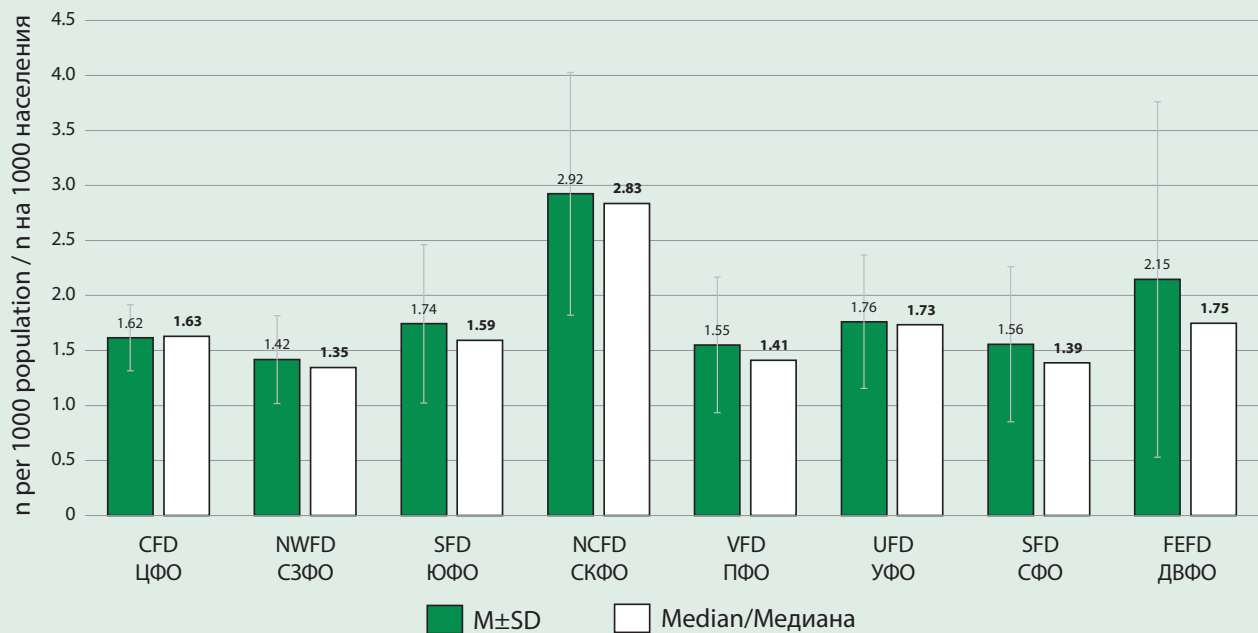
Среди всего взрослого населения коэффициент отношения госпитализаций к амбулаторным обращениям самым большим оказался в СКФО, также выше среднего этот показатель оказался в ДВФО. В остальных федеральных округах значение коэффициента находилось в диапазоне 0,05-0,06. У лиц старше трудоспособного возраста значение коэффициента



CFD – Central Federal District, NWFD – Northwestern Federal District, SFD – Southern Federal District, NCD – North Caucasian Federal District, VFD – Volga Federal District, UFD – Ural Federal District, SFD – Siberian Federal District, FEFD – Far Eastern Federal District
ПМСП – первичная медико-санитарная помощь, АГ – артериальная гипертензия, РФ – Российская Федерация, ЦФО – Центральный федеральный округ, СЗФО – Северо-Западный федеральный округ, ЮФО – Южный федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ, ПФО – Приволжский федеральный округ, УФО – Уральский федеральный округ, СФО – Сибирский федеральный округ, ДВФО – Дальневосточный федеральный округ

Figure 1. The number of visits to outpatient facilities with a diagnosis of "Arterial Hypertension" (ICD10: I10-I13), in 2017 in the federal districts of the Russian Federation (per 1000 population)

Рисунок 1. Количество обращений в учреждения ПМСП с диагнозом АГ (код МКБ10: I10-I13), в 2017 г. в федеральных округах РФ (на 1000 населения)



CFD – Central Federal District, NWFD – Northwestern Federal District, SFD – Southern Federal District, NCD – North Caucasian Federal District, VFD – Volga Federal District, UFD – Ural Federal District, SFD – Siberian Federal District, FEFD – Far Eastern Federal District
ПМСП – первичная медико-санитарная помощь, АГ – артериальная гипертензия, РФ – Российская Федерация, ЦФО – Центральный федеральный округ, СЗФО – Северо-Западный федеральный округ, ЮФО – Южный федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ, ПФО – Приволжский федеральный округ, УФО – Уральский федеральный округ, СФО – Сибирский федеральный округ, ДВФО – Дальневосточный федеральный округ

Figure 2. The number of hospitalizations diagnosed with "Arterial Hypertension" (ICD10: I10-I13) in 2017 in the federal districts of the Russian Federation (per 1000 population)

Рисунок 2. Количество случаев госпитализации с диагнозом АГ (код МКБ10: I10-I13) в 2017 г. в федеральных округах РФ (на 1000 населения)

Table 1. Coefficients of the ratio of the number of hospitalizations to the number of visits to outpatient facilities with a diagnosis "Arterial Hypertension" in the federal districts of the Russian Federation in 2017

Таблица 1. Коэффициенты отношения числа случаев госпитализаций к числу обращений в учреждения ПМСП с диагнозом АГ в федеральных округах РФ в 2017 г.

Параметр	Округ Российской Федерации							
	ЦФО	СЗФО	ЮФО	СКФО	ПФО	УФО	СФО	ДВФО
Число субъектов, п	18	11	8	7	14	6	10	11
Взрослое население								
Коэффициент отношения	0,06±0,02	0,05±0,01	0,07±0,07	0,16±0,11	0,05±0,018	0,057±0,018	0,053±0,032	0,086±0,053
Взрослые старше трудоспособного возраста								
Коэффициент отношения	0,069±0,028	0,053±0,016	0,101±0,104	0,204±0,185	0,055±0,028	0,069±0,02	0,068±0,049	0,098±0,062
Трудоспособное население								
Коэффициент отношения	0,04±0,015	0,039±0,012	0,051±0,04	0,119±0,063	0,032±0,01	0,042±0,017	0,038±0,025	0,068±0,043
Данные представлены в виде M±SD								
ЦФО – Центральный федеральный округ, СЗФО – Северо-Западный федеральный округ, ЮФО – Южный федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ, ПФО – Приволжский федеральный округ, УФО – Уральский федеральный округ, СФО – Сибирский федеральный округ, ДВФО – Дальневосточный федеральный округ								

оказалось выше в 1,5-2 раза по сравнению с пациентами трудоспособного возраста этого же федерального округа за счет большей относительной частоты госпитализаций.

Данные по числу зарегистрированных обращений и числу госпитализаций при АГ на 1000 населения в различных регионах РФ представлены в графическом варианте. Уровни обращений в учреждения ПМСП на 1000 населения в регионах РФ представлены на рис. 3. Этот показатель относительно высок в западных и южных округах РФ, и ниже – в центральных, восточных и северо-кавказских регионах РФ. Регионы с наиболее низкими показателями (на 1000 населения): Чеченская Республика (10,67), Еврейская АО (15,96), Кабардино-Балкарская Республика (18,64), Астраханская область (19,9) и Республика Дагестан (20,23). Наиболее высокий показатель наблюдался в таких регионах, как Воронежская область (91,4), Алтайский край (82,96), Республика Калмыкия (80,27), Республика Крым (76,9) и Саратовская область (74,69). Средние показатели – в Смоленской (38,33) и Челябинской (39,9) областях, Краснодарском крае (39,93), Ненецком АО (40,59) и Республике Бурятия (40,8).

На рис. 4 отображено количество случаев госпитализаций (на 1000 человек) по причине АГ в 2017 г. Количество случаев госпитализаций по поводу АГ было выше в северо-восточных и юго-западных регионах РФ, в то время как в центральных и северо-западных регионах этот показатель относительно невысок. Наиболее высокий показатель выявлен в таких регионах, как Чукотский АО (6,48), Ингушетия (4,56), Карачаево-Черкесская Республика (3,73), Дагестан (3,49) и Саратовская область (3,3). Регионы с наиболее низкими показателями количества госпитализаций по

поводу АГ на 1000 населения: Нижегородская область (0,7), Севастополь (0,73), Свердловская область (0,79), Кемеровская (0,87) и Иркутская (20,5) области. Средние показатели отмечены в регионах: Челябинская область (1,54), Тульская область (1,55), Чувашская Республика (1,56), Курганская область (1,58) и в Республике Калмыкия (1,59).

На рис. 5 отображено отношение количества случаев госпитализаций к количеству случаев обращений в учреждения ПМСП в регионах РФ. Наиболее высокие значения наблюдались в восточных и северо-кавказских регионах, а также в некоторых юго-западных регионах РФ. Низкие значения данного показателя отмечены в западных, северо-западных и центральных регионах России. Среди регионов с наиболее низким коэффициентом – Нижегородская область (1,31), Республика Крым (1,69), Кемеровская область (1,92), Республика Калмыкия (1,98) и Воронежская область (2,02). Наиболее высокий показатель наблюдался в Чеченской Республике (23,27), Республике Дагестан (17,26), Магаданской области (15,12), Чукотском АО (13,9) и Республике Адыгея (13,86). Средние показатели отмечены в Тюменской (3,74), Калужской (3,83) и Челябинской (3,86) областях, Краснодарском крае (4) и Ростовской области (4,03).

Также проведен анализ региональной вариативности коэффициента отношения числа случаев госпитализаций к числу случаев обращения в учреждения ПМСП в пределах округов РФ. В ЦФО показатель госпитализаций на 1000 населения варьировал от 1,06 во Владимирской области до 2,15 в Орловской области, а коэффициент отношения – от 0,02 в Воронежской области до 0,071 в Ярославской области. При этом в 7 из 18 регионов (39%) (Курская, Московская, Орловская, Смоленская, Тверская, Ярославская область

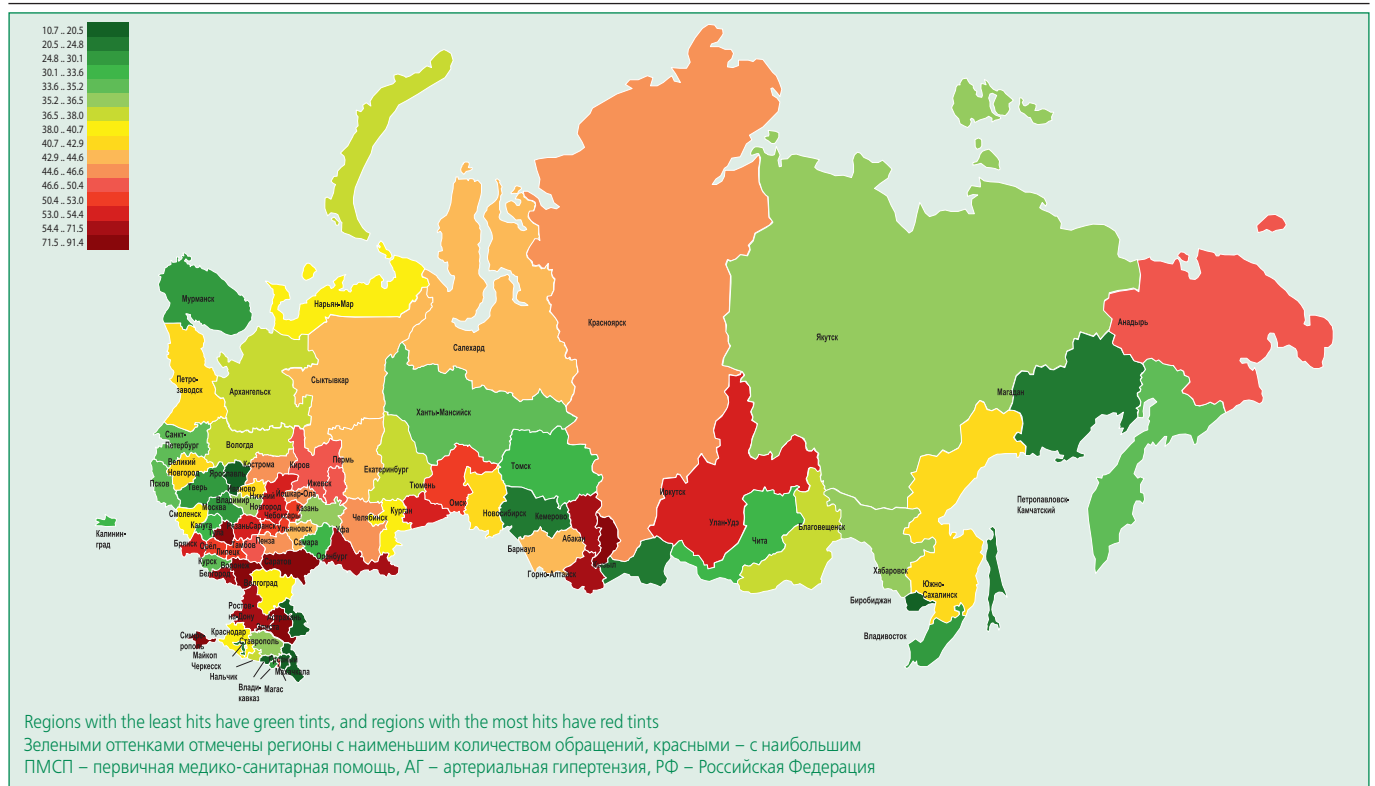


Figure 3. The number of cases of visits to outpatient institutions with a diagnosis of "Arterial Hypertension" (ICD10: I10-I13) in the regions of the Russian Federation in 2017 (per 1000 population)

Рисунок 3. Количество случаев обращений в учреждения ПМСП с диагнозом АГ (МКБ10: I10-I13) в регионах РФ в 2017 г. (на 1000 населения)

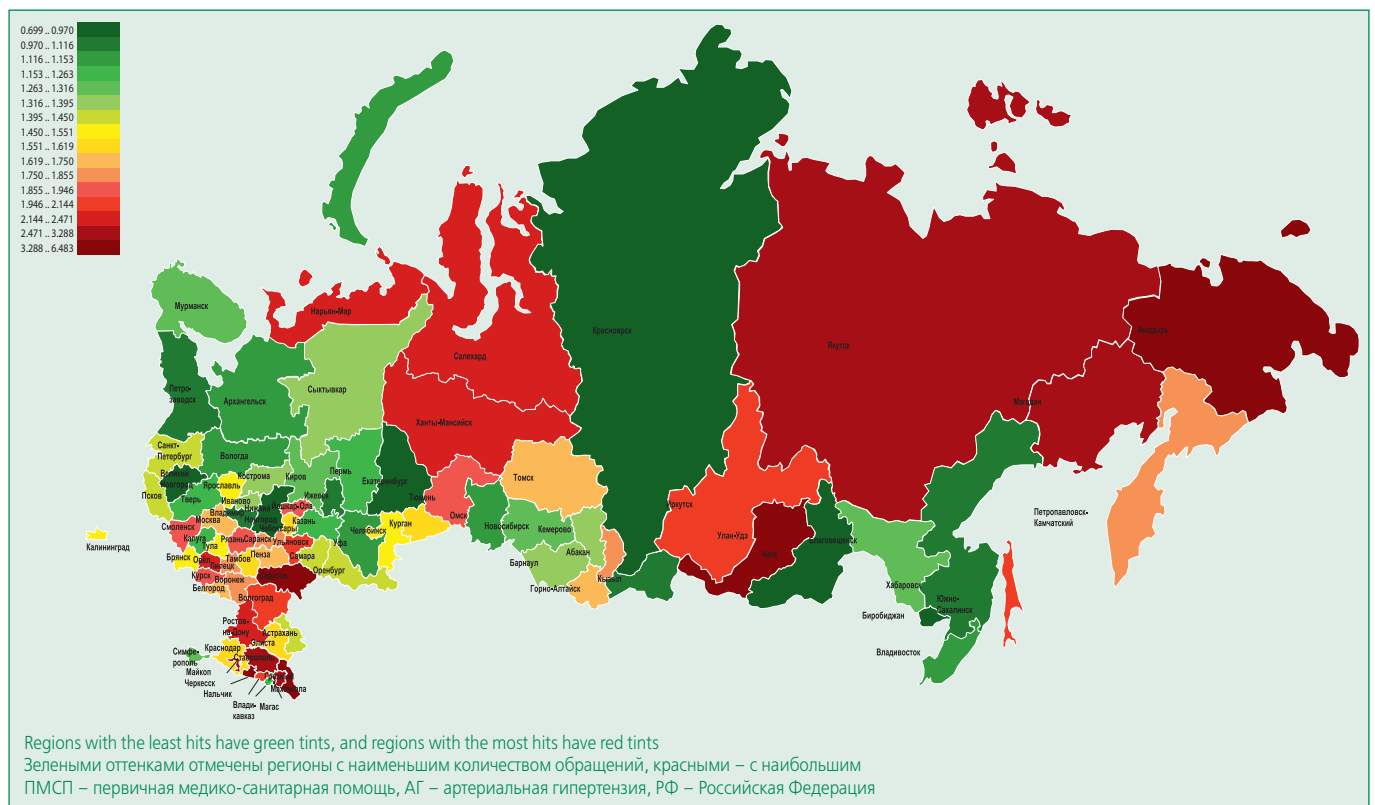


Figure 4. The number of hospitalizations diagnosed with "Arterial Hypertension" (ICD10: I10-I13) in the regions of the Russian Federation in 2017 (per 1000 population)

Рисунок 4. Количество случаев госпитализаций с диагнозом АГ (МКБ10: I10-I13) в регионах РФ в 2017 г. (на 1000 населения)

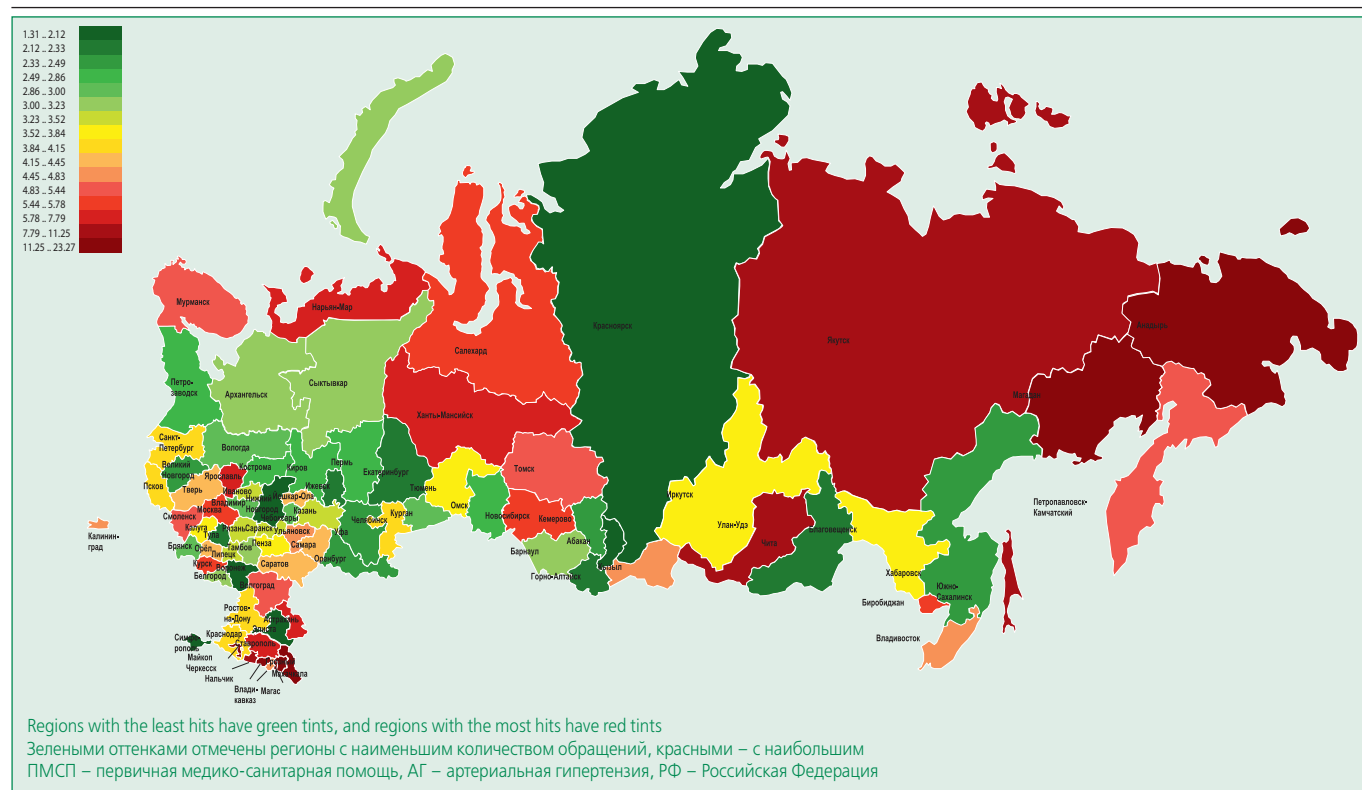


Figure 5. Ratio of the number of hospitalizations to the number of visits to outpatient facilities with a diagnosis of Arterial Hypertension (ICD10: I10-I13) in the regions of the Russian Federation in 2017 (per 1000 population)

Рисунок 5. Отношение количества случаев госпитализаций к количеству случаев обращений в учреждения ПМСП с диагнозом АГ (МКБ10: I10-I13) в регионах РФ в 2017 г. (на 1000 населения)

и город Москва) данный показатель был выше среднего по РФ (рис. 6). В СЗФО показатель госпитализации на 1000 населения варьировал от 0,97 в Новгородской области до 2,37 в Ненецком автономном округе (АО), а коэффициент отношения – от 0,023 в Новгородской области до 0,058 в Ненецком АО. В 6 из 11 регионов (55%) (Ненецкий АО, Калининградская, Ленинградская, Мурманская, Псковская области и город Санкт-Петербург) показатель выше среднего по РФ. В Южном федеральном округе (ЮФО) показатель госпитализации на 1000 населения варьировал от 0,73 в городе Севастополь до 3,16 в Республике Адыгея, а коэффициент отношения – от 0,017 в Республике Крым до 0,139 в Республике Адыгея. В 5 из 8 регионов (63%) (Республика Адыгея, Краснодарский край, Астраханская, Волгоградская, Ростовская области) показатель был выше среднего по РФ. В СКФО показатель госпитализации на 1000 населения варьировал от 1,26 в Республике Северная Осетия-Алания до 4,56 в Республике Ингушетия, а коэффициент отношения – от 0,045 в Республике Северная Осетия-Алания до 0,223 в Чеченской Республике. Во всех семи регионах показатель был выше среднего по РФ. В ПФО показатель госпитализации на 1000 населения варьировал от 0,7 в Нижегородской области до 3,3 в Саратовской области, а коэффициент отношения от 0,013 в Нижегородской

области до 0,046 в Ульяновской области. В 4 из 14 регионов (29%) (Республика Марий Эл, Самарская, Саратовская, Ульяновская области) показатель был выше среднего по РФ. В УФО показатель госпитализации на 1000 населения варьировал от 0,79 в Свердловской области до 2,39 в Ханты-Мансийском АО, а коэффициент отношения от 0,021 в Свердловской области до 0,068. в Ханты-Мансийский АО. В 2 из 6 регионов (34%) (Ханты-Мансийский и Ямало-Ненецкий АО) показатель был выше среднего по РФ. В СФО показатель госпитализации на 1000 населения варьировал от 0,87 в Кемеровской области до 3,3 в Республике Тыва, а коэффициент отношения – от 0,019 в Кемеровской области до 0,1 в Республике Тыва. В 2 из 10 регионов (30%) (Республика Тыва, Хакасия, Томская область) показатель был выше среднего по РФ. В ДВФО показатель госпитализации на 1000 населения варьировал от 0,88 в Еврейской автономной области до 6,48 в Чукотском АО, а коэффициент отношения – от 0,024 в Хабаровском Крае до 0,151 в Магаданской области. В 8 из 11 регионов (73%) (Забайкальский, Камчатский, Приморский край, Республика Саха (Якутия), Магаданский, Сахалинский области, Еврейская АО и Чукотский АО) показатель был выше среднего по РФ.

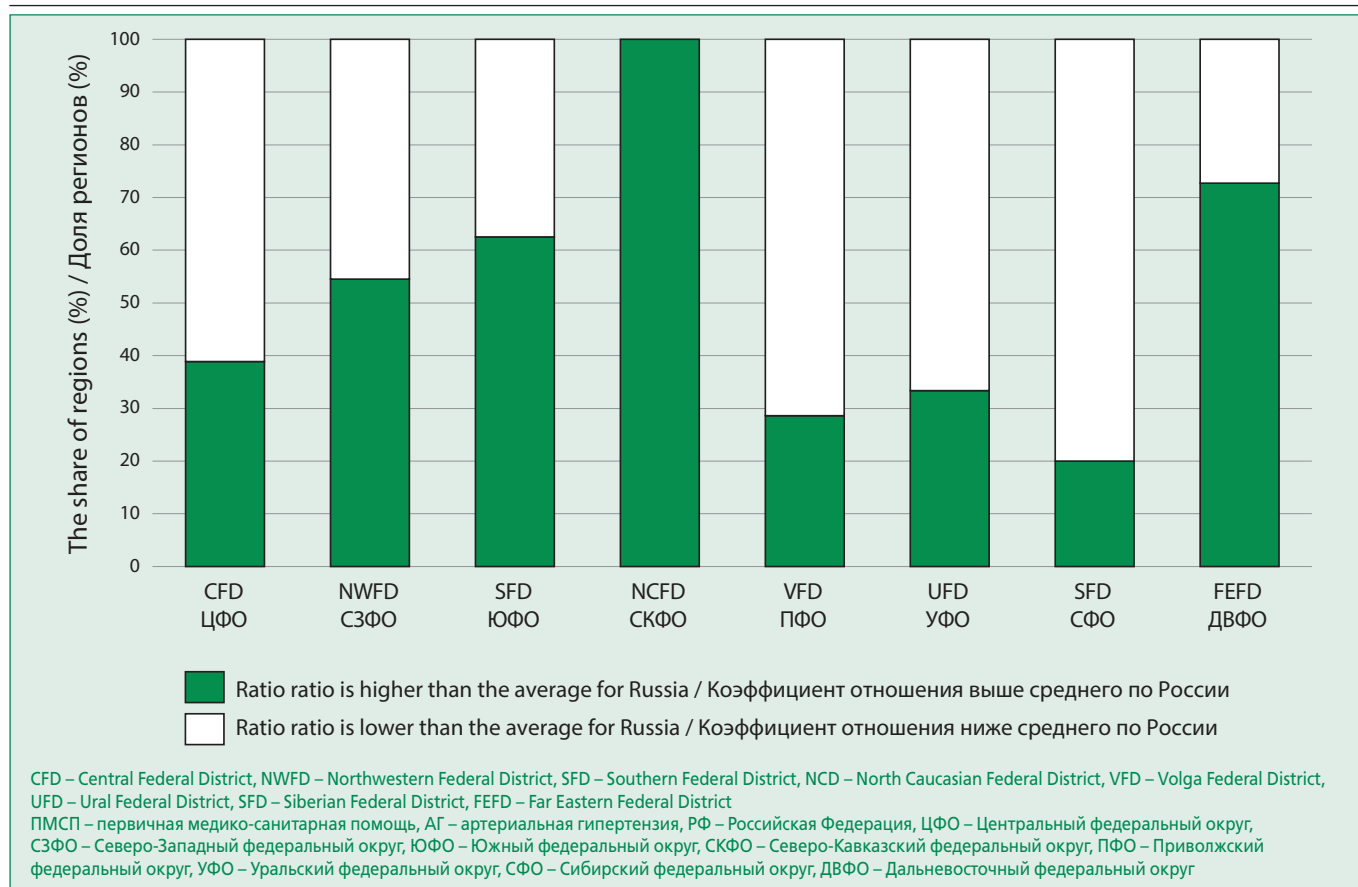


Figure 6. The share of regions in districts with the ratio of the number of hospitalizations to the number of visits to outpatient facilities with a diagnosis of Arterial Hypertension (ICD10: I10-I13) in comparison with the average ratio in the Russian Federation

Рисунок 6. Доля регионов в округах с коэффициентом отношения количества случаев госпитализации к количеству случаев обращений в учреждения ПМСП с диагнозом АГ (код МКБ10: I10-I13) в сравнении со средним показателем отношения в РФ

Обсуждение

Потенциально предотвратимые госпитализации по поводу заболеваний, помощь при которых должна оказываться преимущественно на уровне амбулаторного звена системы здравоохранения, являются значимой проблемой во всем мире, которая интенсивно изучается в последние годы, в том числе, под эгидой ВОЗ [11]. Проведенные исследования показали, что доля госпитализаций, которых можно было избежать, составляет от 40% до 80% для отдельных АСКС [11]. АГ является одной из значимых АСКС. В настоящем исследовании впервые проведен анализ госпитализаций и амбулаторных обращений при АГ, а также коэффициента их отношения с позиции АГ как заболевания, контроль которого должен осуществляться на амбулаторном этапе в рамках диспансерного наблюдения.

При анализе показателей количества амбулаторных обращений и госпитализаций по федеральным округам были получены следующие данные: наименьшее количество амбулаторных обращений наблюдали в

СКФО, там же было наибольшее количество госпитализаций в связи с АГ, что вполне ожидаемо. Сходная ассоциация наблюдалась с ДВФО. Обратная ассоциация наблюдалась в ПФО и СФО: относительно высокие показатели амбулаторных обращений на 1000 населения, и низкие показатели госпитализации в связи с АГ. Данные результаты подтверждают предположение, что низкий уровень амбулаторных обращений больных АГ ассоциирован с повышением уровня госпитализаций, а следовательно, с потенциально предотвратимыми затратами ресурсов системы здравоохранения. СКФО и ДВФО характеризуются низким уровнем использования ПМСП в отношении ведения пациентов с АГ, и половина госпитализаций в связи с АГ потенциально предотвратима в случае задействования ресурсов первичного звена здравоохранения.

Однако по СЗФО были получены другие данные: при относительно низком количестве амбулаторных обращений с АГ было низким и количество госпитализаций.

При рассмотрении значения коэффициента отношения при АГ округа ЦФО, СЗФО и УФО отличаются

средними значениями и относительно небольшой гетерогенностью внутри округа. В ПФО среднее значение коэффициента ниже, также наблюдается и относительно небольшой разброс значений. В ЮФО коэффициент демонстрирует среднее значение, сравнимое с первой группой округов, однако с существенной гетерогенностью внутри округа. В СФО значение коэффициента ниже значений первой группы, и также наблюдается значительный разброс показателей по субъектам округа. Значительно выше значение коэффициента в ДВФО, где тоже виден серьезный разброс средних значений по округам. Отдельно можно выделить СКФО, где наблюдается очень высокий коэффициент отношения госпитализаций к амбулаторным посещениям сравнительно с другими округами, и также видна значительная гетерогенность внутри округа.

Окружные и региональные различия количества госпитализаций и амбулаторных обращений на 1000 населения достигают значительного разброса, что не может быть обусловлено различиями распространенности заболевания [26,27], а характеризуют особенности организации медицинской помощи в регионах, включая доступность ПМСП. Это подтверждается ранее проведенными исследованиями ВОЗ. Например, в Португалии также была выявлена вариативность показателей госпитализаций при АГ по регионам [23].

Ряд региональных и окружных различий в частоте госпитализации при АГ обусловлен различиями в под-

ходах к плановой госпитализации, обусловленных, в том числе, доступностью амбулаторной помощи. Показаниями к плановой госпитализации согласно действующим рекомендациям являются неясность диагноза и необходимость в специальных методах исследования, рефрактерная АГ и сложности при подборе медикаментозной терапии (частые кризы и др.). Доля плановых госпитализаций в структуре общей госпитализации по поводу АГ представляет собой отдельный вопрос для изучения.

Заключение

Использованный подход к анализу ACSC, предложенный ВОЗ, позволил получить сравнительную картину по федеральным округам и регионам. Эта информация может быть использована для анализа ситуации с оказанием ПМСП в тех регионах, где уровень госпитализаций высок, с целью оптимизации расходования ресурсов системы здравоохранения. Целесообразно также провести анализ по другим нозологическим формам, относящихся к группе ACSC, таким как сахарный диабет, стенокардия, бронхиальная астма и др.

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. Naghavi M., Wang H., Lozano R., et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
2. WHO. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020. Geneva: WHO; 2013. [cited by Feb 01, 2020]. Available from: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-action-plan/en/>.
3. Wu S., Green A. Projection of Chronic Illness Prevalence and Cost Inflation. Cambridge, UK: RAND Corporation; 2010.
4. Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med*. 2002;162(20):2269-76. DOI:10.1001/archinte.162.20.2269.
5. Allender S., Scarborough P., Peto V. European cardiovascular disease statistics. European Heart Network and European Society of Cardiology; 2012. [cited by Feb 01, 2020]. Available from: http://www.herzstiftung.ch/uploads/media/European_cardiovascular_disease_statistics_2008.pdf
6. Samorodskaya I.V., Semenov V.Yu. Mortality rate in the Russian Federation in 2006-2015. *Manager Zdravoohraneniya*. 2017;(4):6-17 (In Russ.) [Самородская И.В., Семёнов В.Ю. Смертность населения в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах. Менеджер Здравоохранения. 2017;(4): 6-17].
7. Semenov V.Yu., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A. Nosological structure of mortality from diseases of the circulatory system of the population in three age groups of the population of the Russian Federation. *Manager Zdravoohraneniya*. 2018;(5):31-41 (In Russ.) [Семёнов В.Ю., Самородская И.В., Старинская М.А. Нозологическая структура смертности населения российской федерации от болезней системы кровообращения в трех возрастных группах. Менеджер Здравоохранения. 2018;(5):31-41].
8. Shkolnikov V.M., Andreev E.M., Tursun-zade R., Leon D.A. Patterns in the relationship between life expectancy and gross domestic product in Russia in 2005-15: a cross-sectional analysis. *Lancet Public Heal*. 2019;4(4):e181-8. DOI:10.1016/S2468-2667(19)30036-2.
9. Caminal J., Starfield B., Sánchez E., et al. The role of primary care in preventing ambulatory care sensitive conditions. *Eur J Public Health*. 2004;14(3):246-51. DOI:10.1093/eurpub/14.3.246.
10. Bardsley M., Blunt I., Davies S., Dixon J. Is secondary preventive care improving? Observational study of 10-year trends in emergency admissions for conditions amenable to ambulatory care. *BMJ Open*. 2013;3(1):e002007. DOI:10.1136/bmjopen-2012-002007.
11. WHO Regional Office for Europe. Assessing health services delivery performance with hospitalizations for ambulatory care sensitive conditions. Copenhagen: WHO; 2016. [cited by Feb 01, 2020]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/primary-health-care/publications/2016/assessing-health-services-delivery-performance-with-hospitalizations-for-ambulatory-care-sensitive-conditions-2016>.
12. Walker R.L., Chen G., McAlister F.A., et al. Relationship Between Primary Care Physician Visits and Hospital/Emergency Use for Uncomplicated Hypertension, an Ambulatory Care-Sensitive Condition. *Can J Cardiol*. 2014;30(12):1640-8. DOI:10.1016/j.cjca.2014.09.035.
13. Weeks W.B., Ventelou B., Paraponaris A. Rates of admission for ambulatory care sensitive conditions in France in 2009-2010: trends, geographic variation, costs, and an international comparison. *Eur J Heal Econ*. 2016;17(4):453-70. DOI:10.1007/s10198-015-0692-y.
14. Paul M.C., Dik J.W.H., Hoekstra T., Van Dijk C.E. Admissions for ambulatory care sensitive conditions: A national observational study in the general and COPD population. *Eur J Public Health*. 2019;29(2):213-9. DOI:10.1093/eurpub/cky182.
15. Magan P., Otero A., Alberquilla A., Ribera J.M. Geographic variations in avoidable hospitalizations in the elderly, in a health system with universal coverage. *BMC Health Serv Res*. 2008;8:42. DOI:10.1186/1472-6963-8-42.
16. Freund T., Campbell S.M., Geissler S., et al. Strategies for Reducing Potentially Avoidable Hospitalizations for Ambulatory Care-Sensitive Conditions. *Ann Fam Med*. 2013;11(4):363-70. 2013;11(4):363-70. DOI:10.1370/afm.1498.
17. OECD. Health at a Glance 2015. OECD Publishing, Paris. OECD; 2015 [cited by Feb 01, 2020]. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2015_health_glance-2015-en.
18. Muenchberger H., Kendall E. Predictors of preventable hospitalization in chronic disease: Priorities for change. *J Public Health Policy*. 2010;31(2):150-63. DOI:10.1057/jphp.2010.3.
19. Berlin C., Busato A., Rosemann T., et al. Avoidable hospitalizations in Switzerland: A small area analysis on regional variation, density of physicians, hospital supply and rurality. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:289. DOI:10.1186/1472-6963-14-289.
20. World Health Organization. Ambulatory care sensitive conditions in Germany. Copenhagen: WHO; 2015. [cited by Feb 01, 2020]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/countries/germany/publications/ambulatory-care-sensitive-conditions-in-germany-2015>.

21. World Health Organization. Ambulatory care sensitive conditions in Kazakhstan. Copenhagen: WHO; 2015. [cited by Feb 01, 2020]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/countries/kazakhstan/publications/ambulatory-care-sensitive-conditions-in-kazakhstan-2015>.
22. World Health Organization. Ambulatory care sensitive conditions in Latvia. Copenhagen: WHO; 2015. [cited by Feb 01, 2020]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/countries/latvia/publications/ambulatory-care-sensitive-conditions-in-latvia-2015>.
23. World Health Organization. Ambulatory care sensitive conditions in Portugal. Copenhagen: WHO; 2016. [cited by Feb 01, 2020]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/countries/portugal/publications/ambulatory-care-sensitive-conditions-in-portugal-2016>.
24. WHO Regional Office for Europe. Ambulatory care sensitive conditions in the Republic of Moldova. Copenhagen: WHO; 2015. [cited by Feb 01, 2020]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/countries/republic-of-moldova/publications/ambulatory-care-sensitive-conditions-in-the-republic-of-moldova-2015>.
25. Halder R.N. Global Brief on Hypertension: Silent Killer, Global Public Health Crisis. *Indian J Phys Med Rehabil.* 2013;24(1):2-2. DOI:10.5005/ijpmr-24-1-2.
26. Balanova Y.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSE- RF-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(4):450-66 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(4):450-66]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
27. Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Y.A., et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):4-10 [Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертонии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2017;16(4):4-10]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
28. Population of the Russian Federation by municipalities as of January 1, 2018 [cited by Feb 01, 2020]. Available from: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/mun_obr2018_348638.rar (In Russ.) [Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2018 года. [цитировано 01.02.2020]. Доступно на: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/mun_obr2018_348638.rar].

About the Authors:

Anna V. Kontsevaya – MD, PhD, Deputy Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Yurii V. Doludin – Scientific Researcher, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Mihail B. Khudyakov – Leading Engineer, Department of Public Health Promotion, 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:

Концевая Анна Васильевна – д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, НМИЦ ТПМ

Долудин Юрий Валерьевич – н.с., отдел изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ

Худяков Михаил Борисович – ведущий инженер, отдел укрепления общественного здоровья, НМИЦ ТПМ

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

Здоровое питание: новые рационы для индивидуального использования

Ольга Борисовна Швабская*, Наталья Станиславовна Карамнова,
Ольга Викторовна Измайлова

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

Питание – один из самых значимых факторов, оказывающих влияние на состояние здоровья, развитие заболеваний и продолжительность жизни человека в целом. Характер питания, обладающий протективным действием, положен в основу рациона здорового питания. Среди рационов здорового питания имеются такие, которые сложились естественным образом, сформировались из культурного пищевого наследия и позже были оформлены в научные диетологические рекомендации. Это такие рационы, как средиземноморский тип питания, скандинавская диета, тибетский стиль питания и др. Одновременно существуют и рационы, специально разработанные специалистами под конкретные цели. Все они соответствуют основным принципам рациона здорового питания: сбалансированности, полноценности и энергетическому равновесию. В данной статье представлен обзор использования индивидуальных рационов, которые были разработаны специалистами в области нутрициологии, такие как рацион «прерывистого голодания», палео-диета и рацион DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). В статье обсуждаются отличия и преимущества данных диетологических подходов, представлены результаты эффективности, рассмотрены ограничения и особенности их использования.

Ключевые слова: рацион здорового питания, характер питания, рациональное питание, питание при артериальной гипертензии, DASH рацион, палео-диета, рацион с прерывистым голоданием.

Для цитирования: Швабская О.Б., Карамнова Н.С., Измайлова О.В. Здоровое питание: новые рационы для индивидуального использования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):958-965. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-12.

Healthy Diet: New Rations for Individual Use

Olga B. Shvabskaia*, Natalia S. Karamnova, Olga V. Izmailova

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

Nutrition is one of the most significant factors influencing the state of health, the development of diseases and the generally the human longevity. The nature of nutrition, which has a protective effect, is the basis of the healthy diet. Among healthy nutritious rations, there are those that have developed naturally, formed from the cultural food heritage and later were made in scientific nutritional recommendations. These are such diets as the Mediterranean type of food, the Scandinavian diet, the Tibetan style of food, etc. At the same time, there are diets specially developed by specialists for specific purposes. All of them correspond to the basic principles of the healthy diet: balance, usefulness and energy balance. This article offers an overview of the use of individual diets that have been developed by nutritionists, such as the intermittent fasting diet, the Paleo diet, and the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet. The article discusses the differences and advantages of these dietary approaches, presents the results of effectiveness, considers the limitations and features of their use.

Keywords: healthy diet, healthy eating habits, balanced diet, DASH diet, paleo diet, intermittent fasting.

For citation: Shvabskaia O.V., Karamnova N.S., Izmailova O.V. Healthy Diet: New Rations for Individual Use. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):958-965. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-12.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): oshvabskaya@gnicpm.ru

Введение

Характер питания – один из самых значимых факторов, оказывающих влияние на состояние здоровья, развитие заболеваний и жизненный прогноз человека в целом. Гиппократ сказал: «Мы есть то, что мы едим». Факторы питания являются ключевыми в формировании алиментарно-зависимых заболеваний и в коррекции алиментарно-обусловленных состояний. На развитие заболеваний могут оказывать влияние как отдельные пищевые факторы, такие как недостаточное потребление йода, способствующее формированию его дефицита и снижению функций щитовидной железы, так и комплекс факторов – рацион питания в целом [1]. Характер питания, рацион или модель/тип

питания – это многокомпонентная система взаимосвязанных пищевых факторов, постоянно влияющих друг на друга. И хотя есть убедительные данные, что отдельные пищевые привычки, такие как уровень ежедневного потребления овощей и фруктов или профиль потребления продуктов ультраглубокой переработки оказывают значимый протективный или повреждающий эффекты, однако наибольшее влияние на состояние здоровья индивидуума оказывает рацион питания в целом [1-3]. Накопленная база доказательной медицины в области нутрициологии положена в основу рекомендаций по здоровому питанию [1-3].

Рационы здорового питания

Здоровое питание – это рацион, обеспечивающий рост, нормальное развитие и жизнедеятельность человека, способствующий укреплению его здоровья и

Received/Поступила: 31.05.2020

Accepted/Принята в печать: 13.07.2020

профилактике заболеваний [4]. Рацион здорового питания включает адекватный затратам организма уровень потребления питательных веществ из продуктов, которые отличаются высокой пищевой плотностью и являются оптимальными пищевыми источниками необходимых организму нутриентов. Такой подход обеспечивает сбалансированность и полноценность рациона (присутствие в питании основных нутриентов: белков, жиров, углеводов, витаминов, минералов и пищевых волокон в необходимых пропорциях для обеспечения процесса оптимального их взаимодействия), а также энергетическое равновесие, когда потребление калорий с пищей соответствует энергозатратам организма. Суточная калорийность рациона зависит от уровня двигательной активности, физиологического состояния, пола и возраста человека, географического места проживания, а также массы тела (МТ). В среднем рекомендуемая суточная энергоценность рациона здорового питания составляет около 2000 ккал: 2200 ккал – для мужчин и 1800 ккал – для женщин [2], а согласно российским рекомендациям – от 2100 до 4200 ккал/сут для мужчин и от 1800 до 3050 ккал/сут для женщин, в зависимости от уровня физической активности и возраста [5]. Для построения рациона питания с учетом основных положений необходимо, чтобы на растительные продукты в нем приходилось не менее 75%, а на животные продукты – не более 25%. Основу рациона должны составлять овощи, фрукты, зерновые, бобовые, орехи, семена, дополненные молочными продуктами с низким содержанием жира, рыбой, птицей и небольшим количеством мяса. Рацион здорового питания предусматривает ограниченное потребление соли и добавленного сахара. Примерами графического изображения такого рациона являются «пирамида здорового питания» или «тарелка здорового питания», включающие рекомендуемые группы продуктов для ежедневного потребления и нерекомендуемые, отдельно выделяя продукты, использование которых должно быть ограничено. Подобные рекомендации разрабатываются в каждой стране и носят уже более адресный характер, поскольку учитывают климатогеографические особенности, продовольственный ассортимент и кулинарные традиции.

Среди рационов здорового питания можно выделить те, которые сложились естественным образом при формировании характера питания из сырьевых источников конкретной местности, и позже были оформлены в научные диетологические рекомендации, например, такие как средиземноморский тип питания, скандинавская диета, тибетский стиль питания и др., а также рационы, целенаправленно разработанные специалистами по питанию для конкретных условий или заболеваний. В настоящей статье представ-

лены данные об использовании рационов здорового питания, которые были искусственно сконструированы специалистами в области нутрициологии под конкретные цели, такие как рацион «прерывистого голодания» («intermittent fasting» или «диета с периодами голодания»), палео-диета и рацион DASH. Эти рационы интересны тем, что при их разработке специалистами выполнены разные акценты на модификации условно «классического» рациона здорового питания. Так, в DASH-диете акцент сделан на баланс уровня потребления микронутриентов – натрия и калия, в рационе «прерывистого голодания» – на модификацию режима питания, а в палео-диете используются преимущественно сырьевые продукты и отсутствуют продукты глубокой технологической обработки.

DASH-диета

DASH рацион (Dietary Approaches to Stop Hypertension; Диетические подходы к борьбе с гипертонией) был разработан в Национальном институте сердца, легких и крови США в качестве немедикаментозного подхода в снижении артериального давления (АД). В основу рациона положен принцип соблюдения баланса между основными микронутриентами – натрием и калием, оказывающими влияние на уровень АД. Артериальная гипертония (АГ) является алиментарно-зависимым заболеванием, и в настоящее время накоплен достаточно большой объем данных доказательной медицины по вкладу отдельных нутриентов, таких как натрий, калий, насыщенные жирные кислоты (НЖК), пищевые волокна в ее развитие. Так, уменьшение потребления натрия и увеличение потребления калия независимо друг от друга оказывают гипотензивный эффект [6-10]. Это послужило основой для разработки ряда конкретных рекомендаций по уровню потребления данных нутриентов во многих странах [11,12]. Однако, нутриенты не потребляются изолированно, они входят в многокомпонентный состав пищевых продуктов. Комплексная коррекция характера питания является более эффективной в снижении АД, чем изолированное воздействие на уровень потребления отдельно взятого микронутриента, что и было использовано в разработке рациона DASH.

Рацион направлен на снижение уровня потребления натрия/соли, НЖК, транс-изомеров жирных кислот и увеличение потребления калия и пищевых волокон. Также ограничительный характер потребления имеют красное мясо, продукты глубокой и ультраглубокой переработки (колбасные изделия, мясные деликатесы, пикантные закуски и др.), добавленный сахар и, соответственно, сахаросодержащие продукты и напитки. При этом разработанный рацион отвечает всем необходимым принципам здорового питания. Диета включает в достаточном количестве овощи и фрукты,

цельнозерновые продукты, бобовые, орехи, семена, молочные продукты с низким содержанием жира, птицу и рыбу. А доли белка и жира в рационе формируются преимущественно за счет растительных источников и молочных продуктов. Химический состав данного рациона модифицирован. Так, доля общего жира снижена до 27% от суточной калорийности рациона, а НЖК – до 6%; количество белка увеличено до 18%, однако доля общих углеводов оставлена без изменений – 55% [13-15]. Содержание натрия в рационе DASH составляет 2300 мг/сут и может быть снижено до 1500 мг/сут, калия – 4700 мг/сут, кальция – 1250 мг/сут, магния – 500 мг/сут. Еще одним отличием данного рациона является высокое содержание пищевых волокон – 30 г/сут и сниженное до 150 мг/сут потребление пищевого холестерина [13-16]. Рацион разработан в трех исходных вариантах, отличающихся по энергетической ценности, нутриентному профилю, в том числе, и по уровню содержания натрия.

Диета DASH – один из быстро реализуемых подходов в коррекции алиментарно-зависимых факторов риска (ФР). Так, первый эффект снижения АД наблюдается уже спустя 2 нед соблюдения данного рациона [13,16,17].

Проведенный мета-анализ 17 рандомизированных клинических исследований (РКИ) подтвердил положительное воздействие рациона DASH на снижение уровней систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), на 6,74 мм рт.ст. и на 3,54 мм рт.ст., соответственно [17]. Гипотензивный эффект данного рациона связан с балансом «натрий-калий», а также с высоким присутствием пищевых волокон за счет увеличения доли растительных продуктов [18]. Подобный рацион является эффективным и в отношении коррекции избыточной МТ [15]. К тому же DASH-рацион разработан в нескольких вариантах калорийности, что является очень удобным при работе с пациентами, имеющими избыточную МТ. В свою очередь снижение МТ, дополнительно к влиянию рациона, оказывает независимый гипотензивный эффект, хотя многие исследователи указывают, что снижение АД среди участников отмечается независимо от редукции МТ [17,19].

Результаты систематического обзора и мета-анализа РКИ, проведенных с участием 1917 человек от 2 до 24 нед, показали менее выраженное снижение АД, на 5,2 мм рт.ст. САД и на 2,6 мм рт.ст. ДАД, а также сопутствующее уменьшение общего холестерина на 0,2 ммоль/л и холестерина липопротеинов низкой плотности на 0,1 ммоль/л. Изменения АД были выражены сильнее у пациентов с исходно более высокими АД или индексом массы тела, что в результате повлекло снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по Фрамингемской шкале на 13 % [20].

В исследовании национальной репрезентативной когорты британского населения 1946 г.р. (1409 участников) было продемонстрировано, что длительное (24-28 лет) соблюдение диеты типа DASH ассоциируется с благоприятным влиянием на профиль сердечно-сосудистых ФР и с улучшением функции сосудов. Участники с более высокой приверженностью к рациону DASH имели более низкий уровень АД, более высокий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и более низкий уровень триглицеридов (ТГ), более низкие показатели скорости распространения пульсовой волны и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий по сравнению с людьми с более низкой приверженностью [21].

Рацион DASH, особенно дополненный физической активностью и снижением МТ, оказывает более благоприятное воздействие не только на уровень АД, но и на модификацию некоторых биомаркеров ССЗ (уменьшение гипертрофии левого желудочка, снижение скорости распространения пульсовой волны), что было подтверждено результатами РКИ ENCORE (Exercise and Nutrition interventions for Cardiovascular health) [22]. При комплексном вмешательстве (диета и физическая активность) отмечались более выраженные снижения уровней САД и ДАД, чем только при диетическом (16,1 и 9,9 мм рт.ст. против 11,2 и 7,5 мм рт.ст., соответственно). Наблюдаемое снижение скорости распространения пульсовой волны может быть результатом прямого воздействия диеты и физической активности, а также более низкого АД, обусловленного изменениями образа жизни.

Пищевые источники данного рациона формируют среднюю и низкую гликемическую нагрузку, что позволяет использовать его среди лиц с сахарным диабетом (СД). Приверженность рациону DASH ассоциирована со снижением риска СД 2 типа [23,24]. Среди приверженцев данного рациона отмечается снижение уровня инсулина [18] и повышение чувствительности к инсулину независимо от редукции МТ [25].

Некоторые исследователи высказывали озабоченность по поводу высокой гликемической нагрузки данного рациона, ввиду большой доли в составе сладких фруктов и крахмалосодержащих овощей. Однако результаты исследования показали, что у пациентов с СД, увеличивающих потребление овощей и фруктов, гликемическая нагрузка рациона была даже ниже, чем у тех, кто потреблял их меньше [26]. Но, тем не менее, пациентам с СД 2 типа при соблюдении диеты DASH следует выбирать продукты, в том числе фрукты, и блюда с низким гликемическим индексом. Диета с высоким содержанием калия, кальция, магния и пищевых волокон ожидаемо может снижать риск развития СД 2 типа [23,27,28].

Результаты систематического обзора и мета-анализа 17 проспективных исследований продемонстриро-

вали связь со смертностью от ССЗ, рака, инсульта и общей смертностью в зависимости от степени приверженности к данному рациону [29]. Исследование 320 женщин-преподавателей выявило связь между высокой приверженностью рациону DASH и низким уровнем маркера воспаления С-реактивного белка, но без статистически значимого влияния на интерлейкины IL-17A [30].

Более высокая приверженность DASH рациону отмечается среди лиц с более высоким стажем АГ, среди пациентов с высоким образовательным статусом, лиц с умеренной и высокой физической активностью и пациентов с АГ без других ФР. Низкая приверженность чаще отмечается среди пациентов с СД 2 типа, а также у лиц с АГ в сочетании с ожирением или СД [26,31].

Рационы с высоким содержанием животного белка, низким содержанием овощей и фруктов, характерные для «западного стиля питания», формируют высокую пищевую кислотную нагрузку [32], оказывают неблагоприятное влияние на функцию почек, тогда как рационы с высоким потреблением калия, магния и пищевых волокон и увеличенной долей растительного и молочного белка оказывают протективное действие. Диета может заметно влиять на кислотно-щелочное равновесие и существенно воздействовать на хроническую болезнь почек (ХБП) и ее прогрессирование. Пищевая кислотная нагрузка определяется балансом кислотоиндуцирующих продуктов, богатых белками животного происхождения, такими как мясо, яйца и сыр, и продуктами растительного происхождения – фруктами и овощами. Потребление кислотоиндуцирующих продуктов в больших количествах в течение продолжительного времени может вызвать метаболический ацидоз. Считается, что кислотоиндуцирующие диеты опосредованно воздействуют на почки через токсическое влияние повышенной концентрации аммония на канальцы почек и активацию системы ренин-ангиотензин [33,34]. Результаты исследования диеты DASH демонстрируют снижение риска развития заболевания почек среди приверженцев данного рациона [35,36], но рацион будет иметь обоснованные ограничения для пациентов с ХБП в стадии декомпенсации, когда высокое потребление белка, калия, магния и фосфора противопоказано. Диетические рекомендации при ХБП, особенно на поздних стадиях, будут определяться индивидуально, с учетом адекватности уровня потребления белка и контроля уровня калия в крови [37]. Эксперты рекомендуют проведение крупномасштабных клинических исследований рациона DASH у пациентов с ХБП для определения влияния на клинические исходы, включая прогрессирование заболеваний почек и ССЗ.

Подобное можно отметить и в отношении заболеваний печени, при которых в стадии компенсации ис-

пользование DASH диеты возможно, поскольку она соответствует требуемым пищевым характеристикам рациона, но в стадии декомпенсации пациент должен быть переведен на специальный лечебный рацион [38]. Имеются ограничения применения диеты DASH и для пациентов с некоторыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта, когда потребление высокого количества пищевых волокон имеет существенные ограничения. В таких случаях рацион должен быть модифицирован. Изменения рациона потребуется и лицам с непереносимостью глютена и лактазной недостаточностью [38].

В целом рацион DASH доказал свою клиническую эффективность в коррекции АД, как при изолированном использовании, так и в комбинации с медикаментозной терапией, что позволяет широко его применять. Рацион рекомендован для профилактики и контроля АД, СД 2 типа и метаболических нарушений. В зависимости от ситуации рацион может быть использован как элемент монотерапии АГ, так и входить в комплексный план ведения пациента. Рацион DASH включен в клинические рекомендации по ведению пациентов с АГ и ССЗ, а также в руководство по первичной профилактике инсульта [39-43].

Рацион «с периодами голодания»

Рацион «с периодами голодания» (Intermittent fasting, рацион «прерывистого голодания») – диета, набирающая популярность среди лиц, желающих снизить МТ, прежде всего, простотой соблюдения. Истоки данного рациона заимствованы из культурно-религиозного наследия ислама, когда верующие в период месяца Рамадана не принимают пищу в течение светового дня и начинают трапезу только с заходом солнца, таким образом, перерыв в приеме пищи составляет 12-17 часов. Питание с периодами воздержания от пищи в течение суток было положено в основу рациона «прерывистого голодания». Исследователи этой диеты использовали модификацию привычного режима питания, предложив увеличение временного интервала для периода полного голодания. В настоящее время не существует единого протокола данного рациона, но исследователи чаще используют следующие варианты:

- ограниченное голодание по времени – рацион, когда 2-3 разовый прием пищи происходит в течение 8 или 6 часов с последующим периодом 16-ти или 18-ти часового воздержания.
- альтернативное дневное голодание – чередование дня приема пищи с днем полного голодания или проведение дней воздержания от еды 1-2 раза в нед в режиме, удобном для пациента, например 5:2 или 2:1 [42,44-48].

Большинство исследований рациона «прерывистого голодания» посвящены оценке возможности его ис-

пользования в качестве потенциальной стратегии для снижения МТ и коррекции метаболических нарушений. В проведенных к настоящему времени исследованиях не предоставлены сравнения между разными вариантами рациона «прерывистого голодания», поэтому и нет возможности оценить превосходство какого-либо режима над другими [45].

Результаты исследований демонстрируют сопоставимые результаты редукции МТ среди лиц, находящихся на рационе с периодами голодания и на обычном низкокалорийном питании [49-51]. Снижение веса среди лиц с избыточной МТ, соблюдающих питание с периодами голода в течение 12 нед, клинически значимо, составляет 5-6 % от исходной МТ и сопровождается уменьшением окружности талии. Снижение МТ происходит за счет уменьшения жировой массы при сохранении мышечной, что в дальнейшем способствует удержанию полученного результата.

Результаты систематического обзора и проведенного мета-анализа показали, что режим альтернативного дневного голодания эффективен для редукции МТ в краткосрочном 8-ми недельном вмешательстве у лиц с избыточной МТ и ожирением. Пациенты отмечают большую простоту в соблюдении данного характера питания по сравнению с очень низкокалорийным рационом (менее 800 ккал/сут). Альтернативное дневное голодание показало свое преимущество при снижении МТ за счет лучшей сохранности безжировой МТ. Совокупное изменение МТ, жировой массы и безжировой МТ составило, соответственно, 4,30 кг, 4,06 кг и 0,72 кг, в то время как в исследованиях с использованием очень низкокалорийных рационов аналогичные показатели были выше – 6,28 кг, 4,22 кг и 2,24 кг, соответственно [46].

Ряд исследований с использованием рациона прерывистого голодания продемонстрировали положительное влияние на некоторые ФР ССЗ. Было выявлено снижение САД и ДАД [47,49,52,54,55], общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, ТГ [44,47,50]. Существуют исследования, отмечающие положительное влияние рациона прерывистого голодания на метаболизм глюкозы, повышение чувствительности к инсулину, улучшение толерантности к глюкозе и снижение уровня инсулина [45,47,51-54]. Некоторые исследования демонстрируют влияние прерывистого голодания на уровень лептина, маркеров воспаления [48,50].

Однако применение рациона прерывистого голодания вызывает много сомнений ввиду ограниченных доказательств безопасности его применения среди людей, в том числе среднего и старшего возраста. Исследование длительностью 6 нед на 22 здоровых добровольцах 55-79 лет, не имеющих ожирения, показало отсутствие отрицательного воздействия рациона пре-

рывистого питания на АД, МТ, безжировую МТ, плотность костей [54]. При соблюдении данного рациона участники демонстрировали более высокие показатели функциональной выносливости: улучшение данных теста 6-минутной ходьбы, снижение частоты сердечных сокращений при физической нагрузке легкой и умеренной интенсивности. Однако не было выявлено положительного влияния на показатели, имеющие алиментарно-зависимую природу и напрямую ассоциированных с характером питания – глюкозу крови, инсулин, показатели липидного обмена [54]. Приверженность к рациону среди участников была высокой ввиду простоты выбора блюд и продуктов для приема пищи. Участники отмечали снижение чувства голода в течение всего периода соблюдения рациона «прерывистого голодания» по сравнению с привычным питанием.

В краткосрочных исследованиях отмечена высокая приверженность диетическому режиму [50,52]. Однако РКИ, проводимое в течение 6 мес среди женщин с ожирением без метаболических нарушений, не выявило данного преимущества в отношении приверженности к рациону прерывистого голодания в сравнении с обычным низкокалорийным рационом [49].

Хотя многие исследования показали эффект рациона прерывистого голодания в снижении МТ и ФР, однако, практически все они были краткосрочными (не более 6 мес), что, конечно, является недостаточно убедительным и обосновывает необходимость проведения более крупных и долгосрочных исследований.

Следует отметить, что данный рацион вызывает много нареканий среди специалистов. Так, он противопоказан лицам с СД и желчнокаменной болезнью, поскольку длительные перерывы между приемами пищи вызывают резкие перепады уровня глюкозы крови, а также способствуют развитию холестаза, что является неблагоприятным для лиц с данными заболеваниями. Периоды длительного воздержания от пищи противопоказаны лицам с нарушениями пищевого поведения, гормональным дисбалансом, беременным и кормящим женщинам [47]. Ограничено использование данного рациона и среди лиц, принимающих лекарственные препараты, требующие приема пищи [55].

Несмотря на существующие ограничения использования данного рациона, среди специалистов уже ведется дискуссия о возможностях использования его для профилактики ССЗ [56].

В целом рацион с периодами голодания ввиду простоты соблюдения может рассматриваться наряду с другими низкокалорийными рационами как альтернативный тип питания для редукции избыточной МТ, но требует обязательного контроля со стороны медицинских специалистов.

Палео-рацион

Палео-рацион (palaeolithic diet, palaeo diet, диета «собирателя»). Это не столько диета как ежедневный рацион, сколько образ жизни или, вернее, прототип образа жизни человека эпохи палеолита. В основу рациона положены знания о предках современного человека в эпоху каменного века (от 2,6 млн до 10 000 лет назад), когда люди не умели обрабатывать землю, собирать и обрабатывать урожай, не занимались животноводством. Данные о формировании генома человека тоже относятся примерно к эпохе палеолита (период 10000 лет назад) и позволяют предположить, что данный стиль питания генетически оптимально подходит организму. Данные медицинских и археологических исследований показывают, что люди каменного века не имели дегенеративных заболеваний, что отчасти можно объяснить характером питания [57]. Исследования аборигенов Австралии отмечают повышение риска развития ожирения и СД 2 типа при переходе на «западный» стиль питания, тогда как возвращение к традиционному питанию значительно улучшало профиль метаболических показателей [58]. Это дает основание сторонникам палео-рациона утверждать, что данная модель питания может стать эталонным образцом диеты для снижения риска развития «болезней цивилизации» [57].

Питание древних людей во многом зависело от географического региона проживания, климатических условий и значительно отличалось по нутриентному составу. Рацион включал мясо животных, рыбу, овощи, в том числе, корнеплоды, фрукты, семена и орехи. По археологическим данным у 75% сообществ охотников-собирателей более 30-35% энергетической ценности рациона приходилось на животные источники [57]. Во всех случаях такой рацион практически исключал зерновые, бобовые, молоко и молочные продукты. И, вероятно, способами приготовления пищи были отваривание, запекание или жарка в условиях пламени. В современных условиях из технологий приготовления пищи используются отваривание, запекание, приготовление на пару и гриль.

Ассортимент продуктов палео-диеты повторяет «исторический» вариант и включает: нежирные сорта мяса, птицу, рыбу, овощи, в том числе, корнеплоды, фрукты, орехи и семена. Полностью исключает переработанное мясо, зерновые, макаронные изделия, бобовые, молочные продукты, соль, алкоголь и добавленный сахар, а также все продукты глубокой технологической переработки, такие как колбасные изделия, мясные деликатесы, пикантные закуски, готовые зерновые завтраки, блюда быстрого приготовления, сладкие и тонизирующие напитки, кондитерские изделия [59]. Следует отметить, что высокая доля про-

дуктов животного происхождения «роднит» данный рацион с кето-диетой.

Поскольку в состав палео-рациона входят только сырьевые источники еды, и продукты с высоким гликемическим индексом не встречаются, он может быть использован для редукции избыточной МТ и контроля СД 2 типа. В рационе ограничено потребление натрия, исключено использования добавленных соли и сахара, повышено потребление пищевых волокон и калия за счет более высокой доли овощей, фруктов и ягод, что создает благоприятные условия для снижения АД и маркеров воспаления [60].

Мета-анализ 4-х РКИ, оценивающих воздействие палео-рациона на ФР хронических неинфекционных заболеваний в сравнении с другими рационами питания, рекомендуемыми при различных проявлениях метаболического синдрома, отметил, что данный тип питания приводит к более быстрому краткосрочному улучшению компонентов метаболических нарушений: уменьшение окружности талии на 2,38 см, снижение САД и ДАД на 3,64 и 2,48 мм рт.ст., соответственно, глюкозы крови натощак на 0,16 ммоль /л, а также улучшению липидного профиля: снижению ТГ на 0,40 ммоль/л и повышению ХС ЛПВП на 0,12 ммоль/л [59]. В 2-летнем РКИ, проводимом среди женщин в постменопаузе с ожирением, также отмечено более выраженное снижение МТ, на 6,5 против 2,6 кг в контрольной группе, уменьшение окружности талии на 11,1 против 5,8 см в контрольной группе, а также улучшение липидного профиля [61].

Ряд исследований отмечают положительный эффект палео-диеты у пациентов с СД 2 типа в снижении гликированного гемоглобина, ТГ, ДАД, индекса массы тела и повышении ХС ЛПВП по сравнению с контрольной группой [62].

Однако, несмотря на успехи, данный рацион питания имеет серьезные нарекания. Специалисты обращают внимание на то, что ассортимент данного рациона создает условия для формирования дефицитных состояний. Так, исключение из рациона зерновых, бобовых, молочных продуктов неизбежно приводит к недостаточному потреблению витаминов группы В и кальция, что повышает риск развития остеопороза, поскольку потребление пищевого кальция снижается на 50%. В защиту данного рациона некоторые исследователи выдвинули предположение, что низкое потребление кальция компенсируется более низким выведением его из организма [63,64]. Наряду с более высоким потреблением магния с пищей и снижением экскреции кальция и магния с мочой баланс кальция в организме может быть сохранен [63]. Остается еще вопрос присутствия в рационе только животного белка, так как источники растительного белка (зерновые, бобовые, соя) практически полностью отсутствуют, что

может способствовать повышению онкологического риска при длительном соблюдении данного рациона.

Из ограничений использования рациона следует отметить и то, что ввиду высокого содержания животного белка в рационе, он противопоказан для пациентов с заболеваниями почек. Также исследователи отмечают более высокую стоимость рациона, что является дополнительным ограничением для долгосрочного использования [65].

Несмотря на существующие ограничения рациона, исследователей привлекает возможность коррекции липидного профиля при его использовании, и потому изучение его эффективности продолжается, в том числе, и среди пациентов с ишемической болезнью сердца [66].

Наряду с демонстрируемыми в исследованиях положительными воздействиями на метаболические показатели при использовании палео-рациона остается много дискуссионных вопросов, решение которых требует дополнительного изучения. Поэтому в настоящее время у специалистов нет оснований широко рекомендовать пациентам данный тип питания.

Все представленные в статье диетические стили соответствуют принципам рациона здорового питания, однако имеют некоторые модификации, благодаря которым снискали популярность и своих последователей. Эффективность предложенных рационов де-

монстрируют результаты проведенных исследований и данные мета-анализов. Накопленная база доказательной медицины пополняется, добавляя аргументы «за» и «против» использования данных рационов, а также позволяя формировать специалистам критерии для краткосрочного или долгосрочного их использования.

Заключение

В заключение стоит отметить, что диетологи, отвечая на запросы пациентов, работают с разными вариантами как здорового, так и лечебно-профилактического питания, чтобы предложить более адресные рационы, оптимально вписывающиеся в ежедневный образ жизни пациента, тем самым обеспечивая более высокую приверженность. Что касается обсуждаемых в данной статье рационов, то даже на фоне наблюдаемых недостатков большинство исследователей отмечают выраженное положительное влияние на кардиометаболические показатели, что делает эти модели питания привлекательными для использования.

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. WHO Regional Office for Europe Food and health in Europe: a new basis for action. WHO regional publications. European series; №96. Copenhagen: WNO; 2004 [cited by Mar 28, 2020]. Available from: <https://www.who.int/nutrition/publications/policies/isbn928901363X/en/>.
2. WHO: Healthy diet. [cited by Mar 28, 2020]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>.
3. WHO Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization. Geneva: WHO; 2014 [cited by Mar 28, 2020]. Available from: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-action-plan/en/>.
4. Healthy nutrition: plan of action to develop regional programmes in the Russian Federation. Report on a meeting: Arkhangelsk, Russian Federation, 10-20 September 2000. Copenhagen: WNO; 2001 [cited by Mar 28, 2020]. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/120298/E73183.pdf.
5. Methodical recommendations MR 2.3.1.2432-08 Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Methodical recommendations. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2009 [cited by Mar 28, 2020]. Available from: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583 (In Russ.) [Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 Нормы физиологических потребностей энергии и пищевых веществ для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009 [цитировано 28.03.2020]. доступно на: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583].
6. Aburto N.J., Hanson S., Gutierrez H., et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: a systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1378. DOI:10.1136/bmj.f1378.
7. Aburto N.J., Ziolkovska A., Hooper L., et al. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1326. DOI:10.1136/bmj.f1326.
8. He F.J., Li J., Macgregor G.A. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f1325. DOI:10.1136/bmj.f1325.
9. He F.J., Macgregor G.A. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2011;378(9789):380-2. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61174-4.
10. Taylor R.S., Ashton K.E., Moxham T., et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens*. 2011;24(8):843-53. DOI:10.1038/ajh.2011.115.
11. WHO Guideline: Potassium intake for adults and children. Geneva: WHO; 2012 [cited by Mar 28, 2020]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/9789241504829>.
12. WHO Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva: WHO; 2012 [cited by Mar 28, 2020]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/9789241504836>.
13. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E., et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1117-24. DOI:10.1056/NEJM199704173361601.
14. Svetkey L.P., Sacks F.M., Obarzanek E., et al. The DASH Diet, Sodium Intake and Blood Pressure Trial (DASH-sodium): Rationale and Design. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *J Am Diet Assoc*. 1999;99(8):96-104. DOI:10.1016/S0002-8223(99)00423-X.
15. Ge L., Sadeghirad B., Ball G.D.C., et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2020;369:m696. DOI:10.1136/bmj.m696.
16. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M., et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*. 2001;344(1):3-10. DOI:10.1056/NEJM200101043440101.
17. Saneeli P., Salehi-Abargouei A., Esmaillzadeh A., Azadbakht L. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(12):1253-61. DOI:10.1016/j.numecd.2014.06.008.
18. Chivaroli L., Vigiouliou E., Nishi S.K., et al. DASH Dietary Pattern and Cardiometabolic Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients*. 2019;11(2):338. DOI:10.3390/nu11020338.
19. Sacks F.M., Appel L.J., Moore T.J., et al. A dietary approach to prevent hypertension: a review of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Study. *Clin Cardiol*. 1999;22(7):III6-10. DOI:10.1002/clc.4960221503.
20. Sievo M., Lara J., Chowdhury S., et al. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2015;113(1):1-15. DOI:10.1017/S0007114514003341.
21. Maddock J., Ziauddeen N., Ambrosini G.L., et al. Adherence to a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-type diet over the life course and associated vascular function: a study based on the MRC 1946 British birth cohort. *Br J Nutr*. 2018;119(5):581-9. DOI:10.1017/S0007114517003877.
22. Blumenthal J.A., Babyak M.A., Hinderliter A., et al. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med*. 2010;170(2):126-35. DOI:10.1001/archinternmed.2009.470.

23. Jacobs S., Harmon B.E., Boushey C.J., et al. A priori-defined diet quality indexes and risk of type 2 diabetes: the multiethnic cohort. *Diabetologia*. 2015;58(1):98-112. DOI:10.1007/s00125-014-3404-8.
24. Jannasch F., Kröger J., Schulze M.B. Dietary Patterns and Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Nutr*. 2017;147(6):1174-82. DOI: 10.3945/jn.116.242552.
25. Shirani F., Salehi-Abargouei A., Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on some risk for developing type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis on controlled clinical trials. *Nutrition*. 2013;29(7-8):939-47. DOI:10.1016/j.nut.2012.12.021.
26. de Paula T. P., Steemburgo T., de Almeida J.C., et al. The role of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet food groups in blood pressure in type 2 diabetes. *Br J Nutr*. 2012;108(1):155-62. DOI:10.1017/S0007114511005381.
27. Chatterjee R., Yeh H.C., Edelman D., Brancati F. Potassium and risk of Type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2011;6(5):665-72. DOI:10.1586/ee.11.60.
28. Villegas R., Gao Y.T., Yang G., et al. Dietary calcium and magnesium intakes and the risk of type 2 diabetes: the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(4):1059-67. DOI:10.3945/ajcn.2008.27182.
29. Soltani S., Arablou T., Jayedi A., Salehi-Abargouei A. Adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet in relation to all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J*. 2020;19(1):37. DOI:10.1186/s12937-020-00554-8.
30. Sakhaei R., Shahvazi S., Mozaffari-Khosravi H., et al. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Style Diet and an Alternative Mediterranean Diet are Differently Associated with Serum Inflammatory Markers in Female Adults. *Food Nutr Bull*. 2018;39(3):361-76. DOI:10.1177/0379572118783950.
31. Kim H., Andrade F.C. Diagnostic status of hypertension on the adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *Prev Med Rep*. 2016;4:525-31. DOI:10.1016/j.pmedr.2016.09.009.
32. Banerjee T., Crews D.C., Wesson D.E., et al. High Dietary Acid Load Predicts ESRD among Adults with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(7):1693-700. DOI:10.1681/ASN.2014040332.
33. Goraya N., Simoni J., Jo C.H., Wesson D.E. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(3):371-81. DOI:10.2215/CJN.02430312.
34. Banerjee T., Crews D.C., Wesson D.E., et al. Dietary Acid Load and Chronic Kidney Disease Among Adults in the United States. *BMC Nephrol*. 2014;15:137. DOI:10.1186/1471-2369-15-137.
35. Rebholz C.M., Crews D.C., Grams M.E., et al. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and risk of subsequent kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(6):853-61. DOI:10.1053/j.ajkd.2016.05.019.
36. Bach K.E., Kelly J.T., Palmer S.C., et al. Healthy Dietary Patterns and Incidence of CKD: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(10):1441-9. DOI:10.2215/CJN.00530119.
37. National Kidney Foundation KDOQI Clinical practice guideline for nutrition in chronic kidney disease: 2019 Update. Public Review DRAFT. October 2019 [cited by Mar 28, 2020]. Available from: <https://www.kidney.org/professionals/kdoqi-guidelines-commentary-nutrition>.
38. Tyson C.C., Nwankwo C., Lin P.-H., Svetkey L. P. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH). Eating Pattern in Special Populations. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(5):388-96. DOI:10.1007/s11906-012-0296-1.
39. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122 [In Russ.] [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
40. Whelton P.K., Carey R. M., Aronow W. S., et al. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-324. DOI:10.1161/HYP.0000000000000066.
41. de Boer I.H., Bangalore S., Benetos A., et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273-84. DOI:10.2337/dci17-0026.
42. Evert A.B., Dennison M., Gardner C.D., et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731-54. DOI:10.2337/dci19-0014.
43. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B., et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832. DOI:10.1161/STR.0000000000000046.
44. Tinsley G.M., La Bounty P.M. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev*. 2015;73(10):661-74. DOI:10.1093/nutrit/nuv041.
45. Mattson M.P., Longo V.D., Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*. 2017;39:46-58. DOI:10.1016/j.arr.2016.10.005.
46. Alhamban B.A., Garcia-Alvarez A., Alzahrnai A.H., et al. Alternate-day versus daily energy restriction diets: which is more effective for weight loss? A systematic review and meta-analysis. *Obes Sci Pract*. 2016;2(3):293-302. DOI:10.1002/osp4.52.
47. Malinowski B., Zalewska K., Węsierska A., et al. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders-An Overview. *Nutrients*. 2019;11(3):673. DOI:10.3390/nu11030673.
48. Patterson R.E., Laughlin G.A., LaCroix A.Z., et al. Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(8):1203-12. DOI:10.1016/j.jand.2015.02.018.
49. Trepanowski J.F., Kroeger C.M., Barnosky A., et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(7):930-8. DOI:10.1001/jamainternmed.2017.0936.
50. Varady K.A., Bhutani S., Klempel M.C., et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2013;12(1):146. DOI:10.1186/1475-2891-12-146.
51. Harvie M., Wright C., Pegington M., et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr*. 2013;110(8):1534-47. DOI:10.1017/S0007114513000792.
52. Sutton E.F., Beyl R., Early K.S., et al. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab*. 2018;27(6):1212-21.e3. DOI:10.1016/j.cmet.2018.04.010.
53. Harvie M.N., Pegington M., Mattson M.P., et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(5):714-27. DOI:10.1038/ijo.2010.171.
54. Martens C.R., Rossman M.J., Mazzeo M.R., et al. Short-term time-restricted feeding is safe and feasible in non-obese healthy midlife and older adults. *Geroscience*. 2020;42(2):667-86. DOI:10.1007/s11357-020-00156-6.
55. Horne B.D., Muhlestein J.B., Anderson J.L. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):464-70. DOI:10.3945/ajcn.115.109553.
56. Dong T.A., Sandesara P.B., Dhindsa D.S., et al. Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? *Am J Med*. 2020;S0002-9343(20)30335-1. DOI:10.1016/j.amjmed.2020.03.030.
57. Cordain L., Miller J.B., Eaton S.B., et al. Plant-animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(3):682-92. DOI:10.1093/ajcn/71.3.682.
58. O'Dea K. Westernisation, insulin resistance and diabetes in Australian aborigines. *Med J Aust*. 1991;155(4):258-64.
59. Manheimer E.W., van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Pijl H. Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):922-32. DOI:10.3945/ajcn.115.113613.
60. Myles I.A. Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. *Nutr J*. 2014;13:61. DOI:10.1186/1475-2891-13-61.
61. Mellberg C., Sandberg S., Ryberg M., et al. Long-term effects of a Paleolithic-type diet in obese postmenopausal women: a 2-year randomized trial. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(3):350-7. DOI:10.1038/ejcn.2013.290.
62. Jönsson T., Granfeldt Y., Åhrén B., et al. Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized cross-over pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:35. DOI:10.1186/1475-2840-8-35.
63. Boers I., Muskiet F.A.J., Berkelaar E., et al. Favourable effects of consuming a Paleolithic-type diet on characteristics of the metabolic syndrome: a randomized controlled pilot-study. *Lipids Health Dis*. 2014;13:160. DOI:10.1186/1476-511X-13-160.
64. Frassetto L.A., Schloetter M., Mietus-Synder M., et al. Metabolic and physiologic improvements from consuming a paleolithic, hunter-gatherer type diet. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(8):947-55. DOI:10.1038/ejcn.2009.4.
65. Genoni A., Lo J., Lyons-Wall P., Devine A. Compliance, Palatability and Feasibility of PALEOLITHIC and Australian Guide to Healthy Eating Diets in Healthy Women: A 4-Week Dietary Intervention. *Nutrients*. 2016;8(8):481. DOI:10.3390/nu8080481.
66. Lindeberg S., Jönsson T., Granfeldt Y., et al. Paleolithic diet improves glucose tolerance more than a Mediterranean-like diet in individuals with ischaemic heart disease. *Diabetologia*. 2007;50(9):1795-807. DOI:10.1007/s00125-007-0716-y.

About the Authors:

Olga B. Shvabskaia – Researcher, Laboratory of Nutritional Epidemiology, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Natalia S. Karamnova – MD, PhD, Head of Laboratory of Nutritional Epidemiology, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Olga V. Izmailova – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Primary Prevention of Chronic Noncommunicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Сведения об Авторах:

Швабская Ольга Борисовна – н.с., лаборатория эпидемиологии питания, НМИЦ ТПМ

Карамнова Наталья Станиславовна – к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания, НМИЦ ТПМ

Измайлова Ольга Викторовна – к.м.н., с.н.с., отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ТПМ

Меры популяционной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, направленные на снижение потребления соли: международный опыт и перспективы внедрения в Российской Федерации

Юлия Андреевна Баланова*, Анна Васильевна Концевая,
Наталья Станиславовна Карамнова, Динара Камильевна Муканеева,
Оксана Михайловна Драпкина

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

Избыточное потребление соли – важный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), тесно связанный с уровнем артериального давления в популяции. Целью настоящего обзора является изучение мер популяционной профилактики ССЗ, направленных на снижение потребления соли, используемых в мире и оценка потенциала их внедрения в Российской Федерации с учетом уже действующих. Представлен опыт стран, внедрявших меры по снижению потребления соли на популяционном уровне, выделены основные компоненты стратегии, направленной на коррекцию этого фактора риска в Российской Федерации. Основными составляющими популяционного подхода по снижению потребления соли являются: оценка фактического потребления соли населением, оценка источников поступления соли в организм, мониторинг содержания соли в готовых продуктах и работа с производителями по снижению ее количества, информационно-коммуникационная компания, профилактическое консультирование, изменение в маркировке продуктов, налоговые меры. Фактором, влияющим на успешность разрабатываемой стратегии, является создание национальной стратегии и комплексный подход к проблеме. Меры, эффективность и значимость которых убедительно доказана, в Российской Федерации пока не приняты в должном объеме. На настоящий момент налогообложение продуктов с повышенным содержанием соли и налоговое субсидирование здоровой пищи не применяется. Отсутствие законодательных мер по сокращению соли при производстве продуктов питания определяет низкую вовлеченность в этот процесс их производителей. В первую очередь, это целесообразно сделать в отношении формирующих рацион продуктов, ежедневно массово потребляемых, таких как хлебобулочные и молочные изделия, мясопродукты.

Ключевые слова: потребление соли, популяционные меры, информационно-коммуникационная компания, мониторинг потребления соли, маркировка продуктов, налоговые меры.

Для цитирования: Баланова Ю.А., Концевая А.В., Карамнова Н.С., Муканеева Д.К., Драпкина О.М. Меры популяционной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, направленные на снижение потребления соли: международный опыт и перспективы внедрения в Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):966-976. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-08.

Population-based Cardiovascular Disease Prevention Measures Aimed at Reducing Salt Intake: Analysis of International Strategies and Prospects for Implementation in the Russian Federation

Yulia A. Balanova*, Anna V. Kontsevaya, Natalia S. Karamnova, Dinara K. Mukaneeva, Oxana M. Drapkina
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

High salt intake is an important risk factor for cardiovascular diseases (CVD), closely related to the level of blood pressure in the population. The purpose of the review: to study population-based interventions for CVD prevention, aimed at reducing salt intake; to assess the potential for their implementation in the Russian Federation. We presented population based strategies for dietary salt intake reduction used in different countries. The main components of strategies aimed to correct this risk factor in the Russian Federation were identified. The main components of the population-based approach to reducing salt intake are: determining population salt consumption, identifying sources of salt in the diet, monitoring of salt content in products, engaging with the food industry, consumer awareness campaigns, changes in product labeling, tax measures. An integrated approach to the problem is the most successful. Measures which were highly effective have not yet been fully implemented in the Russian Federation. At the moment, taxation of high-salt foods and tax subsidies for healthy food are not applied. Food manufacturers are not sufficiently involved – there are no legislatively introduced measures to reduce salt through food reformulation. Firstly it has to be applied to diet-forming products that are consumed daily, such as bakery and dairy products, and meat products.

Key words: salt consumption, population measures, information and communication company, salt consumption monitoring, product labeling, tax measures.

For citation: Balanova Y.B., Kontsevaya A.V., Karamnova N.S., Mukaneeva D.K., Drapkina O.M. Population-based Cardiovascular Disease Prevention Measures Aimed at Reducing Salt Intake: Analysis of International Strategies and Prospects for Implementation in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):966-976. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-08.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): JBalanova@gnicpm.ru

Received/Поступила: 22.04.2020

Accepted/Принята в печать: 28.05.2020

Введение

Известно, что рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) суточная норма потребления соли составляет <5 г/сут (2 г натрия/сут). Однако среднее количество потребляемой соли в день значительно выше [1,2]. Важность проблемы нашла отражение в Глобальном плане действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2012-2020 гг., где добровольной целью стран-участников является задача сокращения потребления соли на 30% [3].

В сфере изучения потребления соли регулярно выходят исследования под общим названием «The Science of Salt» (Наука о соли) – систематические обзоры текущих исследований на данную тему [4-6]. В работе этого цикла S.R. Thout и соавт. по последним опубликованным работам показали значительные географические различия в потреблении соли – от 6,75 г/сут в Барбадосе до 10,66 г/сут в Португалии [5], а в странах Азии потребление соли отмечается на еще более высоком уровне [7]. Роль количества соли в рационе питания давно изучается во многих странах [8,9]. Известно, что избыточное потребление соли – важнейший фактор риска, тесно связанный с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В исследовании PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology study), при анализе данных 18 стран и свыше 100 тыс. обследованных, была показана статистически значимая связь между потреблением соли и риском сердечно-сосудистых событий – минимальные значения отмечались среди лиц, потребляющих соль в умеренных количествах (3-5 г/сут) [7]. Важную роль играет потребление соли для уровня артериального давления (АД) [1]. F.J. He и G.A. MacGregor в своем обзоре показали статистически значимую связь между количеством потребления соли и показателями АД, в том числе такая связь отмечается между потреблением соли и ростом АД по материалам исследовании INTERSALT (Intersalt Cooperative Research Group). Роль потребления соли в популяционном уровне АД подтверждают и более поздние исследования INTERMAP (International Study of Micro- and Macro- Nutrients and Blood Pressure) и EPICA-Norfolk (Norfolk Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer) [8]. Роль избыточного потребления соли в дальнейшем развитии АГ и потребления соли показали и японские исследователи Н. Takase и соавт. [10].

Важное место в изучении проблемы потребления соли играют исследования, демонстрирующие положительное влияние снижения количества соли в рационе питания на популяционном уровне [6,11]. Так, снижение средних значений АД, количества инсультов и смертности от них в Японии на 80% обусловлено инициированной правительством кампании по снижению традиционно высокого потребления соли в

стране [12]. Отдельного описания заслуживает опыт Финляндии, где с середины 70-х годов прошлого века началась активная кампания по снижению потребления соли на уровне популяции. Уменьшение потребления соли на треть за счет соединения усилий правительства, медицинского сообщества, пищевой промышленности, средств массовой информации, привело к снижению средних значений АД на 10 мм рт.ст., количества инсультов и ишемической болезни сердца, а также увеличению ожидаемой продолжительности жизни на 6 лет [8].

Снижение потребления соли на популяционном уровне имеет и значимый социально-экономический эффект. Так Asaria и соавт. показали, что сокращение потребления соли на 15% за десятилетний период в 23 странах могло бы предотвратить 8,5 млн смертей от сердечно-сосудистых заболеваний [13], причем такое снижение достижимо за счет уменьшения количества соли в переработанных продуктах и информационной кампании, направленной на донесение населению важности ограничения соли в рационе. Затраты на реализацию мер, позволяющих добиться такого снижения, составляют 0,09 \$ на чел/год. Интересные данные получила исследовательская группа из США – С.М. Smith-Spangler и соавт. Авторы смоделировали сокращение потребления соли на уровне популяции на 9,5%, что могло бы привести снижению систолического артериального давления на 1,25 мм рт.ст. и, как следствие, предотвращению свыше 513 тыс. инсультов и 480 тыс. инфарктов, а также экономии в прямых медицинских расходов на 32,1 млрд долларов [14]. Во многих странах проводятся исследования, в которых методом моделирования определяются социально-экономические эффекты снижения потребления соли на уровне популяции, результаты этих исследований являются обоснованием для последующего внедрения комплексных программ, на уровне страны. Заслуживает внимания работа Н. Mason и соавт., рассчитавших социально-экономический эффект мер, направленных на снижение потребления соли, эффективных по опыту стран Ближнего Востока и Африки [15]. Авторы показали, что внедрение в Турции, Тунисе, Сирии и Палестине существующих мер популяционной профилактики, таких как информационная кампания, сотрудничество с пищевой промышленностью для снижения соли в готовых продуктах и изменений в маркировке в сумме могут дать снижение потребления соли до 30% и экономию бюджета каждого государства.

Положительное влияние снижения потребления соли на популяционном уровне является стимулом для научного сообщества проводить поиск мер популяционной профилактики, направленных на снижение количества соли в рационе. Большой интерес,

в связи с этим вызывают меры, внедренные в разных странах, и оценка их эффективности с определением потенциала внедрения в Российской Федерации (РФ).

Таким образом, целью настоящего анализа является изучение используемых в мире мер популяционной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, направленных на снижение потребления соли, и оценка потенциала их внедрения в РФ с учетом уже действующих.

Одним из первых государств, с начала нового тысячелетия внедрявших на государственном уровне политику снижения потребления соли, является Финляндия, работающая над проблемой с 70-х годов прошлого века, применившая комплексный подход к снижению потребления соли на популяционном уровне. Снижение потребления соли с 12 г/сут (1979) до 9 г/сут (2002) стало возможным благодаря государственной поддержке программы, проведению информационно-коммуникационных компаний, вовлечению производителей продуктов, принятию нового закона о вынесении информации о количестве содержащейся соли на этикетке продуктов и использованию дополнительной маркировки продуктов с высоким содержанием соли в составе [8].

Одним из наиболее значимых в контроле потребления соли является опыт Великобритании, изложенный в ряде работ F.J. Fe и соавт. и на нем стоит остановиться более детально. Для реализации комплексного подхода к решению проблемы при сотрудничестве Consensus

Action on Salt and Health (CASH) и Food Standards Agency (FSA) в сотрудничестве с пищевой промышленностью была разработана программа по сокращению потребления соли [8,16]. Основные компоненты программы представлены на рис. 1.

Согласно представленной схеме [15], после выделения «избыточного потребления соли» как фактора риска, последовала оценка уровня фактического потребления соли в рационе жителей Великобритании. Для этого было проведено популяционное исследование National Diet and Nutrition Survey с использованием метода суточного воспроизведения рациона питания были определены пищевые продукты – основные источники поступления избыточного количества соли. Также была проведена оценка 24-часовой экскреции натрия с мочой для расчета количества потребляемой соли. Основными источниками соли в рационе британцев явились хлеб, переработанное мясо и сыр, а среднее потребление соли составило 9,5 г/сут. Интересно, что только 5% избыточного потребления соли приходилось на долю сырьевых продуктов, 15% – на привычку досаливания уже приготовленной пищи, тогда как основная доля в 80% отводилась на переработанные продукты готовые к употреблению.

На следующем этапе, исходя из среднего потребления соли, была поставлена цель снизить его до 6 г за счет снижения количества соли на 40% при приготовлении и на 40% – в пищевой промышленности. Такое снижение возможно за счет широкого инфор-

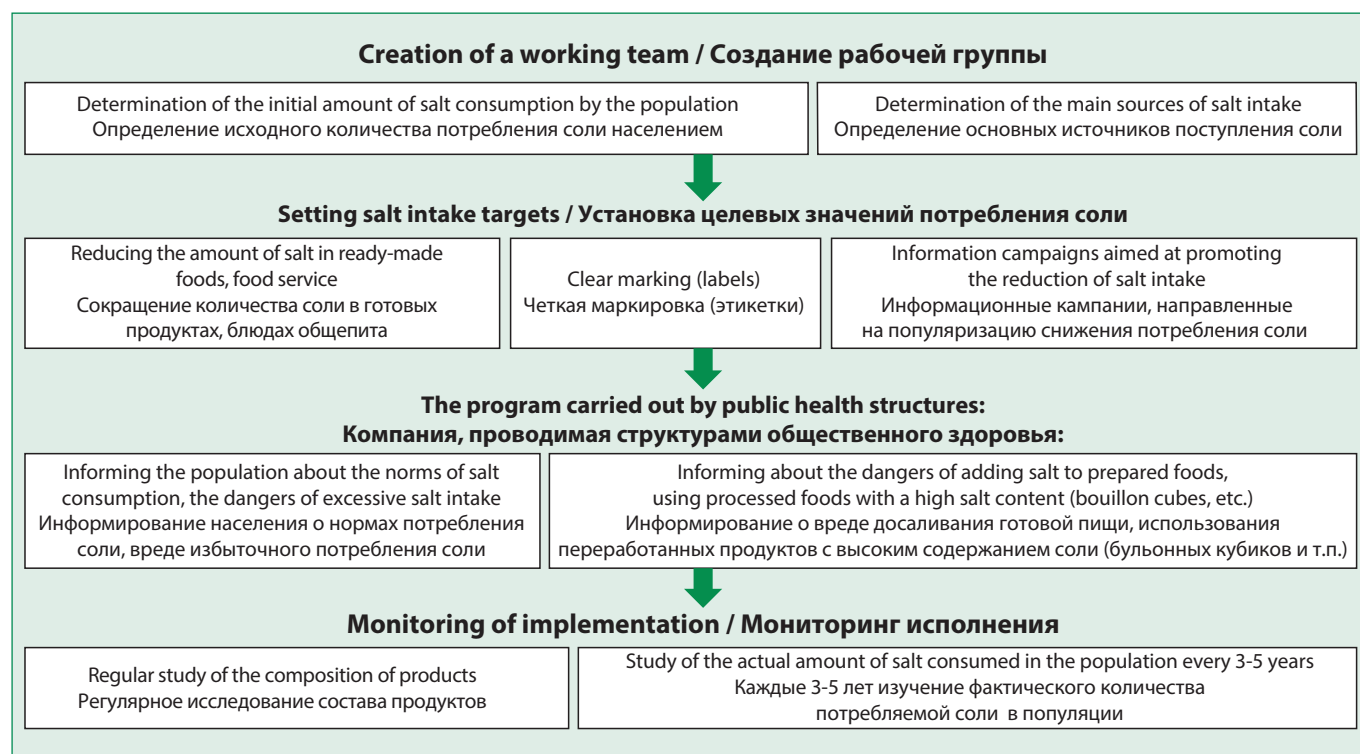


Figure 1. Comprehensive program to reduce salt intake in the UK [adapted from 8, 16]

Рисунок 1. Комплексная программа по снижению потребления соли в Великобритании [адаптировано из 8,16]

мирования населения о важности сокращения количества соли в рационе с одной стороны и взаимодействием с производителями пищевой продукции с другой. Так, в рамках этого взаимодействия были отобраны 85 категорий переработанных продуктов с высоким содержанием соли в составе для снижения его на 10-20% в течение 2-х лет. Большая работа была проведена в системе маркировки – на этикетку должна быть вынесена полная информация о составе продукта. Интересен опыт по маркировке продуктов в системе «светофор», когда в зависимости от содержания соли, жиров и сахара цвет этикетки может быть красным, желтым или зеленым.

Результатом комплексной программы в Великобритании явилось снижение потребления соли с 9,5 г/сут в 2000-2001 гг. до 8,1 г/сут в 2011 г. Однако программа, столь успешно стартовавшая, в последние годы испытывает определенные трудности, связанные в том числе с тем, что ответственность за количество соли в готовых продуктах была целиком переложена на производителей, не всегда заинтересованных в соблюдении установленных норм [17]. Однако в целом эту работающую модель за основу в национальных программах взяли многие страны – так, в Австралии действует программа World Action on Salt and Health (WASH), в Европе – European Salt Action Network, в Испании – Collaboration Plan for the Improvement of the Composition of Food and Beverages.

Таким образом, основными компонентами стратегии по снижению потребления соли на популяционном уровне являются составляющие, описание которых будет дано ниже.

Оценка источников поступления соли

Такая оценка крайне важна для комплексной программы по снижению потребления соли. Именно на выделении основных источников поступления соли базируется дальнейший комплекс разрабатываемых мер. Как было показано выше, в Великобритании, одной из первых предложивших комплексную программу по снижению потребления соли, основными источниками соли в рационе явились хлеб, переработанное мясо и сыр [17]. В более позднем систематическом обзоре S. Bhat и соавт. получены сходные данные – основными источниками поступления соли являлись хлебные, крупяные и злаковые изделия, мясная и молочная продукция [18]. E. Menyan и соавт. показали, что основным источником соли в рационе жителей стран с низким и средним уровнем доходов является хлеб. Помимо него, со значимыми географическими различиями во вкладе – мясопродукты, соленая рыба, соусы, спреды, приправы, пицца, сэндвичи, морепродукты [19] при общем росте доли переработанных продуктов в рационе.

Мониторинг потребления соли и ее содержания в готовых продуктах

Как показали K. Trieu и соавт., среди 75 стран, имеющих Национальную стратегию по сокращению соли, мониторинг ее потребления осуществляется в большинстве – как оценкой 24-часовой экскреции натрия с мочой, так и методом суточного воспроизведения рациона питания, а также при исследовании бюджетов домохозяйств [2]. Такой анализ позволяет оценить не только исходный уровень потребления соли, но и динамику в ответ на внедряемые меры.

Подобный мониторинг важен для понимания, выполняют ли представители бизнеса достигнутые соглашения по количеству соли в производимых продуктах или в блюдах общественного питания. Информация о содержании соли в готовых продуктах и блюдах общепита собирается в 52 странах путем анализа этикеток, контрольных закупок, лабораторного анализа. Так, организацией World Action on Salt&Health (WASH) публикуются большие массивы данных, посвященные количеству соли в готовых продуктах и блюдах общепита с % снижения соли от заявленного. По данным индийских исследователей, в стране увеличилось содержание соли за период с 2010 по 2014 гг. в некоторых категориях продуктов, например, в зерновых завтраках, молочных продуктах и соусах [20]. Кроме того, задачей мониторинга является анализ межстрановых различий в количестве соли в готовых продуктах. В 2018 WASH г. проанализировала содержание соли в одном из важнейших продуктов в рационе питания жителей разных стран – разных сортах хлеба. Исследование выявило ряд стран, где информация о соли не была доступна, и показало значимые территориальные различия в ее количестве на 100 г продукта [21]. Этой же организацией был проведен важный мониторинг, оценивший количество соли в одинаковых продуктах разных стран: так, в России в хлопьях Nestlé Fitness содержится 2 г соли на 100 г, тогда как в Чили – только 0,72 г [22].

Информационно-коммуникационная/образовательная компания

Компании, направленные на информирование населения об основных компонентах здорового образа жизни, проводятся во многих странах [23]. Финляндия, запуская в 70-х годах прошлого века программу по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в составе которой – снижение потребления соли, важной составляющей частью ввела широкую информационную компанию, направленную на повышение осведомленности покупателей о вреде избыточного потребления соли [8]. Национальная стратегия, повышающая осведомленность населения, эффективна в отношении потребления соли в целом. Ее важность

также заключается в информированности потребителей об источниках поступления соли в организм – порядка 43% респондентов считают, что основным источником является соль, добавляемая при приготовлении пищи, тогда как ее наибольшее количество человек получает из промышленно произведенных продуктов – хлеба, сыра, переработанного мяса, солений и маринадов [19]. Учеными Новой Зеландии, Японии, Индонезии, Китая, Португалии и других стран подтверждена эффективность проведения образовательных программ среди населения [6,23]. Британская Food Standards Agency's (FSA) salt reduction programme, использовала средства массовой информации не только для информирования населения о вреде избыточного потребления соли, но и как рычаг воздействия на промышленные компании в рамках снижения количества используемой соли [23]. Однако исследователями было отмечено, что такой вклад несколько уступает по значимости изменению маркировки продуктов и вовлечению производителей.

Профилактическое консультирование на индивидуальном уровне, в трудовых коллективах и в целом на популяционном уровне

Профилактическое консультирование на индивидуальном уровне показало статистически значимое снижение потребления соли, однако ряд исследователей подчеркивает, что этот подход уступает в эффективности прочим в снижении глобального ущерба, ассоциированного с избыточным потреблением соли. Успешным опыт на уровне трудовых коллективов демонстрируют китайские исследователи [23]. Обучение персонала в рамках корпоративной части программы Swiss Nutrition and Salt Strategy показали шведские авторы [24]. На популяционном уровне воздействие уже тесно связано с образовательными программами, актуальность которых описана выше. Важной составляющей популяционной стратегии является донесение информации о норме потребления соли и об источниках ее поступления в организм с учетом региональных особенностей рациона питания [19].

Информация на упаковке продуктов

Изменения на этикетках продуктов в рамках контроля за содержанием критически значимых для человека пищевых веществ происходят во многих странах. Все больше стран делают информацию о количестве соли на этикетке обязательной – это может быть точное количество, % от суточной потребности, а в отдельных странах – цветовое оформление (рис. 2) [2]. Кроме того, в отдельных случаях на упаковке продукта может быть дана информация о пониженном содержании соли в составе [26].

Одним из направлений по снижению потребления соли является работа с детьми – это образовательные программы, изменения в школьном питании. Так, в Великобритании среди школьников 10 лет и их семей проводилась программа, включавшая образовательный компонент (40-минутные уроки по проблеме потребления соли – один раз в 2 нед на протяжении 1,5 мес) [27]. Учитывая, что основные приемы пищи у ребенка происходят именно дома, для снижения потребления соли для родителей было проведено профилактическое консультирование по технологии приготовления пищи в домашних условиях с акцентом на снижение количества соли и увеличение количества свежих овощей, фруктов и зелени в ежедневном рационе не только ребенка, но и семьи в целом. Кроме того, тщательно анализировалось количество соли, расходуемое каждой семьей (учет количества потраченной соли) и непосредственное потребление (по количеству натрия в суточной моче). Эта программа показала свою эффективность – снизилось не только количество потребления соли, но и показатели АД как среди детей, входящих в группу вмешательства, так и среди их семей в целом. Также положительный эффект продемонстрировала образовательная программа среди школьников Португалии, причем статистически значительно снизилось потребление соли среди детей, которые входили в группу вмешательства «Практика», осваивая способы замены соли при приготовлении пищи, но не в группе «Теория», члены которой получали обучающую информацию о вреде соли [28]. Важная программа осуществляется в США – в сотрудничестве с пищевыми компаниями проходит программа пошагового снижения содержания соли в школьном питании. Кроме того, после выделения важных продуктов в рационе ребенка, таких как хлебобулочные изделия и пицца, разработана стратегия по сокращению их потребления, снижению количества соли в них [29]. При этом J.A. Santos [30] отметил, что тогда как в школьных завтраках учеников начальной и средней школы США количество соли снижается, в обеденной порции – растет.

Еще одним важным аспектом является противодействие влиянию ориентированного на детей маркетинга пищевых продуктов с высоким содержанием соли. Влияние маркетинга на знания, предпочтения, покупки и уровень потребления детьми нездоровых продуктов продемонстрированы во многих исследованиях [31]. Однако реклама продуктов и напитков на каналах, ориентированных на детей, ограничена не во всех странах – хороший пример демонстрируют Дания, Испания, Франция, Швеция [32].

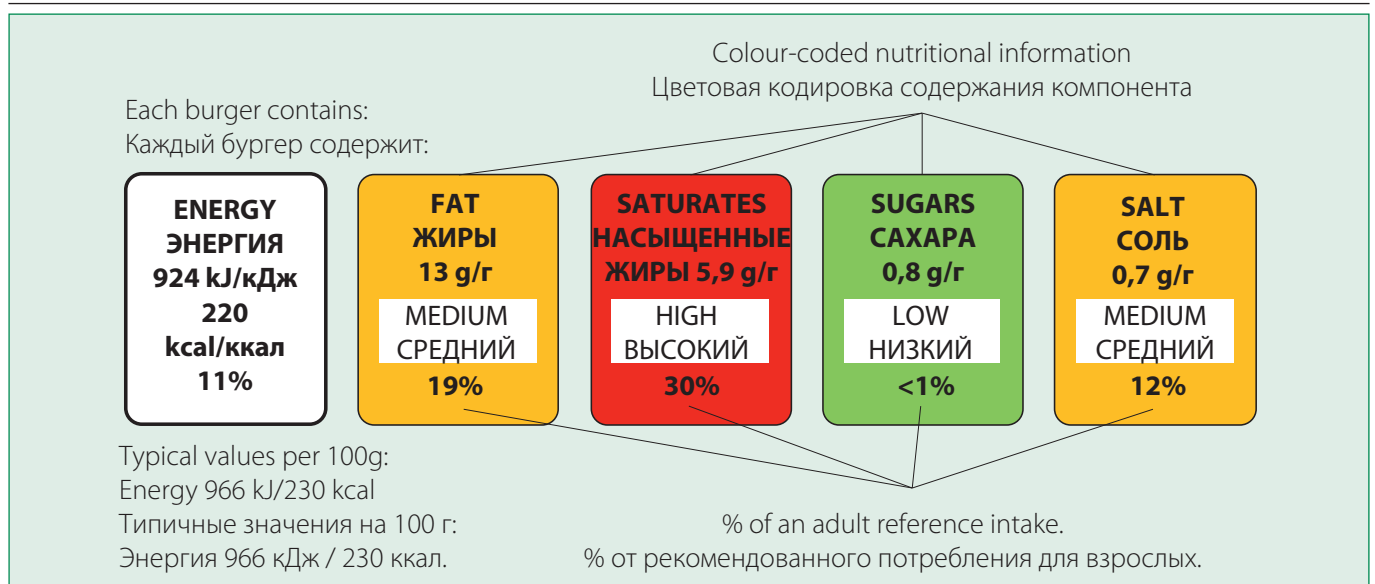


Figure 2. Example of a color label showing the percentage of nutrient content of the recommended daily allowance [adapted from 25]

Рисунок 2. Пример цветового оформления этикетки с указанием доли содержания нутриента от рекомендуемой суточной нормы [адаптировано из 25]



Figure 3. Example of an information poster on salt intake
WHO – World Health Organization

Рисунок 3. Пример информационного плаката о потреблении соли
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

Налоговые меры и субсидирование

В систематическом обзоре А.М. Throw и соавт. дается оценка мерам, принимаемым в разных странах, направленным на увеличение налогов на нездоровую пищу и субсидирование здоровой [32]. Отмечено, что субсидированием удастся увеличить потребление здоровой пищи, например, овощей и фруктов. Авторы отмечают, что при росте налогообложения одной категории (например, содержащей избыточное количество соли), может увеличиться потребление про-

дуктов другой категории. Однако, расчетное увеличение налогов на продукцию, содержащую избыточно количество соли, может снизить ее потребление на 40% [14]. Интересен опыт Венгрии, где с 2011 г. введен «Public health product tax», налог на продукты, не имеющие пользы с точки зрения общественного здравоохранения, в том числе – соленые снеки (к 2014 г. потребление их снизилось на 16%). Причем, если при первоначальном анализе (2012 г.) снижение в большей степени обусловлено изменением цены, то к 2014 г. – осведомленностью населения о вреде данной категории продуктов [33]. Помимо Венгрии, налог на соль введен в Португалии и Фиджи. В Португалии действует налог на добавленную стоимость на обработанные или упакованные продукты, которые являются основными источниками соли для потребителя, тогда как для необработанных продуктов питания налог снижен [2].

Вовлечение производителей пищевой промышленности

Порядка 81% национальных стратегий включают этот компонент. Одной из важнейших целевых категорий продуктов для внедрения снижения количества соли в мире, являются хлебобулочные изделия, также значимы выпечка, переработанное мясо, молочные продукты, соусы и полуфабрикаты [2]. Ряд стран уже вводит ограничения на количество соли в этих категориях,

это может делаться в плане достижения целевых показателей по содержанию соли с добровольным участием производителей в стране, как например, в Австрии, Новой Зеландии, Венгрии. Или быть обязательным, как в Нидерландах в отношении хлеба. Ряд стран планирует такие меры, проводя переговоры с представителями промышленности. Пример эффективного взаимодействия с производителями показывает Великобритания, в которой с 2001 по 2011 гг. отмечается постепенное снижение количества соли в хлебе, кетчупе, бисквитах и ряде других продуктов [16]. Об эффективности ряда программ по снижению соли в готовых продуктах в Австралии, США, Новой Зеландии говорит анализ J.A. Santos [20]. Однако в сфере ресторанного питания все не так однозначно – количество соли в продукции восьми наиболее крупных сетевых ресторанов фастфуда США значительно возросло в последние годы, тогда как в Канаде, Австралии наблюдается снижение содержания соли в аналогичных продуктах. Отдельно стоит отметить программу Healthy Hospital Food Initiative (HHFI), благодаря которой отмечено снижение соли в больничном рационе США [20].

С проблемами по реализации стратегии снижения потребления соли сталкиваются многие страны. Так, в Канаде не удалось достичь снижения количества соли в почти половине запланированных продуктов [17]. О недостаточных темпах снижения количества соли в готовых продуктах говорят и австралийские исследователи [34]. Трудности в реализации снижения количества соли в запланированных 150 категориях продуктов испытывают и в США [35].

В отношении контроля потребления соли важную роль играет создание плана действий в стране, а также уровень поддержки предлагаемых мер. Так, ряд стран имеет национальные стратегии [2], в некоторых странах руководящая роль принадлежит правительству (Аргентина, Финляндия, Франция, Великобритания), в других – неправительственным организациям (Япония, Австралия, Китай). В иных случаях – программа поддерживается представителями промышленности, как в Нидерландах например [36]. Ряд стран имеет законодательно утвержденные компоненты компании по снижению потребления соли – в Аргентине, Бельгии, Нидерландах и ряде других выделены обязательные категории продуктов с регулируемым сниженным количеством соли. Налоговые меры приняты в Венгрии, Португалии, законодательно внесены изменения в маркировку продуктов в Чили, Финляндии, Португалии и некоторых других странах. Есть также пример регуляции в системе государственных закупок соли в Швеции, США, Аргентине и ряде других стран [2].

Наибольший успех мер по контролю потребления соли достигается при комплексном подходе к проблеме

– сочетанию всех вышеописанных подходов. Именно такой путь позволил Финляндии при руководящей роли Finnish National Nutrition Council снизить потребление соли с 12 до 9 г/сут с 1978 по 2002 гг., а Великобритании при поддержке правительства и руководстве FSA и Департамента здравоохранения [36].

Таким образом, на основе международного опыта определены основные этапы работы по снижению популяционного уровня потребления соли. С точки зрения описанных выше этапов и их наполнения целесообразно рассмотреть меры, существующие и целесообразные к внедрению в РФ.

Фактический уровень потребления соли в РФ – его мониторинг и оценка источников поступления соли

В РФ оценочные исследования по потреблению соли в масштабах страны проводятся Федеральной службой государственной статистики (Росстат), мы относимся к тем странам, популяционную оценку потребления соли в которых проводят опросным методом. По данным выборочного исследования рациона питания населения, проведенного Росстатом в 2013 г. уровень потребления соли, составил около 10 г/сут (в пересчете от уровня потребления натрия – 4145,1 мг). Не было отмечено различий в уровне потребления соли по типу поселения, проживания в разных природно-климатических зонах и уровню денежного дохода. С увеличением возраста уровень соли снижался с 11 г/сут (4445,7 мг натрия) среди 25-64 летних до 9,6 мг/сут (3852,5 мг натрия) среди лиц старше 65 лет. Однако, уровень потребления соли был одинаково высокий как среди лиц, имеющих алиментарно-зависимые заболевания или факторы риска, так и без таковых [37]. Исключение составили лишь лица, назвавшие себя вегетарианцами – 6,7 г соли (2546,2 мг натрия) в сравнении с находящимися на смешанном рационе – 11 г соли (4304 мг натрия). Повторное исследование, проведенное в 2018 г. продемонстрировало возросший уровень потребления соли – 11,35 г/сут. Снижение потребления соли наблюдалось с возрастом от 12,03 г/сут среди лиц трудоспособного возраста до 10,28 г/сут среди лиц старше 75 лет, однако оба уровня остаются в разы выше рекомендуемого. У женщин в рационе присутствие соли меньше – 9,13 г/сут, но и это значение много выше рекомендуемого [38].

Следует учитывать, что данные, представленные Росстатом [37,38], собранные методом суточного воспроизведения рациона питания, не учитывают количество соли, которое добавляет потребитель в уже приготовленное блюдо непосредственно перед приемом пищи, тогда как привычка «досаливания» в российской популяции имеет широкую распространенность – 40,5% [39].

Согласно данным специалистов ФИЦ питания и биотехнологии, источниками избыточного потребления поваренной соли в индивидуальном питании россиян являются – мясопродукты (35% случаев) хлебопродукты (27%), молочные продукты (14%), рыбопродукты (14%), овощные и фруктовые консервы, соковая продукция (10%) [40].

Регламентирующие документы

В РФ пока не установлен рекомендуемый популяционный уровень потребления соли, а вот рекомендуемый уровень для индивидуального потребления, соотнесенный с физиологическими потребностями организма, отражен в методических рекомендациях 2008 г. «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». Установленный уровень потребности в натрии равен 1300-1600 мг/сут [39], что соответствует 3,0-4,0 г поваренной соли. Физиологическая потребность для взрослых в натрии – 1300 мг/сут (3,0-3,25 г поваренной соли), а для детей в зависимости от возраста – от 200 до 1300 мг/сут (0,5-3,0 г/сут поваренной соли) [39]. Натрий является жизнеобеспечивающим элементом для человека, и потребление его ниже уровня физиологической потребности быстро приводит к формированию его дефицита и нарушению водно-электролитного баланса в организме. При повышении температуры окружающей среды или увеличении физической нагрузки потери организмом натрия усиливаются, поэтому рекомендуемый уровень потребления натрия/соли составляет не более 2000 мг/5,0 г/сут [41].

«Рекомендации по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания», утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 августа 2016 г. N 614 не регламентируют индивидуальные уровни потребления, поскольку данный документ ориентирован прежде всего на планирование объемов агропромышленного комплекса, что и отражено в преамбуле данного приказа. В документе приведены преимущественно сырьевые позиции пищевых продуктов, рассчитанные с учетом коэффициентов производственных сырьевых потерь, поэтому и уровень поваренной соли в нем значительно превышает рекомендуемый для индивидуального потребления [42].

Для организованных коллективов разработаны документы с указанием количества рекомендуемого потребления соли в сутки – прежде всего, это документы по организации питания детей дошкольного и школьного возрастов. Рекомендуемое количество соли, в зависимости от возрастной группы, составляет 5-6 г. Это количество «добавленной соли» предусмотрено

для использования в процессе приготовления пищи, т.е. дополнительно к уже содержащейся соли в пищевых продуктах (хлебобулочные изделия, молочные продукты, колбасные изделия), включенных в суточные продуктовые наборы. Поэтому суммарно количество соли получается выше рекомендуемого [43]. В более современных документах по питанию, разработанных для детей дошкольного и школьного возраста, проживающих в арктической зоне уже учтено содержание соли в готовых продуктах и количество соли для приготовления блюд снижено до 4 г, а для возрастной группы «1-3 года» – до 2 г/сут [44].

В настоящий момент в структуре национального проекта «Демография» действует федеральный проект «Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек» (01.01.2019 - 31.12.2024 гг.) и, в том числе, этот документ ставит задачей сокращение потребления соли [45].

Информация на упаковке продуктов

Следует отметить, что в РФ согласно ГОСТу P51074-2003 «Продукты пищевые. Информация для потребителя. Общие требования» [46] изготовитель не обязан детально информировать потребителя о содержании соли и других нутриентах. В разделе «Пищевая ценность» данного ГОСТа указано, что производитель должен указывать энергетическую и пищевую ценность по уровню содержания основных нутриентов: белка, жира, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов, если их содержание в 100 г (мл) пищевого продукта составляет не менее 2%, а для минеральных веществ и витаминов – не менее 5% от рекомендуемого суточного потребления, нет обязательного указания по вынесению информации о содержании соли на этикетку продукта и в ГОСТе 53598-2009 «Продукты пищевые. Рекомендации по этикетированию» [47].

Для повышения информирования потребителей о содержании критически значимых пищевых веществ (поваренной соли, сахара, жиров с насыщенными жирными кислотами и трансизомерами жирных кислот) в пищевой продукции Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) в 2018 г. выступила с инициативой проекта добровольной цветовой маркировки пищевых продуктов и напитков «Светофор», который стартовал 1 июня 2018 г. [44]. Маркировка производится согласно критериям разработанных методических рекомендаций [39]: красный цвет маркировки предназначен для продуктов с высоким содержанием соли, критерием является содержание соли $\geq 1,75$ г на 100 г твердой и жидкой продукции или $\geq 1,2$ г соли на 100 г хлебобулочных изделий. Маркировка зеленого цвета может быть нанесена на продукт

с содержанием соли $\leq 0,3$ г на 100 г или 100 мл продукции и $\leq 0,5$ г на 100 г хлебобулочных изделий. Проект добровольной маркировки «Светофор» поддержала одна из крупнейших розничных российских компаний X5 Retail Group, а также компания ООО «Юнилевер Русь». Однако, повышение ответственности производителей пищевых продуктов в плане обязательного вынесения информации о количественном содержании соли в изделии требует доработки на законодательном уровне.

Информационно-коммуникационная/ образовательная компания

С 2018 г. начал реализацию национальный приоритетный проект «Формирование здорового образа жизни и профилактика заболеваний в РФ», и одним из направлений информационной кампании данного проекта стала популяризация снижения потребления соли населением. В рамках данной Кампании разработаны и внедрены информационные материалы по снижению потребления соли для наружной рекламы (придорожные рекламные щиты, информационные плакаты), плакатов для медицинских учреждений, отделений и кабинетов медицинской профилактики, Центров здоровья (рис. 3). Печатные информационные материалы размещаются в журналах, газетах массового спроса, рекламные ролики и тематические заставки появились на 6-ти федеральных телевизионных каналах и радио РФ, интернет-ресурсах и на официальном портале о здоровом образе жизни – сайте «<https://takzdorovo.ru>» [48]. На нем помимо статей, были размещены онлайн-тесты и калькуляторы по рациону здорового питания, информация соответствующего содержания нашла отражение в интервью с ведущими медицинскими специалистами, звездами шоу-бизнеса, известными спортсменами и блогерами. При этом, представленная информация максимально адаптирована и разработана для разных возрастных и социальных групп целевой аудитории.

Примером образовательной программы может служить российско-японское сотрудничество, в рамках которого проводятся кулинарные мастер-классы, специалистами НМИЦ ТПМ и Национального центра церебральной и сердечно-сосудистой медицины издана брошюра «Рецепты Карусио», посвященная рецептуре блюд с низким содержанием соли и высокими вкусовыми качествами [49], однако, эти образовательные программы носят локальный характер и требуют более широкого внедрения.

Корпоративные программы

В рамках реализации федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» Министерство здравоохранения РФ выпустило модельные корпоративные

программы «Укрепление здоровья работающих», в которых описан ряд подходов к ограничению соли на рабочем месте (столовые предприятий и др.). В рамках проекта планируется массовое внедрение модельных корпоративных программ на предприятиях РФ [48].

С 2015 г. на регулярной основе осуществляется система диспансеризации взрослого населения РФ и профилактических осмотров. На заключительном этапе каждый пациент получает углубленное профилактическое консультирование в кабинете медицинской профилактики, в которое входит беседа о рационе здорового питания и необходимости контроля за потреблением соли. На индивидуальном уровне профилактическая работа с пациентом медицинских специалистов закреплена соответствующими документами и проводится на регулярной основе [50].

В рамках модернизации школьного питания активная работа проводится в регионах, лучшие региональные модели представляются для обмена опытом [49], вместе с тем, в регламентирующих документах по организации питания детей дошкольного и школьного возраста количество соли пока выше рекомендуемого [43].

Актуальным аспектом создания комплексной программы по снижению потребления соли в РФ является противодействие влиянию ориентированного на детей маркетинга пищевых продуктов с высоким содержанием соли – на телевизионных каналах для детей и подростков, на которых по частоте рекламы на первом месте – продукты питания и напитки с высокой долей продуктов, запрещенных к маркетингу для детей в соответствии с моделью профилей питательных веществ [51].

Заключение

Стоит отметить, что меры, эффективность и значимость которых убедительно доказана, в РФ пока не приняты в должном объеме. На настоящий момент налогообложение продуктов с повышенным содержанием соли в нашей стране не применяется, также, как и налоговое субсидирование здоровой пищи. Кроме того, в РФ нет достаточного вовлечения производителей продуктов питания – кроме добровольного участия в маркировке «Светофор», нет других инициатив или законодательно введенных мер по сокращению соли при производстве продуктов питания, не начата пока работа и с производителями пищевых продуктов и напитков по изменению рецептуры выпускаемой продукции с учетом снижения содержания соли. В первую очередь, это целесообразно сделать в отношении продуктов, формирующих рацион массово потребляемых ежедневно, таких как хлебобулочные и молочные изделия, мясопродукты.

Таким образом, на сложном пути по снижению популяционного потребления соли в РФ важную роль играет создание плана действий, разработка и принятие Национальной стратегии, основными компонентами которой должны стать меры, доказавшие эффективность во многих странах. Разработка национальной стратегии и плана ее реализации со сроками внедрения конкретных мероприятий может обеспечить многокомпонентный, комплексный подход к решению про-

блемы, а для успешной реализации предлагаемых мер поддержка и понимание стратегии должна быть на уровне Правительства.

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. World Health Organization. Meeting of the WHO Action Network on Salt Reduction in the Population in the European Region (ESAN). Meeting Report - Bern, Switzerland, 2019 [cited by Mar 24, 2020]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/publications/2019/11th-meeting-of-the-who-action-network-on-salt-reduction-in-the-population-in-the-european-region-esan-meeting-report-2019>.
2. Trieu K., Neal B., Hawkes C., et al. Salt reduction initiatives around the world—a systematic review of progress towards the global target. *PLoS one*. 2015;10(7):e0130247. DOI:10.1371/journal.pone.0130247.
3. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. Geneva: WHO; 2013 [cited by Mar 24, 2020]. Available from: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-action-plan/en/>.
4. Trieu K., McLean R., Johnson C., et al. The science of salt: a regularly updated systematic review of the implementation of salt reduction interventions (June–October 2015). *The Journal of Clinical Hypertension*. 2016;18(6):487–94. DOI:10.1111/jch.12806.
5. Thout S. R., Santos J. A., McKenzie B. The Science of Salt: Updating the evidence on global estimates of salt intake. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2019;21(6):710–21. DOI:10.1111/jch.13546.
6. Johnson C., Santos J. A., McKenzie B. et al. The science of salt: a regularly updated systematic review of the implementation of salt reduction interventions (September 2016–February 2017). *The Journal of Clinical Hypertension*. 2017;19(10):928–38. DOI:10.1111/jch.13099.
7. Powles J., Fahimi S., Micha R., Khatibzadeh S., et al. on behalf of the Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open*. 2013;3(12):e003733. DOI:10.1136/bmjopen-2013-003733.
8. He F. J., MacGregor G. A. A comprehensive review on salt and health and current experience of world-wide salt reduction programmes. *Journal of Human Hypertension*. 2009;23(6):363–84. DOI:10.1038/jhh.2008.144.
9. Poteshkina N. G. The decrease of sodium chloride consumption. Efficacy of preventive strategy. Part V. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;6(6):85–92 (In Russ.) [Потешкина Н.Г. Снижение потребления соли. Эффективность превентивной стратегии. Часть V. Российский Кардиологический Журнал. 2014;6(6):85–92]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-6-85-92.
10. Takase H., Sugiyama T., Kimura G., et al. Dietary sodium consumption predicts future blood pressure and incident hypertension in the Japanese normotensive general population. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(8):e001959. DOI:10.1161/JAHA.115.001959.
11. He F. J., Pombo-Rodriguez S., MacGregor G. A. Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischaemic heart disease mortality. *BMJ Open*. 2014;4(4):e004549. DOI:10.1136/bmjopen-2013-004549.
12. Ikeda N., Saito E., Kondo N., et al. What has made the population of Japan healthy? *Lancet*. 2011;378(9796):1094–105. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61055-6.
13. Asaria P., Chisholm D., Mathers C., et al. Chronic disease prevention: health effects and financial costs of strategies to reduce salt intake and control tobacco use. *Lancet*. 2007;370(9604):2044–53. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61698-5.
14. Smith-Spangler C. M., Jussola J. L., Enns E. A., et al. Population strategies to decrease sodium intake and the burden of cardiovascular disease: a cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2010;152(8):481–7. DOI:10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00212.
15. Mason H., Shoaibi A., Ghandour R., et al. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One*. 2014;9(1):e84445. DOI:10.1371/journal.pone.0084445.
16. He F. J., Brinsden H. C., MacGregor G. A. Salt reduction in the United Kingdom: a successful experiment in public health. *Journal of Human Hypertension*. 2014;28(6):345–52. DOI:10.1038/jhh.2013.105.
17. He F. J., Brown M., Tan M., MacGregor G. A. Reducing population salt intake – An update on latest evidence and global action. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2019;21:1596–601. DOI:10.1111/jch.13664.
18. Bhat S., Marklund M., Henry M. E., et al. Systematic Review of the Sources of Dietary Salt Around the World. *Adv Nutr*. 2020;11(3):677–86. DOI:10.1093/advances/nmz134.
19. Newson R. S., Elmadfa I., Biro G., et al. Barriers for progress in salt reduction in the general population. An international study. *Appetite*. 2013;71:22–31. DOI:10.1016/j.appet.2013.07.003.
20. Santos J. A., Sparks E., Thout S. R. et al. The Science of Salt: A global review on changes in sodium levels in foods. *Journal of Clinical Hypertension*. 2019;21(8):1043–56. DOI:10.1111/jch.13628.
21. World Action on Salt and Health (WASH) Global Bread Survey. White Bread, Wholemeal Bread, Flat Bread, Mixed Grain Bread (2018) [cited by Mar 02, 2020]. Available from: <http://www.worldactiononsalt.com/media/action-on-salt/awareness/salt-awareness-week-2018/FINAL-WASH-Bread-Survey-All-Data.pdf>.
22. World Action on Salt and Health (WASH). New Study Reveals Huge Differences in Salt Levels in the Same Iconic Food Brands in Different Countries (2014) [cited by Mar 02, 2020]. Available from: <http://www.worldactiononsalt.com/news/surveys/2014/international-product-survey/>.
23. Hyson L., Elliot-Green A., Lloyd-Williams F., et al. Systematic review of dietary salt reduction policies: Evidence for an effectiveness hierarchy? *PLoS One*. 2017;2(5):e0177535. DOI:10.1371/journal.pone.0177535.
24. Beer-Borst S., Eisenblatter J., Jent S., et al. Corporate health management: evaluation of an educational and environmental intervention to promote a balanced, less salty diet. Part 2: coaching of catering teams. *Ernährungs Umschau*. 2020;67(1):M14–M22. DOI:10.4455/eu.2020.002.
25. Food labels - Eat well [cited by Mar 02, 2020]. Available from: <https://www.nhs.uk/live-well/eat-well/how-to-read-food-labels/>.
26. Zandstra E. H., Lion R., Newson R. S. Salt reduction: Moving from consumer awareness to action. *Food Quality and Preference*. 2016;48:376–81. DOI:10.1016/j.foodqual.2015.03.005.
27. He F. J., Wu Y., Feng X. X., et al. School based education programme to reduce salt intake in children and their families (School-EduSalt): cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;350:h770. DOI:10.1136/bmj.h770.
28. Cotter J., Cotter M. J., Oliveira P., et al. Salt intake in children 10–12 years old and its modification by active working practices in a school garden. *Journal of Hypertension*. 2013;31(10):1966–71. DOI:10.1097/HJH.0b013e328363572f.
29. Appel L. J., Lichtenstein A. H., Callahan E. A., Sinaiko A., et al. Reducing sodium intake in children: a public health investment. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17(9):657–62. DOI:10.1111/jch.12615.
30. Cairns G., Angus K., Hastings G. The extent, nature and effects of food promotion to children: a review of the evidence to December 2008. Geneva: WHO; 2009 [cited by Mar 02, 2020]. Available from: http://www.who.int/dietphysicalactivity/Evidence_Update_2009.pdf (accessed: 02.03.2019).
31. Vienna Declaration on Nutrition and Noncommunicable Diseases in the Context of Health 2020 (2013). Vienna: WHO; 2013 [cited by Mar 02, 2020]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/publications/policy-documents/vienna-declaration-on-nutrition-and-noncommunicable-diseases-in-the-context-of-health-2020-2013>.
32. Thow A. M., Downs S., Jan S. A systematic review of the effectiveness of food taxes and subsidies to improve diets: understanding the recent evidence. *Nutrition Reviews*. 2014;72(9):551–565. DOI:10.1111/nure.12123.
33. Martos E., Bakacs M., Tamas J., et al. Assessment of the impact of a public health product tax Geneva: WHO; 2015 [cited by Mar 02, 2020]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/publications/2017/assessment-of-the-impact-of-a-public-health-product-tax-hungary-2016>.
34. Ndanuko R. N., Dunford E. K., Wu J. H., et al. Changes in sodium levels of processed foods among the International Food and Beverage Association member companies in Australia: 2013–2017. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2020;103405. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2019.103405>.
35. Voluntary Sodium Reduction Goals: Target Mean and Upper Bound Concentrations for Sodium in Commercially Processed, Packaged, and Prepared Foods: Guidance for Industry [cited by Mar 02, 2020]. Available from: <https://www.fda.gov/media/98264/download>.
36. Webster J. L., Dunford E. K., Hawkes C., et al. Salt reduction initiatives around the world. *Journal of Hypertension*. 2011;29(6):1043–50. DOI:10.1097/HJH.0b013e328345ed83.
37. Federal State Statistic Service. Selective monitoring of diet among the Russian population (2013) [cited by Mar 02, 2020]. Available from: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/food1/survey0/index.html (In Russ.) [Федеральная служба государственной статистики. Выборочное наблюдение рациона питания населения (2013) [цитировано 02.03.2020]. Доступно на: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/food1/survey0/index.html].

38. Federal State Statistic Service. Selective monitoring of diet among the Russian population. (2018) [cited by Mar 02, 2020]. Available from: https://gks.ru/free_doc/new_site/food18/index.html (In Russ.) [Федеральная служба государственной статистики. Выборочное наблюдение рациона питания населения (2018) [цитировано 02.03.2020]. Доступно на: https://gks.ru/free_doc/new_site/food18/index.html].
39. Karamnova N.S., Shalnova S.A., Deev A.D., et al. Nutrition characteristics of adult inhabitants by ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):61-6 (In Russ.) [Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(4):61-6]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66.
40. Guidelines 2.3.1.2432-08 Norms of physiological requirements in energy and nutrients for different groups of the Russian population. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2009 (In Russ.) [Методические рекомендации 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009].
41. WHO. Sodium intake for adults and children (2012) [cited by Mar 02, 2020]. Available from: https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium_intake_printversion.pdf.
42. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated August 19, 2016 № 614 "On Approval of the recommendations on improving the standards of food consumption to meet the modern requirements of healthy nutrition [cited by Mar 02, 2020]. Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71385784/> (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 августа 2016 г. № 614 «Об утверждении Рекомендаций по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания» [цитировано 02.03.2020]. Доступно на: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71385784/>].
43. Guidelines 2.4.5.0107-15. Catering preschool and school-age children in organized groups [cited by Mar 02, 2020]. Available from: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12330 (In Russ.) [Методические рекомендации 2.4.5.0107-15. Организация питания детей дошкольного и школьного возраста в организованных коллективах [цитировано 02.03.2020]. Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/1200134269>].
44. Guidelines 2.4.5.0146-19. Catering for children of preschool and school age in organized groups in the Arctic zone of the Russian Federation [cited by Mar 02, 2020]. Available from: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12330 (In Russ.) [Методические рекомендации 2.4.5.0146-19. Организация питания детей дошкольного и школьного возраста в организованных коллективах на территории Арктической зоны Российской Федерации [цитировано 02.03.2020]. Доступно на: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12330].
45. Passport of the National project "Demography" (approved by the Presidium of the Presidential Council for Strategic Development and National Projects, protocol 24.12.2018 N16) [cited by Mar 02, 2020]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_317388/ (In Russ.) [Паспорт национального проекта «Демография» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 N 16) [цитировано 02.03.2020]. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_317388/].
46. National standard of the Russian Federation P 51074-2003. Food products. Information for consumer. General requirements [cited by Mar 02, 2020]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_135961/ (In Russ.) [ГОСТ P 51074-2003. Национальный стандарт Российской Федерации. Продукты пищевые. Информация для потребителя. Общие требования (утв. Постановлением Госстандарта России от 29.12.2003 N 401-ст) (ред. от 29.11.2012) [цитировано 02.03.2020]. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_135961/].
47. National standard of the Russian Federation 53598-2009 Food products. Instructions for labeling. Moscow: Standartinform; 2010 [cited by Mar 02, 2020]. Available from: <http://protect.gost.ru/document.aspx?control=7&id=175470> (In Russ.) [ГОСТ 53598-2009. Продукты пищевые. Рекомендации по этикетированию. Москва: Стандартинформ; 2010 [цитировано 02.03.2020]. Доступно на: <http://protect.gost.ru/document.aspx?control=7&id=175470>].
48. You are stronger! Ministry of Health approved [cited by Mar 02, 2020]. Available from: <https://takzdorovo.ru/download/youarestronger/> (In Russ.) [Ты сильнее! Минздрав утверждает – Здоровая Россия [цитировано 02.03.2020]. Доступно на: <https://takzdorovo.ru/download/youarestronger/>].
49. Recipes Carusio "On health!" Moscow 2019 [cited by Mar 02, 2020]. Available from: https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/karushio_russia.pdf (In Russ.) [Рецепты Карусио «На здоровье!» Москва, 2019 [цитировано 02.03.2020]. Доступно на: https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/karushio_russia.pdf].
50. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 13, 2019 No. 124n "On approval of the procedure for conducting preventive medical examination and clinical examination of certain groups of the adult population" [cited by Mar 02, 2020]. Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72130858/> (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» [цитировано 02.03.2020]. Доступно на: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72130858/>].
51. Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., et al. Food and beverage marketing to children via television in the Russian Federation. Preventive Medicine. 2018;21(5):98-106 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Концевая А.В., и др. Маркетинг продуктов питания и напитков на телевизионных каналах с детской аудиторией в Российской Федерации. Профилактическая Медицина. 2018;21(5):98-106]. DOI:10.17116/profmed201821051X.

About the Authors:

Yulia A. Balanova – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Public Health Promotion, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Anna V. Kontsevaya – MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Analytical Work, Head of Department of Public Health Promotion, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Natalia S. Karamnova – MD, PhD, Head of Nutrition Epidemiology Laboratory, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Dinara K. Mukaneeva – Junior Researcher, Department of Public Health Promotion, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

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

Сведения об авторах:

Баланова Юлия Андреевна – к.м.н., в.н.с. отдела укрепления общественного здоровья, НИИЦ ТПМ

Концевая Анна Васильевна – д.м.н., руководитель отдела укрепления общественного здоровья, заместитель директора по научной и аналитической работе того же центра, НИИЦ ТПМ

Карамнова Наталья Станиславовна – к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания, НИИЦ ТПМ

Муканеева Динара Камильевна – м.н.с., отдел укрепления общественного здоровья, НИИЦ ТПМ

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

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Исследование TRUST: участие в рандомизированных контролируемых исследованиях и последующая приверженность к посещению лечебных учреждений и приему лекарственных препаратов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Часть II. Оценка качества терапии

Наталья Олеговна Васюкова^{1*}, Наталья Петровна Кутишенко¹,
Юлия Владимировна Лукина¹, Ольга Игоревна Звонарева²,
Сергей Юрьевич Марцевич¹

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

² Сибирский государственный медицинский университет
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

Цель. На основании данных исследования TRUST (Influence of Participation in Randomized Controlled Trials on adherence to Medicines' Intake and regular visits to the doctor) среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ) оценить качество медикаментозной терапии и осведомленность пациентов о достижении целевых биохимических показателей крови и артериального давления (АД).

Материал и методы. В основную группу исследования TRUST вошли 102 пациента из амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ, которые принимали участие в одном или нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) в период с 2011 по 2018 гг. Была подобрана контрольная группа (n=109) пациентов, которые никогда не принимали участия в РКИ. С января по апрель 2020 г. с пациентами обеих групп устанавливался очный или телефонный контакт. В основной группе отклик составил 86,3%, в контрольной группе – 81,7%. Соответствие медикаментозной терапии современным клиническим рекомендациям было проанализировано у пациентов с ИБС в обеих группах. На основании разработанной анкеты-опросника анализировалась осведомленность пациентов об уровне биохимических показателей крови, АД и достижение целевых значений.

Результаты. Пациенты с ИБС основной группы принимали препараты с доказанной эффективностью статистически значимо чаще, чем пациенты контрольной группы. Прием всех групп препаратов в основной группе был статистически значимо более частым, чем в группе контроля: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина (отношение шансов [ОШ] 7,66, 95% доверительный интервал [ДИ] 2,5-22,6; p=0,006), статинов (ОШ 5,12, 95% ДИ 1,8-14,5; p=0,002), бета-адреноблокаторов (ОШ 2,96, 95% ДИ 1,03-8,5; p=0,038), антиагрегантов (ОШ 2,94, 95% ДИ 1,1-7,7; p=0,026). В основной группе 54,3% пациентов с ИБС знали о своем уровне липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а у 68% из них уровень ЛПНП был ≤ 1,8 ммоль/л. Среди пациентов с СД 92,9% были осведомлены о своем уровне глюкозы, у 76,9% из них уровень глюкозы натощак не превышал 7 ммоль/л. Среди пациентов с АГ 92,8% контролировали свое АД дважды в день, и 89,2% из них достигли АД < 140/90 мм рт.ст.

Заключение. Пациенты, участвовавшие в РКИ, показали лучшую приверженность к лечению и осведомленность о своем здоровье в сравнении с контрольной группой. Отчасти такой подход к ведению пациентов, как это происходит в рамках РКИ, может быть реализован в реальной клинической практике для повышения качества терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: рандомизированные клинические исследования, качество терапии, ишемическая болезнь сердца.

Для цитирования: Васюкова Н.О., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Звонарева О.И., Марцевич С.Ю. Исследование TRUST: участие в рандомизированных контролируемых исследованиях и последующая приверженность к посещению лечебных учреждений и приему лекарственных препаратов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Часть II. Оценка качества терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):977-983. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-06.

TRUST Study: Participation in Randomized Controlled Trials and Subsequent Adherence to Visiting Medical Institutions and Taking Medications in Patients with Cardiovascular Diseases. Part II. Assessment of the Quality of Therapy

Natalia O. Vasyukova^{1*}, Natalya P. Kutishenko¹, Yulia V. Lukina¹, Olga I. Zvonareva², Sergey Yu. Martsevich¹

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

² Siberian State Medical University. Moskovsky trakt 2, Tomsk, 634050 Russia

Aim. Based on the data of the TRUST study (Influence of Participation in Randomized Controlled Trials on adherence to Medicines' Intake and regular visits to the doctor) to assess the quality of drug therapy and patients' awareness of achieving target blood counts and blood pressure (BP) among patients with coronary artery disease (CAD), diabetes mellitus (DM), hypertension.

Material and methods. 102 patients are enrolled in the study group of the TRUST study who participated in one or more randomized clinical trials (RCT) in the period from 2011 to 2018. A control group (n=109) included patients who had never participated in an RCT was selected. From January

to April 2020, face-to-face or telephone contact was established with patients from both groups. In the study group, the response was 86.3%, in the control group – 81.7%. The adherence to drug therapy accordingly to current clinical guidelines was analyzed in patients with coronary artery disease in both groups.

Results. Patients with CAD who previously participated in RCTs take drugs with proven efficacy significantly more often than patients who did not participate in clinical trials. All groups of drugs intake was significantly more frequent in the study group than in the control group: angiotensin-converting-enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers (odds ratio [OR] 7.66, 95% confidence interval [CI] 2.5-22.6; $p=0.006$), statins (OR 5.12, 95%CI 1.8-14.5; $p=0.002$), beta-blockers (OR 2.96, 95%CI 1.03-8.5; $p=0.038$), antiplatelet agents (OR 2.94, 95%CI 1.1-7.7; $p=0.026$). In the main group, 54.3% of patients with CAD knew about their level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), and 68% of them had an LDL level of ≤ 1.8 mmol/l. Patients with DM in 92.9% of cases were aware of their glucose level, and in 76.9% of them had the fasting glucose level ≤ 7 mmol/L. Hypertensive patients in 92.8% of cases controlled their blood pressure twice a day and 89.2% of them had a target blood pressure level ($< 140/90$ mm Hg).

Conclusion. Patients who participated in RCTs showed better adherence to treatment and health awareness compared to the control group. Partly, the approach to patient management, as it takes place in the RCTs model, can be implemented in real clinical practice to improve the quality of therapy in patients with cardiovascular disease.

Key words: randomized controlled trials, clinical trials, coronary heart disease.

For citation: Vasyukova N.O., Kutishenko N.P., Lukina Y.V., Zvonareva O.I., Martsevich S.Y. TRUST Study: Participation in Randomized Controlled Trials and Subsequent Adherence to Visiting Medical Institutions and Taking Medications in Patients with Cardiovascular Diseases. Part II. Assessment of the Quality of Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):977-983. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-06.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): natalia_vasyukova@bk.ru

Received/Поступила: 30.10.2020

Accepted/Принята в печать: 10.11.2020

Введение

В число приоритетных задач, стоящих перед системами здравоохранения многих стран, входит необходимость усовершенствования методов ведения пациентов с мультиморбидностью, к числу которых относятся большинство больных ССЗ [1]. Наряду с комплексным подходом и преемственностью лечения необходимо повышать медицинскую грамотность пациента, улучшать его приверженность к медикаментозной терапии и наладить непрерывный контроль за его состоянием, которого, по всей видимости, можно добиться в случае регулярного посещения пациентом лечащего врача. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) являются идеальной моделью достижения оптимальной приверженности, назначения медикаментозной терапии с доказанной эффективностью и повышения медицинской грамотности пациента [2,3]. В 2018 г. было инициировано исследование TRUST (Influence of Participation in Randomized Controlled Trials on adherence to Medicines' Intake and regular visits to the doctor), которое было зарегистрировано на ClinicalTrials.gov (Trial Identifier: NCT03883282). Целью исследования стало определение взаимосвязи между предшествующим опытом участия пациента в РКИ и его последующей приверженностью к приему лекарственных препаратов и посещению лечебных учреждений. Более подробное описание исследования было представлено в ранее опубликованных работах [4].

Помимо основной цели исследования было принято решение оценить качество медикаментозной терапии пациентов для подтверждения или опровержения гипотезы о том, что участие в РКИ повышает

медицинскую грамотность пациентов и улучшает качество терапии в отдаленном периоде, что и является предметом обсуждения в данной статье.

Материал и методы

С помощью многофакторной логистической регрессии были выявлены предикторы распределения в основную и контрольную группы (независимые переменные в уравнении логистической регрессии). В основную группу исследования TRUST вошли 102 пациента из амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ [5], которые принимали участие в одном или нескольких РКИ в период с 2011 по 2018 гг. Далее методом калибровки была подобрана контрольная группа ($n=109$) пациентов, которые никогда не принимали участия в РКИ. С января по апрель 2020 г. с пациентами обеих групп устанавливался очный или телефонный контакт. С 14 из 102 пациентов основной группы контакт установить не удалось (отклик 86,3%), 9 пациентов умерло, 2 пациента от участия в опросе отказались, ответили на вопросы анкеты 77 пациентов.

В контрольную группу вошли 109 пациентов, с 20 пациентами контакт установить не удалось (отклик 81,7%), 9 пациентов умерло, 5 пациентов от участия в опросе отказались, на вопросы анкеты ответили 75 пациентов.

Подавляющее большинство пациентов обеих групп в настоящее время наблюдается у врачей по месту жительства (59 пациентов в основной группе [68,8%] и 62 пациента в контрольной группе [82,6%]).

Соответствие медикаментозной терапии современным клиническим рекомендациям (КР) было проанализировано у пациентов с ишемической болезнью

сердца (ИБС) в обеих группах. Медикаментозная составляющая вторичной профилактики ИБС является хорошо изученной, доказанно эффективной и включает применение ацетилсалициловой кислоты, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/ блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), гиполипидемических препаратов (статинов). Была проанализирована медикаментозная

терапия пациентов с ИБС, исходя из соответствия ее вышеуказанным группам лекарственных средств.

Кроме этого, на основании разработанной анкеты-опросника анализировалась осведомленность пациентов об уровне общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов с ИБС, уровень глюкозы крови и гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с сахарным диабетом

Table 1. Comparative characteristics of patients with coronary artery disease from the studied groups
Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ИБС в изучаемых группах

Параметр	Пациенты с ИБС		p
	Основная группа (n=46)	Контрольная группа (n=39)	
Возраст, лет	68±9	78±7	0,38
Мужчины, n (%)	20 (43,5)	29 (74,4)	0,04
Женщины, n (%)	26 (56,5)	10 (25,6)	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)			
Да	31 (67,4)	22 (56,4)	0,3
Нет	15 (32,6)	17 (43,6)	
Стенокардия (функциональный класс), n (%)			
Нет	15 (32,6)	12 (30,8)	0,86
I ФК	3 (6,5)	2 (5,1)	0,87
II ФК	20 (43,5)	17 (43,6)	0,99
III ФК	8 (17,4)	8 (20,5)	0,71
IV ФК	0	0	1,0
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)			
Да	31 (67,4)	17 (43,6)	0,03
Нет	15 (34,9)	22 (56,4)	
Аорто-коронарное шунтирование, n (%)			
Да	4 (8,7)	8 (20,5)	0,12
Нет	42 (91,3)	31 (79,5)	
Чрескожное коронарное вмешательство, n (%)			
Да	24 (52,2)	10 (25,6)	0,012
Нет	22 (47,8)	29 (74,3)	
Артериальная гипертензия, n (%)			
Да	43 (93,5)	38 (97,4)	0,38
Нет	3 (6,5)	1 (2,6)	
Сахарный диабет, n (%)			
Да	16 (34,8)	10 (25,6)	0,36
Нарушение толерантности к глюкозе	3 (6,5)	2 (5,1)	0,79
Нет	27 (58,7)	27 (69,2)	0,31
Курение, n (%)			
Да	11 (23,9)	10 (25,6)	0,86
Нет	30 (65,2)	24 (61,5)	0,97
В прошлом	5 (10,9)	5 (12,9)	0,78
Ожирение, n (%)			
Избыточная масса тела	15 (32,6)	13 (33,3)	0,94
Ожирение 1 степени	10 (21,7)	10 (25,6)	0,67
Ожирение 2 степени	7 (15,2)	4 (10,3)	0,49
Ожирение 3 степени	2 (4,3)	1 (2,6)	0,65
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс			

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс

2 типа (СД), достижение целевых значений артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Оценивалось соответствие качества медикаментозной терапии, достижение соответствия целевых показателей крови и АД современным КР.

Статистический анализ результатов выполнялся с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Анализ количественных переменных представлен в виде средних значений и среднеквадратичных отклонений, а также в виде долей (в процентах). Сравнительный анализ качественных переменных выполнялся с помощью известных критериев значимости [парный t-критерий Стьюдента, χ^2 критерий и др., определения доверительного интервала (ДИ) и отношения шансов (ОШ)]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Кроме того, использовался метод аналитической статистики – логистическая регрессия.

Результаты

В основной группе исследования пациентов с ИБС оказалось 46 человек, в группе контроля – 39. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, наличию инфаркта миокарда, аорто-коронарного шунтирова-

ния в анамнезе, функциональному классу стенокардии, наличию АГ, СД, ожирения, а также курения (табл. 1). Мужчин в основной группе было меньше, чем в группе контроля. Пациентов с хронической сердечной недостаточностью было больше в основной группе в сравнении с группой контроля. Пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, также было больше в основной группе.

Оценка качества медикаментозной терапии у пациентов с ИБС, принимавших участие в РКИ (основная группа)

Среди опрошенных пациентов с ИБС ($n=46$) 41 смог указать медикаментозную терапию, которую принимал на момент опроса (рис. 1). Статины принимали 82,9%, антиагреганты – 75,6%, бета-адреноблокаторы – 80,5%, ИАПФ/БРА – 85,4%.

Оценка качества медикаментозной терапии у пациентов с ИБС, никогда не принимавших участие в РКИ (контрольная группа)

Среди опрошенных пациентов с ИБС ($n=39$) 37 смогли указать медикаментозную терапию, которую принимали на момент опроса (рис. 1). Статины при-

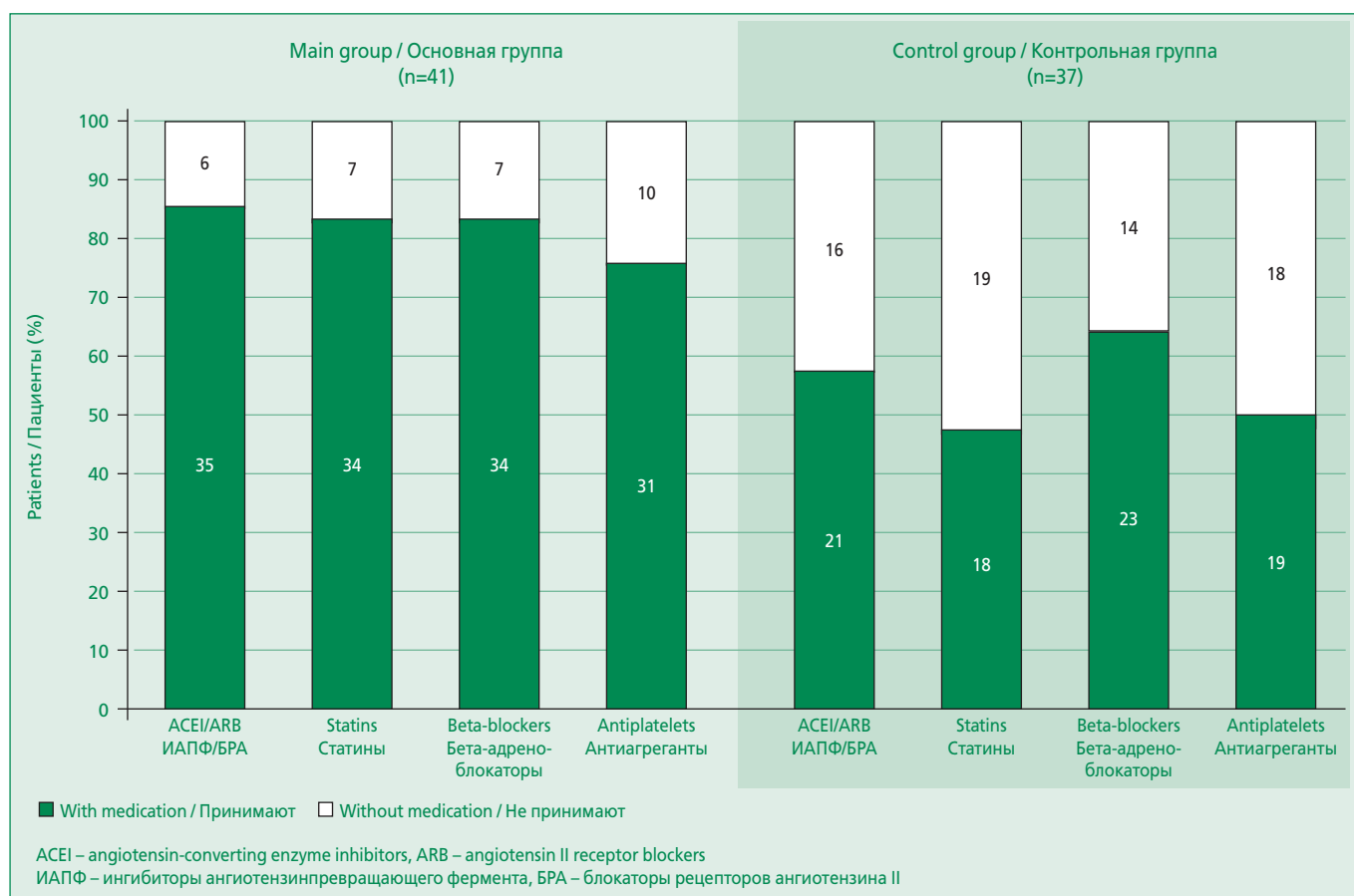


Figure 1. Drug treatment in patients with coronary artery disease in the study groups

Рисунок 1. Медикаментозное лечение у пациентов с ИБС в изучаемых группах

нимали 48,6% пациентов, антиагреганты – 51,4%, бета-адреноблокаторы – 62,2%, ИАПФ/БРА – 56,8%.

Сравнение двух групп показало, что пациенты с ИБС, ранее участвовавшие в РКИ, принимали лекарственные средства с доказанной эффективностью статистически значимо чаще, чем пациенты, не участвовавшие в клинических исследованиях. Прием ИАПФ/БРА в основной группе статистически значимо более частый, чем в группе контроля (отношение шансов [ОШ] 7,66; 95% доверительный интервал [ДИ] 2,5-22,6; $p=0,006$). Аналогичная ситуация и с другими группами лекарственных средств: статины (ОШ 5,12; 95%ДИ 1,8-14,5; $p=0,002$), бета-адреноблокаторы (ОШ 2,96; 95%ДИ 1,03-8,5; $p=0,038$), антиагреганты (ОШ 2,94; 95%ДИ 1,1-7,7; $p=0,026$).

Осведомленность пациентов о биохимических показателях крови и достижение целевых показателей у пациентов с ИБС, СД и АГ

В основной группе из 46 пациентов с ИБС 37 были осведомлены о своем уровне ОХС (80,4%), 25 из них (67,6%) имели уровень ОХС ≤ 4 ммоль/л. О своем уровне ЛПНП знали 25 из 46 пациентов (54,3%), у 17 из которых (68%) ЛПНП были $\leq 1,8$ ммоль/л (табл. 2, 3).

Среди пациентов с СД, принимавших участие в РКИ ($n=28$), 26 пациентов (92,9%) были осведомлены о своем уровне глюкозы, из них 20 пациентам (76,9%) удавалось регулярно контролировать уровень глюкозы (в большинстве случаев уровень гликемии натощак не превышал 7 ммоль/л). Об уровне HbA1c были осведомлены 24 пациента из 28 (85,7%), у 18 (75%) из которых уровень HbA1c не превышал 7,5 ммоль/л.

Среди пациентов с АГ 65 из 70 (92,8%) контролировали свое АД регулярно (дважды в день), 58 из них (89,2%) достигли целевых уровней АД ($< 140/90$ мм рт.ст.; табл. 2)

Среди пациентов контрольной группы была выявлена значительно более низкая осведомленность о биохимических показателях крови, а также недостижение целевых показателей лечения. Так, только 14 из 39 пациентов (35,9%) смогли указать свой уровень ОХС, из них только у 5 пациентов (35,7%) уровень ОХС не превышал 4 ммоль/л. Уровень ЛПНП знали 8 из 39 пациентов (20,5%), из них ЛПНП $\leq 1,8$ ммоль/л был у 2 больных (25%). Среди пациентов с СД уровень глюкозы регулярно контролировали только 8 из 15 пациентов (53,3%), из них целевые показатели глюкозы крови натощак (≤ 7 ммоль/л) имели 2 пациента (25%). Уровень гликированного гемоглобина был известен 4 из 15 пациентов (26,7%), у 4 (100%) из которых HbA1c не превышал 7,5%. Регулярное измерение АД выполняли 50 из 71 пациента с АГ (70,4%), из которых целевых уровней АД достигли 22 (44%) человека (табл. 2, 3).

Обсуждение

По данным исследования PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology), куда вошли 155722 пациентов из 21 страны, наряду с метаболическими факторами риска и АГ низкая медицинская грамотность является одной из основных причин ухудшения прогноза для пациентов с сердечно-сосудистой патологией по всему миру [6]. Иницилируя наше исследование, мы предположили, что участие в РКИ может стать для пациентов своего рода школой повышения медицинской грамотности: в рамках РКИ пациенты получают от лечащих

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

Параметр	Доля пациентов, осведомленных об уровне данного параметра, n (%)		p	ОШ	ДИ
	Основная группа	Контрольная группа			
Пациенты с ИБС	n=46	n=39			
ОХС	37 (80,4)	14 (35,9)	$<0,001$	7,34	2,76-19,54
ЛПНП	25 (54,3)	8 (20,5)	0,002	4,61	1,75-12,17
Пациенты с СД	n=28	n=15			
Глюкоза	26 (92,9)	8 (53,3)	0,003	11,4	1,96-66,12
HbA1c	24 (85,7)	4 (26,7)	$<0,001$	16,5	3,47-78,43
Пациенты с АГ	n=70	n=71			
АД	65 (92,8)	50 (70,4)	0,018	3,52	1,17-10,54

АД – артериальное давление, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, СД – сахарный диабет, HbA1c – гликированный гемоглобин, АГ – артериальная гипертензия

Table 3. Achievement of target levels of the studied indicators in the compared groups

Таблица 3. Достижение целевых уровней изучаемых показателей среди пациентов в сравниваемых группах

Параметр	Достижение целевого уровня, n (%)		p	ОШ	ДИ
	Основная группа	Контрольная группа			
Пациенты с ИБС	n=37	n=14			
ОХС $\leq$ 4 ммоль/л	25 (67,6)	5 (35,7)	0,04	3,7	1,03-13,65
ЛПНП $\leq$ 1,8 ммоль/л	17 (68)	2 (25)	0,09	6,38	1,04-38,8
Пациенты с СД	n=26	n=8			
Глюкоза $\leq$ 7 ммоль/л	20 (76,9)	2 (25)	0,018	7,5	1,24-45,29
HbA1c $\leq$ 7 ммоль/л	18 (75)	2 (25)	0,587	1,8	0,22-14,8
Пациенты с АГ	n=65	n=50			
АД $<$ 140/90 мм рт.ст.	58 (89,2)	22 (44)	$<$ 0,001	10,55	4,03-27,6

АД – артериальное давление, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, СД – сахарный диабет, HbA1c – гликированный гемоглобин, АГ – артериальная гипертензия

врачей рекомендации по медикаментозной терапии и модификации образа жизни, состояние пациентов мониторируется путем регулярных визитов к врачу, телефонных контактов, инструментальных и лабораторных исследований [7,8]. Разработанные анкеты-опросники позволили подтвердить гипотезу о том, что обучение пациентов в ходе РКИ положительно влияет на эффективность проводимой терапии в отдаленном периоде, вероятно, в результате повышения приверженности больных к ней. О медицинском обучении пациентов (Therapeutic patient education; TPE) известно уже более 40 лет, и во многих исследованиях этот подход зарекомендовал себя как действенный [9-11]. В ходе нашего исследования было обнаружено, что пациенты, которые ранее принимали участие в РКИ, продемонстрировали лучшую осведомленность о состоянии своего здоровья. Среди бывших участников РКИ значимо чаще достигались целевые уровни ЛПНП, HbA1c, АД.

В 2019 г. опубликованы данные исследования EUROASPIRE V, куда включили 8261 пациента из 28 стран, в т.ч. из России, целью которого было определить, применяются ли современные КР по вторичной профилактике ССЗ в реальной клинической практике. Результаты показали, что 42% пациентов имели уровень АД $\geq$ 140/90 мм рт.ст., 71% пациентов очень высокого риска имели уровень ЛПНП $\geq$ 1,8 ммоль/л. Среди пациентов с сахарным диабетом у 46% пациентов уровень HbA1c был $\geq$ 7,0% [12]. Среди пациентов, никогда не принимавших участия в РКИ (контрольная группа), были продемонстрированы аналогичные результаты. У подавляющего большинства не были достигнуты целевые уровни липидного профиля, HbA1c, АД.

Следует отметить, что по данным, полученным в ходе исследования EUROASPIRE V, большинству паци-

ентов с ИБС была назначена медикаментозная терапия с доказанной эффективностью. Так, антиагреганты были назначены 93% пациентов, бета-адреноблокаторы – 81%, ИАПФ/БРА – 75%, но информации о приеме назначенных препаратов пациентами приведено не было. В нашей же работе приведены данные по медикаментозной терапии пациентов на момент опроса: обнаружено, что около 50% пациентов с ИБС, которые не принимали участия в РКИ, не получают качественную медикаментозную терапию. Следовательно, сравнение наших данных с данными, полученными в ходе исследования EUROASPIRE V, в контексте медикаментозной терапии не совсем корректно. Разумеется, назначение медикаментозной терапии с доказанной эффективностью и контроль за достижением целевых показателей лечения во многом зависит от соблюдения КР лечащим врачом, однако то, как больной придерживается назначенной схемы, говорит о его приверженности к лечению.

Таким образом, достижение оптимального результата в лечении пациентов с ССЗ невозможно без комплексного подхода, который должен включать в себя повышение медицинской грамотности пациентов, улучшение их приверженности приему лекарственных препаратов и посещению лечащего врача [13]. Пациенты, прошедшие «школу» участия в РКИ, показали лучшую приверженность к лечению и осведомленность о своем здоровье в сравнении с контрольной группой.

Заключение

Назначение качественной терапии пациенту с мултиморбидной патологией является нормой в эру доказательной медицины, однако само по себе не всегда ведет к улучшению качества лечения и прогноза для этого пациента. Отчасти подход к ведению пациентов

таким образом, как это происходит в рамках РКИ, а именно – оценка качества медикаментозной терапии и повышение медицинской грамотности пациентов – может быть реализован в реальной клинической практике для повышения качества терапии у пациентов с ССЗ.

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

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

Финансирование. Исследование проводится в рамках гранта Российского научного фонда (проект № 18-78-10016 «Между надежностью знаний и этической приемлемостью практик их получения: прошлое и настоящее клинических исследований лекарственных средств»).

Исследование зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (TRUST Trial Identifier: NCT03883282).

Funding. The study is conducted within the framework of the grant of the Russian Science Foundation (project No.18-78-10016 “Between the reliability of knowledge and the ethical acceptability of the practices of obtaining them: the past and present of clinical trials of medicines”).

The study is registered at www.clinicaltrials.gov (TRUST Trial Identifier: NCT03883282).

References / Литература

1. Multimorbidity: clinical assessment and management. NICE Guideline (NG56). National Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 [cited by Oct 20, 2020]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>.
2. Martinez R. Clinical Trial Outcomes: What Matters to Patients. JACC Heart Fail. 2019;7(3):272-3. DOI:10.1016/j.jchf.2018.12.003.
3. DasMahapatra P., Raja P., Gilbert J., et al. Clinical trials from the patient perspective: survey in an online patient community. BMC Health Serv Res. 2017;17(1):166. DOI:10.1186/s12913-017-2090-x.
4. Martsevich S.Yu., Vasyukova N.O., Kutishenko N.P., et al. TRUST Study: Participation in Randomized Controlled Trials and Subsequent Adherence to Visiting Medical Institutions and Taking Medications in Patients with Cardiovascular Diseases. Part I. Motives for the Patients' Participation in Clinical Trials. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):546-52. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Васюкова Н.О., Кутишенко Н.П., и др. Исследование TRUST: участие в рандомизированных контролируемых исследованиях и последующая приверженность к посещению лечебных учреждений и приему лекарственных препаратов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Часть I. Мотивы участия пациентов в клинических исследованиях. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):546-52. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-546-552.
5. Martsevich S.Y., Gaysenok O.V., Tripkosh S.G., et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFILE 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 гиполипидемической 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. Yusuf S., Joseph P., Rangarajan S., et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2020;395(10226):795-808. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32008-2.
7. Soule M.C., Beale E.E., Suarez L., et al. Understanding motivations to participate in an observational research study: Why do patients enroll? Social Work in Health Care. 2016; 55(3):231-46. DOI:10.1080/00981389.2015.1114064.
8. Neuenschwander B., Capkun-Niggli G., Branson M., Spiegelhalter D.J. Summarizing historical information on controls in clinical trials. Clinical Trials: Journal of the Society for Clinical Trials. 2010;7(1):5-18. DOI:10.1177/1740774509356002.
9. Lycholip E., Celutkienė J., Rudys A., et al. Patient education significantly improves quality of life, exercise capacity and BNP level in stable heart failure patients. Acta Cardiol. 2010;65(5):549-56. DOI:10.2143/AC.65.5.2056242.
10. Riccio C., Sommaruga M., Vaghi P., et al. Il ruolo nursing nellaprevenzionecardiovascolare [Nursing role in cardiac prevention]. Monaldi Arch Chest Dis. 2004;62(2):105-13. DOI:10.4081/monaldi.2004.676.
11. Commodore-Mensah Y., Himmelfarb C.R. Patient education strategies for hospitalized cardiovascular patients: a systematic review. J Cardiovasc Nurs. 2012;27(2):154-74. DOI:10.1097/JCN.0b013e318239f60f.
12. Kotseva K., De Backer G., De Bacquer D., et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(8):824-35. DOI:10.1177/2047487318825350.
13. Sum G., Koh G.C.H., Mercer S.W., et al. Patients with more comorbidities have better detection of chronic conditions, but poorer management and control: findings from six middle-income countries. BMC Public Health. 2020;20(1):9. DOI:10.1186/s12889-019-8112-3.

About the Authors:

Natalia O. Vasyukova – MD, Postgraduate Student, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko – MD, PhD, Head of Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

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

Olga I. Zvonareva – PhD, Researcher, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University

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

Сведения об Авторах:

Васюкова Наталья Олеговна – аспирант, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ТПМ

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

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

Звонарева Ольга Игоревна – кандидат наук, н.с., Центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ

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

Применение пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами: что нового?

Наталья Михайловна Воробьева*, Ольга Николаевна Ткачева

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова –
ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр»

Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

В обзорной статье обсуждаются вопросы применения пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами, такими как синдром старческой астении, падения и высокий риск падений, деменция, полиморбидность, полипрагмазия. Рассмотрена доказательная база по использованию антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в возрасте ≥ 75 , ≥ 80 , ≥ 85 и ≥ 90 лет, у пациентов с фибрилляцией предсердий и различными гериатрическими синдромами, а также у пожилых пациентов с венозными тромбозомболическими осложнениями и синдромом «хрупкости». Результаты подавляющего большинства исследований указывают на значительные преимущества прямых пероральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана) над антагонистом витамина К варфарином у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами. Также представлена обновленная версия консенсусного документа FORTA, целью которого является оптимизация назначения лекарственных средств пожилым людям. По мнению экспертов FORTA, апиксабан имеет класс безопасности FORTA-A и является наиболее безопасным пероральным антикоагулянтом для пожилых пациентов.

Ключевые слова: пожилой пациент, гериатрический синдром, пероральные антикоагулянты, фибрилляция предсердий, старческая астения, венозные тромбозомболические осложнения.

Для цитирования: Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Применение пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами: что нового? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):984-993. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-03.

The Oral Anticoagulants Administration in Elderly Patients with Geriatric Syndromes: What's New?

Natalya M. Vorobyeva*, Olga N. Tkacheva

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology

Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

The administration of oral anticoagulants in elderly patients with geriatric syndromes such as senile asthenia syndrome, falls and high risk of falls, dementia, polymorbidity, polypharmacy are discussed in the article. The evidence base for the anticoagulants taking in patients with atrial fibrillation aged ≥ 75 , ≥ 80 , ≥ 85 and ≥ 90 years, in patients with atrial fibrillation and various geriatric syndromes, as well as in elderly patients with venous thromboembolic complications and frailty syndrome is presented. Most studies indicate significant advantages of direct oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban) over the vitamin K antagonist warfarin in elderly patients with geriatric syndromes. An updated version of the FORTA consensus document, which aims to optimize the prescription of medicines for the elderly, is also presented. Apixaban has a FORTA-A safety class and is the safest oral anticoagulant in elderly patients.

Key words: elderly patient, geriatric syndrome, oral anticoagulants, atrial fibrillation, senile asthenia, venous thromboembolic complications.

For citation: Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. The Oral Anticoagulants Administration in Elderly Patients with Geriatric Syndromes: What's New? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):984-993. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-03.

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

Введение

В последние несколько лет во всем мире отмечается значительный рост численности населения пожилого и старческого возраста и увеличение ожидаемой продолжительности жизни [1]. Пожилые пациенты чаще обращаются за медицинской помощью, поскольку с возрастом не только увеличивается распространенность хронических неинфекционных заболеваний, но и возникают различные гериатрические синдромы (ГС), наличие которых ухудшает качество жизни, повышает риск функциональных нарушений и неблагоприятных исходов (смерти, повторных госпитализаций, зави-

симости от посторонней помощи, потребности в долгосрочном уходе). В отличие от традиционного клинического синдрома, ГС не считается проявлением патологии одного органа или системы, а отражает комплекс изменений в нескольких системах организма. При этом возникновение одного ГС повышает риск развития других гериатрических синдромов. К ГС относят синдром старческой астении или «хрупкости», деменцию, делирий, депрессию, саркопению, мальнутрицию, снижение мобильности, недержание мочи и кала, сенсорные дефициты, ортостатическую гипотензию, частые падения, хронический болевой синдром и ряд других.

Помимо ухудшения прогноза и качества жизни пожилых людей, ГС могут оказывать негативное влияние

Received/Поступила: 01.12.2020

Accepted/Принята в печать: 02.12.2020

на эффективность и безопасность лекарственной терапии, что особенно актуально для пожилых пациентов, получающих антикоагулянты, поскольку возраст является независимым фактором риска как тромбоза (инсульта, смерти), так и кровотечений (особенно внутричерепного и желудочно-кишечного). Распространенность ГС, равно как и хронических заболеваний, например, фибрилляции предсердий (ФП) и венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), являющихся наиболее частыми показаниями для назначения антикоагулянтов, с возрастом также существенно увеличивается, в результате чего лица пожилого возраста представляют собой достаточно «сложную» категорию пациентов, при лечении которых могут возникать серьезные проблемы.

Так, нередко врачи без должных на то оснований воздерживаются от назначения антикоагулянтов пожилым пациентам с синдромом старческой астении, частыми падениями или деменцией, опасаясь развития побочных эффектов, или необоснованно назначают таким пациентам сниженные дозы препаратов, что отрицательно сказывается на эффективности лечения. Например, в американском наблюдательном исследовании [2] с участием 779 пациентов с ФП в возрасте ≥ 65 лет (средний возраст 80 лет) оценили распространенность пяти ГС и их влияние на частоту назначения антикоагулянтов. Один или более ГС обнаружили у 82% больных, распространенность ГС была следующей: падения за предшествовавшие 2 года – 49%, базовая зависимость в повседневной жизни – 38%, инструментальная зависимость в повседневной жизни – 42%, когнитивные нарушения – 37%, недержание мочи – 43%. Практически все (97%) участники исследования имели показания для лечения антикоагулянтами, однако частота их назначения составила лишь 65%, т.е. каждый третий пациент не получал антикоагулянтную терапию даже при наличии показаний. С увеличением количества ГС частота назначения антикоагулянтов снижалась в среднем на 3,7% на каждый дополнительный ГС. Реже всего антикоагулянты назначали пациентам с базовой и инструментальной зависимостью в повседневной жизни и деменцией. Между тем исследования показали, что именно «уязвимые», «ослабленные» пожилые пациенты с ФП имеют более высокий риск инсульта (без значимого повышения риска кровотечения) и в большей степени извлекают выгоду от назначения антикоагулянтов, чем лица более молодого возраста.

В соответствии с клиническими рекомендациями перед назначением антикоагулянтов пациентам с неклапанной ФП следует оценить риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, который зависит от возраста, пола и наличия ряда заболеваний: артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сахарного диабета, ин-

сульта или инфаркта миокарда в анамнезе и др. Для определения риска кровотечений предлагается использовать шкалу HAS-BLED, а также выявлять модифицируемые и потенциально модифицируемые факторы риска кровотечений для их коррекции [3]. Наличие ГС при оценке риска инсульта и кровотечений до недавнего времени не учитывалось, однако осенью 2020 г. в обновленных рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению ФП [3] представлены модифицированные шкалы CHA₂DS₂-VASc (табл. 1), HAS-BLED (табл. 2) и перечень факторов риска кровотечений (табл. 3), в которые включили некоторые ГС. Так, в шкале HAS-BLED теперь учитывается статус «хрупкости»; когнитивные нарушения и деменция рассматриваются как немодифицируемый фактор риска кровотечений, а синдром «хрупкости» и высокий риск падений – как потенциально модифицируемые факторы.

Table 1. CHA₂DS₂-VASc scale for assessing the risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation [3]

Таблица 1. Шкала CHA₂DS₂-VASc для оценки риска инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий [3]

Фактор риска	Баллы
Клинические симптомы ХСН; объективно подтвержденная умеренная или тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ (в т.ч. бессимптомная); гипертрофическая кардиомиопатия	1
Артериальная гипертензия или прием антигипертензивных препаратов	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Сахарный диабет 1 и 2 типа (глюкоза крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, или прием пероральных сахароснижающих препаратов, или инсулинотерапия)	1
Инсульт, транзиторная ишемическая атака или тромбоэмболии в анамнезе	2
Сердечно-сосудистые заболевания (ангиографически подтвержденная ИБС; инфаркт миокарда в анамнезе; клинически значимый атеросклероз периферических артерий; атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1
Максимально возможная сумма баллов	9
Риск инсульта оценивается по сумме баллов: 0 баллов – низкий риск; 1 балл – средний риск; ≥ 2 балла – высокий риск	
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, ИБС – ишемическая болезнь сердца	

Выделяют 2 группы пероральных антикоагулянтов: антагонисты витамина К (АВК), наиболее известным представителем которых является варфарин, и так называемые «не-АВК» или пероральные антикоагулянты прямого действия (direct oral anticoagulants; ПОАК). К ним относят 4 препарата: ингибитор тромбина дабигатрана этексилат (далее – дабигатран) и ингибиторы

Table 2. HAS-BLED scale for assessing the risk of bleeding in nonvalvular atrial fibrillation [3]

Таблица 2. Шкала HAS-BLED для оценки риска кровотечений при неклапанной фибрилляции предсердий [3]

Фактор риска	Баллы
Неконтролируемая артериальная гипертензия (САД > 160 мм рт. ст.)	1
Нарушенная функция печени (цирроз; повышение билирубина > 2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышением АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы > 3 раз от верхней границы нормы)	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация, сывороточный креатинин > 200 мкмоль/л)	1
Ишемический или геморрагический ^а инсульт в анамнезе	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (большое кровотечение в анамнезе; анемия; тяжелая тромбоцитопения)	1
Лабильное МНО (< 60% времени в терапевтическом диапазоне) у пациентов, получающих варфарин ^б	1
Возраст > 65 лет или «хрупкий» пациент	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (НПВП, антиагреганты)	1
Злоупотребление алкоголем («запой» или > 14 ед./нед)	1
Максимально возможная сумма баллов	9
Риск кровотечения оценивается по сумме баллов: 0-2 балла – низкий риск; > 3 баллов – высокий риск	
^а геморрагический инсульт также оценивается в 1 балл по критерию «кровотечение в анамнезе»	
^б у пациентов, не получающих варфарин, оценивается в 0 баллов	
САД – систолическое артериальное давление, АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза, АЛТ – аланиновая аминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты	

Table 3. Risk factors for bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation [3]

Таблица 3. Факторы риска кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [3]

Немодифицируемые ФР
Возраст > 65 лет
Большое кровотечение в анамнезе
Тяжелое нарушение функции почек (трансплантация почки или гемодиализ)
Тяжелое нарушение функции печени (цирроз)
Онкологическое заболевание
Генетические факторы (в т. ч. полиморфизмы гена CYP2C9)
Инсульт в анамнезе
Сахарный диабет 1 или 2 типа
Когнитивные нарушения/деменция
Потенциально модифицируемые ФР
Синдром «хрупкости» и/или высокий риск падений
Анемия
Снижение количества или нарушение функции тромбоцитов
Нарушение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин)
Контроль уровня антикоагуляции на терапии АВК ^а
Модифицируемые ФР
Артериальная гипертензия/повышенное систолическое АД
Сопутствующий прием антиагрегантов/НПВП
Злоупотребление алкоголем
Отсутствие приверженности к антикоагулянтной терапии
Опасные профессии/увлечения
Терапия «моста» с гепарином
Лабильное МНО ^б
Ошибки при назначении антикоагулянта и/или выборе дозы
^а стратегии контроля: более частый контроль МНО, специальные антикоагулянтные клиники, обучение пациентов
^б у пациентов, получающих АВК
ФР – фактор риска, АД – артериальное давление, АВК – антагонисты витамина К, МНО – международное нормализованное отношение, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

фактора Ха ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (последний в нашей стране пока не зарегистрирован).

Пожилым и «очень пожилым» возраст

Возможности использования ПОАК при неклапанной ФП были изучены в четырех рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы: дабигатран – в RE-LY [4], ривароксабан – в ROCKET-AF [5], апиксабан – в ARISTOTLE [6], эдоксабан – в ENGAGE-AF TIMI 48 [7], в которых каждый из ПОАК сравнили с варфарином. Оказалось, что эффективность ПОАК в предотвращении инсульта и/или системных эмболий (СЭ) либо не уступает, либо превосходит таковую варфарина, а риск большого кровотечения сопоставим или ниже, чем при лечении варфарином. При этом все ПОАК значительно снижали риск геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния. В каждом из РКИ участвовало достаточное количество пожилых (≥ 75 лет) пациентов, доля которых варьировала от 31% до 44% от общего числа участников, а суммарная

численность превысила 27000 человек. В каждом исследовании исходно был запланирован и выполнен анализ эффективности и безопасности ПОАК в зависимости от возраста (анализ подгрупп у пациентов < 75 и ≥ 75 лет).

В 2020 г. опубликованы результаты крупного мета-анализа [8], объединившего 6 субанализов РКИ и 6 наблюдательных исследований реальной клинической практики (РКП), в которых у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет лечение ПОАК сравнили с варфарином. У пожилых пациентов, получавших ПОАК, риск инсульта/СЭ оказался ниже на 17% (относительный риск [ОР] 0,83; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,74-0,94), смерти от всех причин – на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,65-0,92) при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения (ОР 0,93; 95% ДИ 0,86-1,01). При этом риск большого кровотечения при применении дабигатрана и ривароксабана был схожим с таковым варфарина (ОР 1,00; 95% ДИ 0,92-1,09), а при лечении апиксабаном и эдоксабаном – значи-

тельно ниже, чем при использовании варфарина (ОР 0,77; 95%ДИ 0,65-0,91). Кроме того, терапия ПОАК ассоциировалась со снижением риска внутричерепного кровотечения на 42% (ОР 0,58; 95%ДИ 0,50-0,67) и с подобным риском желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) (ОР 1,17; 95%ДИ 0,99-1,38) по сравнению с варфарином. Риск ЖКК оказался выше при лечении дабигатраном, ривароксабаном и эдоксабаном (ОР 1,28; 95%ДИ 1,13-1,46), тогда как у пациентов, принимавших апиксабан, он был сопоставим с таковым у варфарина (ОР 0,78; 95%ДИ 0,54-1,13).

Кроме того, в данный мета-анализ дополнительно включили субанализы 7 наблюдательных когортных исследований РКТ за 2018-2019 гг. у «очень пожилых» пациентов с ФП, из них четыре исследования выполнили у пациентов в возрасте ≥ 80 лет [9-12], два – у пациентов ≥ 85 лет [13, 14] и одно – у больных ≥ 90 лет [15]. В мета-анализе этих 7 исследований получены такие же результаты в отношении сравнительной эффективности ПОАК и варфарина, как и в основном мета-анализе, в то время как риск кровотечения у «очень пожилых» пациентов, получавших ПОАК, оказался ниже на 8% (ОР 0,92; 95%ДИ 0,84-0,998), чем у принимавших варфарин.

В корейском ретроспективном наблюдательном когортном исследовании РКТ [16] участвовали 24659 пациентов с ФП в возрасте ≥ 80 лет, которые принимали ПОАК (n=20573) или варфарин (n=4086). У пациентов, получавших ПОАК, риск ишемического инсульта был ниже на 26% (ОР 0,74; 95%ДИ 0,62-0,89) с тенденцией к снижению риска большого кровотечения на 17% (ОР 0,83; 95%ДИ 0,69-1,01) и ЖКК – на 18% (ОР 0,82; 95%ДИ 0,66-1,02) по сравнению с леченными варфарином. Риск внутричерепного кровотечения оказался схожим (ОР 0,87; 95%ДИ 0,59-1,33). В целом терапия ПОАК ассоциировалась со снижением риска событий комбинированной конечной точки (ишемический инсульт+большое кровотечение) на 22% (ОР 0,78; 95%ДИ 0,69-0,90). Парное сравнение каждого из ПОАК с варфарином показало, что терапия дабигатраном, апиксабаном и эдоксабаном сопровождалась снижением риска ишемического инсульта, а апиксабаном – большого и желудочно-кишечного кровотечения. Помимо этого, у пациентов, принимавших апиксабан и эдоксабан, был ниже риск неблагоприятных событий комбинированной конечной точки.

Среди участников исследования оказалось 2142 пациента в возрасте ≥ 90 лет (8,7% от общего количества больных), 357 из которых получали варфарин, 1785 – один из ПОАК. В подгруппе пациентов ≥ 90 лет терапия ПОАК не обнаружила превосходства над варфарином: риски ишемического инсульта (ОР 1,34; 95%ДИ 0,57-3,14), внутричерепного кровотечения (ОР 1,23; 95%ДИ 0,28-5,43), ЖКК (ОР 1,18; 95%ДИ

0,50-2,80), большого кровотечения (ОР 1,17; 95%ДИ 0,56-2,48) и комбинированной конечной точки (ОР 1,20; 95%ДИ 0,69-2,12) оказались сопоставимыми.

В испанское ретроспективное многоцентровое исследование РКТ [17] включили 1750 пациентов с ФП в возрасте ≥ 90 лет, среди которых 41% принимали ПОАК, 29% – варфарин, а 30% больных не получали антикоагулянтную терапию. Длительность наблюдения составила $23,6 \pm 6,6$ мес, в течение которого умерли 988 пациентов (56,5%), у 180 человек (10,3%) зарегистрировали тромбоэмболические события, у 186 (10,6%) – большое кровотечение. По сравнению с отсутствием антикоагулянтной терапии лечение ПОАК было связано со снижением риска событий комбинированной конечной точки (инсульт/СЭ, тромбоэмболия легочной артерии и смерть) на 25% (ОР 0,75; 95%ДИ 0,61-0,92), но с тенденцией к повышению риска большого кровотечения (ОР 1,43; 95%ДИ 0,97-2,13). Напротив, лечение варфарином не только не обнаружило преимуществ по эффективности над отсутствием антикоагулянтной терапии (ОР для комбинированной конечной точки 0,87; 95%ДИ 0,72-1,05), но и сопровождалось увеличением риска большого кровотечения на 94% (ОР 1,94; 95%ДИ 1,31-2,88) и внутричерепного кровотечения – в 4,4 раза (ОР 4,43; 95%ДИ 1,48-13,31).

Еще в одном исследовании [18] проанализировали, до какого возраста пожилые пациенты получают выгоду от назначения антикоагулянтов по сравнению с отсутствием антикоагулянтной терапии. Было показано, что при лечении варфарином чистая клиническая выгода сохраняется до 87-летнего возраста, тогда как при использовании апиксабана – до 92-летнего возраста.

Полиморбидность

Одной из клинических особенностей, свойственных пожилым пациентам, считается полиморбидность, т.е. наличие ≥ 3 сопутствующих заболеваний, некоторые из них одновременно являются факторами риска инсульта и/или кровотечений. Полиморбидность тесно взаимосвязана с полипрагмазией (одномоментным назначением пациенту ≥ 5 наименований лекарственных препаратов) и синдромом старческой астении. Полипрагмазия, в свою очередь, неизбежно сопровождается межлекарственными взаимодействиями, которые могут стать причиной снижения эффективности лечения и развития побочных эффектов.

К сожалению, данные РКИ по оценке эффективности и безопасности антикоагулянтов у пациентов с полиморбидностью очень ограничены. Из четырех РКИ, выполненных у больных ФП, только в одном исследовании (ARISTOTLE) был выполнен субанализ у пациентов с полиморбидностью [19], в который включили 16800 пациентов в возрасте ≥ 55 лет. В зависимости

от исходного количества сопутствующих заболеваний пациентов распределили на 3 подгруппы: 1) нет полиморбидности (0-2 сопутствующих заболевания; $n=6087$); 2) умеренная полиморбидность (3-5 сопутствующих заболеваний; $n=8491$); 3) высокая полиморбидность (≥ 6 сопутствующих заболеваний; $n=2222$), т.е. умеренная или высокая полиморбидность имела место у 64% пациентов с ФП. Результаты показали, что с увеличением количества сопутствующих заболеваний возрастала и частота неблагоприятных исходов, однако эффективность и безопасность апиксабана не зависели от количества сопутствующих заболеваний. Так, например, по сравнению с варфарином риск большого кровотечения в группе апиксабана был ниже на 42% у пациентов с одним сопутствующим заболеванием (ОР 0,58; 95%ДИ 0,45-0,75), на 34% – с умеренной полиморбидностью (ОР 0,66; 95%ДИ 0,56-0,77), на 22% – с высокой полиморбидностью (ОР 0,78; 95%ДИ 0,64-0,97).

Полипрагматизация

Полипрагматизация – одна из ведущих проблем в гериатрической практике, поскольку при лечении пожилых людей часто возникают серьезные побочные эффекты из-за возрастных физиологических изменений организма и непрогнозируемых межлекарственных взаимодействий. Как и в ситуации с полиморбидностью, эффективность и безопасность антикоагулянтов у пациентов с полипрагматизацией изучены недостаточно. Анализ подгрупп у пациентов с ФП и полипрагматизацией был выполнен всего в двух РКИ – ARISTOTLE [20] и ROCKET AF [21].

В субанализ исследования ARISTOTLE [20] включили 18201 пациента с ФП, из которых 13932 человека (76,5%) принимали ≥ 5 лекарственных средств (ЛС). В зависимости от количества препаратов пациентов распределили на 3 подгруппы: 1) 0-5 ЛС ($n=6943$); 2) 6-8 ЛС ($n=6502$); 3) ≥ 9 ЛС ($n=4756$). Терапия апиксабаном не уступала по эффективности варфарину в отношении риска инсульта/СЭ и смерти от всех причин у пациентов с любым количеством ЛС, но ассоциировалась со снижением риска большого кровотечения на 50% у пациентов, принимавших 0-5 ЛС (ОР 0,50; 95%ДИ 0,38-0,66), и на 28% – у получавших 6-8 ЛС (ОР 0,72; 95%ДИ 0,56-0,91). По сравнению с варфарином применение апиксабана у пациентов с 6-8 и ≥ 9 ЛС сопровождалось снижением риска внутримозгового кровотечения и аналогичным риском ЖКК.

В субанализ исследования ROCKET AF [21] включили 14264 пациента с ФП, из которых 98% дополнительно принимали как минимум одно ЛС. В зависимости от количества препаратов пациентов распределили на 3 подгруппы: 1) 0-4 ЛС ($n=5101$); 2) 5-9 ЛС ($n=7298$);

3) ≥ 10 ЛС ($n=1865$). Ривароксабан сохранял свою эффективность у пациентов с любым количеством ЛС, тогда как его влияние на риск большого кровотечения различалось в зависимости от количества ЛС: у пациентов с 0-4 ЛС ривароксабан снижал риск на 29% (ОР 0,71; 95%ДИ 0,52-0,95); у пациентов с 5-9 ЛС – увеличивал риск на 23% (ОР 1,23; 95%ДИ 1,01-1,49); у пациентов с ≥ 10 ЛС риск был сопоставим с таковым варфарина (ОР 1,17; 95%ДИ 0,87-1,56).

Объединенные данные этих субанализов включили в два мета-анализа [22, 23], результаты которых подтвердили, что у пациентов с ФП и полипрагматизацией (≥ 5 ЛС) терапия ПОАК превосходит варфарин по эффективности и ассоциируется со снижением риска инсульта/СЭ и смерти от всех причин при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения.

Падения и высокий риск падений

Почти треть людей в возрасте ≥ 65 лет и половина лиц старше 80 лет падают, по крайней мере, 1 раз в год. При этом падения в анамнезе не являются независимым предиктором кровотечений на фоне приема антикоагулянтов. У пациентов с падениями или высоким риском падений риск тромбоза преобладает над риском кровотечений. Было подсчитано, что для того, чтобы риск геморрагического инсульта превысил выгоду от назначения варфарина, пациент должен упасть 295 раз в течение года [24]. Поэтому частые падения не являются основанием для отказа от назначения антикоагулянтов, но требуют проведения превентивных мер (улучшение качества зрения, профилактика ортостатической гипотензии, силовые упражнения и упражнения на тренировку баланса, оборудование комнаты, организация быта, ношение удобной обуви, использование трости или ходунков при ходьбе, регулярный прием витамина D).

В рамках двух РКИ с ПОАК при ФП был выполнен субанализ у пациентов с падениями в анамнезе. В исследовании ARISTOTLE [25] оказалось 753 пациента с падениями за предшествующий год. Пациенты с падениями в анамнезе были старше, среди них было больше женщин, у них была выше распространенность цереброваскулярной болезни, деменции, депрессии, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, остеопороза и переломов в прошлом, а также больше сумма баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, чем у пациентов без падений в анамнезе. В целом эффективность и безопасность апиксабана и варфарина у пациентов с падениями в анамнезе оказались сопоставимыми, однако апиксабан обнаружил преимущества над варфарином в снижении риска любого кровотечения на 35% (ОР 0,65; 95%ДИ 0,52-0,81) и внутримозгового кровотечения – на 81% (ОР 0,19; 95%ДИ 0,04-0,88).

В исследовании ENGAGE-AF TIMI 48 [26] 900 больных ФП (4,3%) имели высокий риск падений. Они были в среднем на 5 лет старше (77 против 72 лет; $p < 0,001$), у них была выше частота ишемической болезни сердца, сахарного диабета и инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе. Эффективность и безопасность эдоксабана в целом были сопоставимы с таковыми варфарина, но лечение эдоксабаном привело к большему абсолютному снижению риска тяжелых кровотечений и смерти от всех причин.

Учитывая, что по сравнению с варфарином терапия ПОАК ассоциируется с меньшим риском внутримозгового кровотечения (снижение риска на 33-69% в зависимости от препарата), в т. ч. посттравматического, пациентам с высоким риском падений и падениями в анамнезе предпочтительнее назначать ПОАК.

Синдром старческой астении

У пожилых людей нередко возникает синдром старческой астении, который тесно связан с полиморбидностью и другими ГС, и оказывает значительное влияние на тактику лечения. Старческая астения или «хрупкость» (англ. *frailty* – «хрупкость») – это ведущий ГС, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [27].

Наличие старческой астении ассоциируется с увеличением риска как тромбоза, так и кровотечения [28], однако исследования показали, что у «хрупких» пациентов риск тромбоза и смерти все же преобладает над риском кровотечения [29-31]. Тем не менее, «хрупкие» пациенты значительно реже «нехрупких» получают антикоагулянты, даже при отсутствии явных противопоказаний. Более того, синдром старческой астении является одной из самых существенных причин отказа от их назначения. Так, например, в одной из работ [32] у больных ФП пожилой возраст сам по себе снижал вероятность назначения антикоагулянтов всего на 2% (ОР 0,98; 95%ДИ 0,97-0,98; $p < 0,001$), высокий риск кровотечений – на 15% (ОР 0,85; 95%ДИ 0,74-0,97; $p = 0,02$), тогда как присутствие старческой астении – на 23% (ОР 0,77; 95%ДИ 0,70-0,85; $p < 0,001$).

Однако наличие синдрома старческой астении не является противопоказанием для назначения антикоагулянтов и основанием для снижения их дозы, но требует более строгого контроля над терапией и модификации факторов риска геморрагических осложнений. В 2020 г. опубликованы первые российские

клинические рекомендации «Старческая астения» [27,33], которые регламентируют назначение оральных антикоагулянтов пожилым пациентам с неклапанной ФП и синдромом старческой астении (уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств 1). Важно также понимать, что синдром старческой астении потенциально обратим, поэтому таким пациентам необходимо проводить мероприятия по коррекции этого синдрома и других ассоциированных с ним ГС.

К сожалению, в РКИ с ПОАК у больных ФП информация о «хрупких» пациентах не представлена; субанализ у этой категории пациентов не проводился. Имеющиеся данные о применении ПОАК у «хрупких» пациентов с ФП получены в единичных исследованиях РКТ.

В ретроспективном исследовании В.К. Martinez и соавт. [34] участвовали «хрупкие» пациенты с ФП в возрасте ≥ 65 лет, не получавшие пероральные антикоагулянты в предшествующие 12 мес. Для выявления старческой астении использовали диагностический алгоритм Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator с пороговым значением индекса «хрупкости» $\geq 0,20$. Больным назначали либо варфарин, либо один из трех ПОАК, при этом каждому пациенту из группы дабигатрана ($n=1350$), ривароксабана ($n=2635$) и апиксабана ($n=1392$) была подобрана соответствующая «пара» из группы варфарина, т.е. использовали метод псевдорандомизации. Через 2 года наблюдения только терапия ривароксабаном сопровождалась значимым снижением риска инсульта/СЭ на 32% (ОР 0,68; 95%ДИ 0,49-0,95) и ишемического инсульта на 31% (ОР 0,69; 95%ДИ 0,48-0,99) при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения (ОР 1,04; 95%ДИ 0,81-1,32) и геморрагического инсульта (ОР 0,74; 95%ДИ 0,31-1,75). Апиксабан и дабигатран продемонстрировали сопоставимую с варфарином эффективность и безопасность.

В 2020 г. опубликованы результаты крупного наблюдательного ретроспективного исследования [35] с участием «хрупких» пациентов с ФП, ранее не получавших антикоагулянты. Как и в исследовании В.К. Martinez и соавт. [34], для выявления старческой астении использовали диагностический алгоритм Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator с пороговым значением индекса «хрупкости» $\geq 0,20$. Назначали как стандартные (апиксабан 5 мг 2 р/сут, дабигатран 150 мг 2 р/сут, ривароксабан 20 мг 1 р/сут), так и сниженные (апиксабан 2,5 мг 2 р/сут, дабигатран 75 мг 2 р/сут, ривароксабан 15 или 10 мг 1 р/сут) дозы ПОАК. Среди 404798 участников в возрасте ≥ 65 лет было выявлено 150487 «хрупких» пациентов (средний возраст 83-84 года), из них 23,8% получали апиксабан, 6,2% – дабигатран, 28% – ривароксабан и 42% –

варфарин. По методу псевдорандомизации подобрали соответствующие пары пациентов: апиксабан-варфарин (n=34594), дабигатран-варфарин (n=9263), ривароксабан-варфарин (n=39898), апиксабан-дабигатран (n=9170), апиксабан-ривароксабан (n=34138) и дабигатран-ривароксабан (n=9235).

По сравнению с варфарином терапия апиксабаном снижала риск инсульта/СЭ на 39% (ОР 0,61; 95%ДИ 0,55-0,69), а ривароксабаном – на 21% (ОР 0,79; 95%ДИ 0,72-0,87). Риск большого кровотечения был ниже на 38% в группе апиксабана (ОР 0,62; 95%ДИ 0,57-0,66) и на 21% – в группе дабигатрана (ОР 0,79; 95%ДИ 0,70-0,89), тогда как у леченных ривароксабаном он оказался выше на 14% (ОР 1,14; 95%ДИ 1,08-1,21). Риск ЖКК был ниже в группе апиксабана и выше – в группе ривароксабана. Лечение всеми ПОАК было ассоциировано со снижением риска геморрагического инсульта и внутримозгового кровоизлияния.

В отличие от исследования В.К. Martinez и соавт. [34], в этой работе каждый из ПОАК сравнили не только с варфарином, но и между собой. Риск инсульта/СЭ в группе апиксабана был сопоставим с таковым в группе дабигатрана (ОР 0,83; 95%ДИ 0,66-1,06) и на 20% ниже (ОР 0,80; 95%ДИ 0,70-0,90), чем в группе ривароксабана. По сравнению с ривароксабаном пациенты, получавшие дабигатран, имели схожий риск инсульта/СЭ (ОР 1,03; 95%ДИ 0,83-1,28). Риск большого кровотечения в группе апиксабана был ниже на 27% (ОР 0,73; 95%ДИ 0,63-0,85), чем в группе дабигатрана, и на 46% ниже (ОР 0,53; 95%ДИ 0,50-0,57), чем в группе ривароксабана. Риск ЖКК в группе апиксабана также был ниже на 39% (ОР 0,61; 95%ДИ 0,50-0,76) и 54% (ОР 0,46; 95%ДИ 0,42-0,50), чем в группах дабигатрана и ривароксабана соответственно. По сравнению с ривароксабаном в группе дабигатрана риск большого кровотечения был ниже на 29% (ОР 0,71; 95%ДИ 0,63-0,80), а риск ЖКК – на 23% (ОР 0,77; 95%ДИ 0,66-0,89). Таким образом, результаты этого самого крупного на сегодняшний день исследования, выполненного у пожилых пациентов с ФП и синдромом старческой астении указывают на то, что у «хрупких» пациентов апиксабан имеет наиболее благоприятный профиль соотношения риск/польза.

У больных ВТЭО анализ подгрупп у «хрупких» пациентов был выполнен в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE с ривароксабаном и Hokusai-VTE с эдоксабаном; в РКИ с дабигатраном и апиксабаном такой анализ не проводили. Следует отметить, что в этих работах для обозначения статуса «хрупкости» использовали термины «*fragility*» и «*fragile*», которые переводятся как «хрупкость», но в контексте данных исследований правильнее трактовать их более широко

– как «ослабленные», а не «хрупкие» пациенты, поскольку в качестве критериев «хрупкости» использовали всего 3 показателя: возраст ≥ 75 лет, масса тела ≤ 50 кг и клиренс креатинина 30-50 мл/мин (достаточно было наличия хотя бы одного из них), не соответствующих общепринятым диагностическим критериям синдрома старческой астении. В настоящее время в зарубежной литературе для обозначения «хрупкости» в основном используется термин «*frailty*», который буквально переводится как «непрочность». По нашему мнению, понятия «*fragility*», «*fragile*» и «*frailty*» являются равнозначными для обозначения статуса «хрупкости».

При объединенном анализе результатов EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE [36] из обоих исследований на основании вышеперечисленных критериев были отобраны 1532 «ослабленных» пациентов с ВТЭО, что составило 19% от общего количества участников. В группе ривароксабана было отмечено снижение риска большого кровотечения на 73% (ОР 0,27; 95%ДИ 0,13-0,54; $p < 0,05$) и комбинированной конечной точки (рецидив ВТЭО+большое кровотечение) на 49% (ОР 0,51; 95%ДИ 0,34-0,77; $p < 0,05$), а также выявлена тенденция к снижению риска рецидива ВТЭО (ОР 0,68; 95%ДИ 0,39-1,18) и большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР 0,85; 95%ДИ 0,64-1,11) по сравнению с варфарином. В исследовании Hokusai-VTE [37] у «ослабленных» больных ВТЭО частота рецидивов ВТЭО оказалась ниже в группе эдоксабана (2,5% против 4,8%), чем варфарина при схожей частоте больших или клинически значимых малых кровотечений (11% против 13,7%).

В 2020 г. опубликованы результаты проспективного исследования РКП [38], в котором у «хрупких» пожилых пациентов с ВТЭО сравнили терапию ривароксабаном и апиксабаном. Напомним, что для начального лечения острого эпизода ВТЭО оба антикоагулянта применяются в высоких дозах (ривароксабан 15 мг 2 р/сут в течение 3 нед; апиксабан 10 мг 2 р/сут в течение 7 дней) без использования парентеральных антикоагулянтов с последующим переходом на поддерживающие дозы (ривароксабан 20 мг 1 р/сут; апиксабан 5 мг 2 р/сут). Для отбора пациентов использовали базу данных международного многоцентрового проспективного регистра RIETE, в котором регистрируют пациентов с острым эпизодом ВТЭО. Среди 36889 больных ВТЭО, включенных в регистр с января 2013 г. по октябрь 2019 г., 14831 человек (40%) оказались «хрупкими». Как и в субанализах РКИ, в качестве критериев «хрупкости» рассматривали возраст ≥ 75 лет, клиренс креатинина (расчет по формуле Кокрофта-Голта) ≤ 50 мл/мин или массу тела ≤ 50 кг. Только 15% (n=999) «хрупких» пациентов инициировали прием ПОАК в первые 48 ч: из них 711 человек принимали ривароксабан, а 288 – апиксабан. Средняя продолжительность лечения

составила соответственно 113 и 111 дней. Среди этих 999 пациентов 882 были старше 75 лет, у 370 человек клиренс креатинина был <50 мл/мин (в т. ч. у 43 – <30 мл/мин), и 92 весили менее 50 кг. Значительное количество пациентов (25% в группе ривароксабана и 40% в группе апиксабана) получали нерекомендованные дозы антикоагулянтов (для начальной или длительной терапии или для обеих). Анализ подгруппы пациентов, получавших рекомендованные дозы ПОАК ($n=705$), не выявил различий между ривароксабаном и апиксабаном в отношении риска рецидива ВТЭО (ОР 0,99; 95%ДИ 0,20-4,92), большого кровотечения (ОР 1,16; 95%ДИ 0,24-5,57), смерти от всех причин (ОР 0,99; 95%ДИ 0,32-3,08) и событий комбинированной конечной точки (ОР 1,08; 95%ДИ 0,35-3,30), что свидетельствует о сопоставимой эффективности и безопасности ривароксабана и апиксабана у «хрупких» пациентов с ВТЭО при использовании в рекомендованных дозах.

Таким образом, результаты субанализов РКИ и исследований РКТ указывают на то, что «хрупким» пациентам с ФП и «ослабленным» больным ВТЭО предпочтительно назначать ПОАК, а не варфарин.

Деменция

Данные об эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов, особенно ПОАК, у пациентов с ФП и деменцией ограничены. К сожалению, пациентов с деменцией не включали в РКИ из-за невозможности подписать информированное согласие или соблюдать требования, предусмотренные протоколом исследования. Тем не менее, в единичных ретроспективных наблюдательных исследованиях РКТ [39,40] продемонстрирована польза от продолжения антикоагулянтной терапии по сравнению с ее прекращением, в т.ч. у пациентов в возрасте ≥ 90 лет. Так, у пациентов с ФП и деменцией, продолживших терапию варфарином после выявления деменции, риск инсульта был ниже на 26% (ОР 0,74; 95%ДИ 0,54-0,996; $p=0,047$), смерти от всех причин – на 28% (ОР 0,72; 95%ДИ 0,60-0,87; $p<0,001$) с тенденцией к снижению риска большого кровотечения (ОР 0,78; 95%ДИ 0,61-1,01; $p=0,06$) по сравнению с пациентами с деменцией, прекратившими антикоагулянтную терапию после установления диагноза [39].

Только в одном ретроспективном когортном исследовании РКТ, датированном 2020 г. [41], представлены предварительные результаты сравнения эффективности и безопасности ПОАК и варфарина у пациентов с деменцией. По сравнению с варфарином лечение ПОАК ассоциировалось со снижением риска внутричерепного кровотечения на 73% (ОР 0,27; 95%ДИ 0,08-0,86), с аналогичным риском инсульта/СЭ (ОР 0,91; 95%ДИ 0,67–1,25) и большого

кровотечения (ОР 0,87; 95%ДИ 0,59-1,28), но с 2-кратным увеличением риска ЖКК (ОР 2,11; 95%ДИ 1,30-3,42) и смерти от всех причин (ОР 2,06; 95%ДИ 1,60-2,65). Исследователи отмечают, что полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за выборочного назначения антикоагулянтов пациентам с деменцией и объединения всех ПОАК в одну группу.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день ограниченные данные указывают на потенциальную выгоду от продолжения антикоагулянтной терапии у пациентов с деменцией, но не отвечают на вопрос, какому антикоагулянту следует отдавать предпочтение. Деменцию следует рассматривать как относительное противопоказание для антикоагулянтной терапии. Назначать антикоагулянты пациентам с деменцией можно только при условии обеспечения патронажа со стороны родственников или социальных работников, которые будут выдавать препарат и контролировать его прием.

Система FORTA

С целью оптимизации назначения ЛС пожилым людям и повышения качества лечения в 2008 г. в Германии была предложена система FORTA (FIT for The Aged) [42], в соответствии с которой каждому ЛС присваивается один из четырех классов FORTA в зависимости от его эффективности и безопасности у пожилых пациентов: А (обязательно к назначению), В (полезно), С (сомнительно) и D (следует избегать) [42-45]. На основе этой классификации в Германии и Австрии был разработан список FORTA [44], включающий около 300 оценок лекарственных средств по 30 возраст-ассоциированным заболеваниям. Преимущества системы FORTA были подтверждены в РКИ [46-48], которые продемонстрировали существенное улучшение качества лечения и снижение частоты побочных эффектов.

В 2016 г. в список препаратов, часто назначаемых пожилым пациентам, были внесены оральные антикоагулянты, а ключевые положения, касающиеся применения антикоагулянтов у лиц пожилого возраста с ФП, изложены в консенсусном документе ОАС-FORTA 2016 [49]. Эксперты особо отметили, что доказательная база применения антикоагулянтов у пожилых пациентов с ГС очень ограничена. Согласно ОАС-FORTA 2016, 3 «старых» АВК (фенпрокумон, флюиндион и аценокумарол) были отнесены к классу FORTA-C, т. е., по мнению экспертов, назначения данных препаратов у пожилых пациентов следует избегать. Варфарин, дабигатран, ривароксабан и эдоксабан были отмечены как FORTA-B. Апиксабан – единственный из антикоагулянтов, который был отнесен к классу FORTA-A: совет из 10 экспертов единогласно признал, что апиксабан имеет наилучший профиль безопасности среди всех

ПОАК. В 2018 г. положения документа ОАС-FORTA 2016 были пересмотрены независимой группой из 22 экспертов в области гериатрии [45], при этом классификация антикоагулянтов, предложенная в ОАС-FORTA 2016, была подтверждена. Ранее мы подробно рассматривали консенсусный документ ОАС-FORTA 2016 и его пересмотр в 2018 г. [50,51].

В 2019 г. инициировано обновление документа ОАС-FORTA 2016 с целью переоценки доказательств эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с ФП с учетом появившихся новых данных. Новая версия документа получила название ОАС-FORTA 2019 и была опубликована в 2020 г. [52]. В процессе подготовки ОАС-FORTA 2019 был выполнен поиск РКИ с участием пациентов с ФП в возрасте ≥ 65 лет в базах данных PubMed/MEDLINE, опубликованных в период с 1 февраля 2016 г. по 28 мая 2019 г. В соответствии с критериями поиска были найдены 202 записи, но для итогового анализа отобраны 11 исследований, из них 4 новых, содержащих данные об эффективности и безопасности варфарина, апиксабана, дабигатрана или ривароксабана. Другие 7 исследований – это субанализы РКИ, ранее включенные в ОАС-FORTA 2016. Только одно из 11 исследований содержало информацию о ГС. Все 11 исследований имели высокое качество (≥ 3 баллов) согласно шкале Jadad, причем 6 из 11 РКИ набрали максимально возможный балл (5), что указывает на самое высокое методологическое качество этих работ. Авторы не обнаружили ни одного РКИ по использованию АВК аценокумарола, флуиндиона и фенпрокумона у пожилых пациентов. В большинстве исследований, сравнивающих ПОАК с варфарином, они превосходили варфарин в отношении, по крайней мере, одного релевантного клинического исхода. Средний коэффициент согласия значительно увеличился с 0,867 (ОАС-FORTA 2016) до 0,931 ($p < 0,05$), а предложенные классы FORTA во всех случаях были подтверждены в ходе первого рассмотрения (коэффициент согласия $> 0,8$). Варфарин, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан были маркированы как FORTA-B; аценокумаролу, флуиндиону и фенпрокумону присвоен класс FORTA-C, и только апиксабан, как и в первой версии классификатора, был удостоен класса FORTA-A.

References / Литература

1. Beard J.R., Officer A., de Carvalho I.A., et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145-54. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
2. Shah S.J., Fang M.C., Jeon S.Y., et al. Geriatric Syndromes and Atrial Fibrillation: Prevalence and Association with Anticoagulant Use in a National Cohort of Older Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2020. DOI:10.1111/jgs.16822.
3. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2020;00:1-126. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
4. 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.

Закключение

В связи с увеличением продолжительности жизни и популяции лиц пожилого и старческого возраста доля пожилых людей, нуждающихся в назначении антикоагулянтов, постоянно возрастает. Тем не менее, многие пожилые пациенты их не получают даже при несомненных показаниях и отсутствии противопоказаний. Одной из причин отказа от назначения антикоагулянтов является наличие ГС. К сожалению, пожилые пациенты с ГС недостаточно представлены в клинических исследованиях. Специально спланированных РКИ у пожилых пациентов с ФП или ВТЭО в сочетании с ГС не было, однако в ряде РКИ был выполнен анализ подгрупп у пациентов с падениями в анамнезе, полиморбидностью, полипрагмазией и «хрупкостью». Субанализы РКИ и наблюдательные исследования РКИ свидетельствуют о том, что применение ПОАК у пожилых пациентов с ГС в подавляющем большинстве случаев имеет значительные преимущества перед варфарином. Исследования также показали, что даже очень пожилые пациенты и пациенты с ГС (в частности, с деменцией) извлекают выгоду от антикоагулянтной терапии по сравнению с ее отсутствием. Среди всех ПОАК апиксабан является наиболее изученным антикоагулянтом у пожилых пациентов с ГС и обладает благоприятным соотношением польза/риск. По мнению экспертов FORTA, среди всех пероральных антикоагулянтов апиксабан имеет самый высокий класс безопасности (FORTA-A). Таким образом, апиксабан может быть препаратом выбора для пожилых пациентов с ФП и наличием таких ГС, как падения в анамнезе, полиморбидность, полипрагмазия и синдром старческой астении.

Конфликт интересов. Статья опубликована при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Disclosures. The article was published with the financial support of the Pfizer company. Opinions of the authors presented in the paper, and it may not coincide with the opinion of the company.

5. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
6. 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.
7. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907.
8. Grymonprez M., Steurbaut S., De Backer T.L., et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020;11:583311. DOI:10.3389/fphar.2020.583311.
9. Deitelzweig S., Keshishian A., Li X., et al. Comparisons between Oral Anticoagulants among Older Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *J Am Geriatrics Soc*. 2019;67(8):1662-71. DOI:10.1111/jgs.15956.
10. Kim H.M., Choi E.K., Park C.S., et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in octogenarian patients with non-valvular atrial fibrillation. *PLoS One*. 2019;14(3):e0211766. DOI:10.1371/journal.pone.0211766.

11. Russo V., Attena E., Di Maio M., et al. Clinical profile of direct oral anticoagulants versus vitamin K anticoagulants in octogenarians with atrial fibrillation: a multicentre propensity score matched real-world cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;49(1):42-53. DOI:10.1007/s11239-019-01923-9.
12. Shinohara M., Wada R., Yao S., et al. Evaluation of oral anticoagulants in atrial fibrillation patients over 80 years of age with nonsevere frailty. *J Arrhythmia*. 2019;35(6):795-803. DOI:10.1002/joa3.12231.
13. Lai C.L., Chen H.M., Liao M.T., Lin T.T. Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in the Oldest Adults with Atrial Fibrillation in Taiwan. *J Am Geriatrics Soc*. 2018;66(8):1567-74. DOI:10.1111/jgs.15430.
14. Poli D., Antonucci E., Agno W., et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: Results from the prospective multicenter START2-REGISTER study. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216831. DOI:10.1371/journal.pone.0216831.
15. Giustozzi M., Vedovati M.C., Verso M., et al. Patients aged 90 years or older with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: A multicentre observational study. *Int J Cardiol*. 2019;281:56-61. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.01.071.
16. Kwon S., Lee S.R., Choi E.K., et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in very elderly east Asians with atrial fibrillation: A nationwide population-based study. *Am Heart J*. 2020;229:81-91. DOI:10.1016/j.ahj.2020.08.006.
17. Raposeiras-Roubin S., Alonso Rodriguez D., Camacho Freire S.J., et al. Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants in Nonagenarian Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Med Directors Assoc*. 2020;21(3):367-373.e1. DOI:10.1016/j.jamda.2019.08.033.
18. Shah S.J., Singer D.E., Fang M.C., et al. Net Clinical Benefit of Oral Anticoagulation Among Older Adults With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(11):e006212. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006212.
19. Alexander K.P., Brouwer M.A., Mulder H., et al. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J*. 2019;208:123-31. DOI:10.1016/j.ahj.2018.09.017.
20. Jaspers Focks J., Brouwer M.A., Wojdyla D.M., et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ*. 2016;353:i2868. DOI:10.1136/bmj.i2868.
21. Piccini J.P., Hellkamp A.S., Washam J.B., et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2016;133(4):352-60. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018544.
22. Harskamp R.E., Teichert M., Lucasen W.A.M., et al. Impact of Polypharmacy and P-Glycoprotein- and CYP3A4-Modulating Drugs on Safety and Efficacy of Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(5):615-23. DOI:10.1007/s10557-019-06907-8.
23. Kim I.S., Kim H.J., Yu H.T., et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with amiodarone, P-glycoprotein inhibitors, or polypharmacy in patients with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *J Cardiol*. 2019;73(6):515-21. DOI:10.1016/j.jcc.2018.12.018.
24. Man-Son-Hing M., Nichol G., Lau A., et al. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 1999;159:677-85. DOI:10.1001/archinte.159.7.677.
25. Rao M.P., Vinereanu D., Wojdyla D.M., et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med*. 2018;131:269-75.e2. DOI:10.1016/j.amjmed.2017.10.036.
26. Steffel J., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(11):1169-78. DOI:10.1016/j.jacc.2016.06.034.
27. Tkacheva O.N., Kotovskaya Y.V., Runikhina N.K., et al. Senile asthenia. Clinical guidelines. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;1:11-46 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Старческая астения. Клинические рекомендации. Российский Журнал Гериатрической Медицины. 2020;1:11-46]. DOI:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
28. Kim S., Yoon S., Choi J., et al. Clinical implication of frailty assessment in older patients with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;70:1-7. DOI:10.1016/j.archger.2016.12.001.
29. Perera V., Bajorek B.V., Matthews S., et al. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing*. 2009;38:156-62. DOI:10.1093/ageing/afn293.
30. Nguyen T.N., Morel-Kopp M.C., Pepperell D. et al. The impact of frailty on coagulation and responses to warfarin in acute older hospitalised patients with atrial fibrillation: A pilot study. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29:1129-38. DOI:10.1007/s40520-017-0733-8.
31. Lip G.Y.H., Banerjee A., Boriani G., et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2018;154:1121-201. DOI:10.1016/j.chest.2018.07.040.
32. Indurwala I., Evans N.R., Aziz A., et al. Clinical frailty is independently associated with non-prescription of anticoagulants in older patients with atrial fibrillation. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(11):2178-83. DOI:10.1111/ggi.13058.
33. Tkacheva O.N., Kotovskaya Y.V., Runikhina N.K., et al. Clinical guidelines "Senile asthenia". Part 2. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;2:115-30 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. Российский Журнал Гериатрической Медицины. 2020;2:115-30]. DOI:10.37586/2686-8636-2-2020-115-30.
34. Martinez B.K., Sood N.A., Bunz T.J., Coleman C.I. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008643. DOI:10.1161/JAHA.118.008643.
35. Lip G.Y.H., Keshishian A.V., Kang A.L., et al. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOPHANES study. *J Intern Med*. 2020. DOI:10.1111/joim.13140.
36. Prins M.H., Lensing A.W., Bauersachs R., et al., EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*. 2013;11:21. DOI:10.1186/1477-9560-11-21.
37. Buller H.R., Decousus H., Grosso M.A., et al.; Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-15. DOI:10.1056/NEJMoa1306638.
38. Trujillo-Santos J., Beroiz P., Moustafa F., et al.; RIETE Investigators. Rivaroxaban or apixaban in fragile patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2020;193:160-5. DOI:10.1016/j.thromres.2020.06.035.
39. Orkaby A.R., Ozonoff A., Reisman J.I., et al. Continued Use of Warfarin in Veterans with Atrial Fibrillation After Dementia Diagnosis. *J Am Geriatrics Soc*. 2017;65(2):249-56. DOI:10.1111/jgs.14573.
40. Subic A., Cermakova P., Religa D., et al. Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Dementia: A Cohort Study from the Swedish Dementia Registry. *J Alzheimers Dis*. 2018;61(3):1119-28. DOI:10.3233/JAD-170575.
41. Fanning L., Lau W.C.Y., Mongkhon P., et al. Safety and Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in People With Atrial Fibrillation and Dementia. *J Am Med Directors Assoc*. 2020;21(8):1058-64.e6. DOI:10.1016/j.jamda.2019.11.022.
42. Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA) [in German]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133:2289-91. DOI:10.1055/s-0028-1091275.
43. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:560-61. DOI:10.1111/j.1532-5415.2009.02131.x.
44. Kuhn-Thiel A.M., Weiss C., Wehling M. Consensus validation of the FORTA (Fit for The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging*. 2014;31:131-40. DOI:10.1007/s40266-013-0146-0.
45. Pazan F., Weiss C., Wehling M. The FORTA (Fit for The Aged) list 2018: third version of a validated clinical tool for improved drug treatment in older people. *Drugs Aging*. 2019;36:481-4. DOI:10.1007/s40266-019-00669-6.
46. Michalek C., Wehling M., Schlitzer J., Frohnhofer H. Effects of «Fit for The Aged» (FORTA) on pharmacotherapy and clinical endpoints — a pilot randomized controlled study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:1261-7. DOI:10.1007/s00228-014-1731-9.
47. Wehling M., Burkhardt H., Kuhn-Thiel A.M., et al. VALFORTA - a randomized trial to validate the FORTA («Fit for The Aged») classification. *Age Ageing*. 2016;45:262-7. DOI:10.1093/ageing/afv200.
48. Pazan F., Burkhardt H., Frohnhofer H., et al. Changes in prescription patterns in older hospitalized patients: the impact of FORTA on disease-related over- and under-treatments. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:339-47. DOI:10.1007/s00228-017-2383-3.
49. Wehling M., Collins R., Gil V.M., et al. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people. Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging*. 2017;34(7):499-507. DOI:10.1007/s40266-017-0466-6.
50. Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Anticoagulant therapy in elderly patients: the dilemma of choosing between efficacy and safety. *Medical Alphabet*. 2018;2(16):6-14 (In Russ.) [Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов: дилемма выбора между эффективностью и безопасностью. Медицинский Алфавит. 2018;2(16):6-14].
51. Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Elderly patient with atrial fibrillation: how to increase the safety of anticoagulant therapy? *Doctor.Ru*. 2019;10(165):16-22 (In Russ.) [Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий: как повысить безопасность антикоагулянтной терапии? Доктор.Ру. 2019;10(165):16-22]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-165-10-16-22.
52. Pazan F., Collins R., Gil V.M., et al. A Structured Literature Review and International Consensus Validation of FORTA Labels of Oral Anticoagulants for Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older Patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging*. 2020;37:539-48. DOI:10.1007/s40266-020-00771-0.

About the Authors:

Natalya M. Vorobyeva – MD, PhD, Head of the Laboratory of Cardiovascular Aging, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology
Olga N. Tkacheva – MD, PhD, Professor, Director, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology

Сведения об авторах:

Воробьева Наталья Михайловна – д.м.н., зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения, РНИМУ им. Н.И. Пирогова – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр»
Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, директор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр»

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертензии: есть ли различия?

Алексей Иванович Кочетков^{1*}

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

В действующих клинических рекомендациях по артериальной гипертензии (АГ) диуретики рассматриваются как одни из антигипертензивных препаратов первой линии, которые эквивалентны по своей эффективности прочим основным фармакологическим классам, применяющимся в терапии данного заболевания. На сегодняшний день большое внимание уделяется как вопросам антигипертензивного потенциала диуретиков, так и их профилю безопасности и способности влиять на прогноз. В связи с этим рациональным подходом к рассмотрению клинико-фармакологических свойств данных препаратов является выделение среди них тиазидных и тиазидоподобных представителей, что находит свое отражение и в зарубежных клинических рекомендациях. Среди тиазидоподобных диуретиков особое место занимает индапамид, выгодно отличающийся своими антигипертензивными свойствами, метаболической нейтральностью, а также способностью улучшать прогноз и благоприятно влиять на жесткие конечные точки в виде показателей смертности у пациентов с АГ. Уникальной особенностью индапамида является также наличие, помимо непосредственно диуретического эффекта, дополнительных плеiotропных свойств. Последние включают в себя, в частности, некоторый антагонизм по отношению к ионам кальция и благоприятное влияние на состояние сосудистой стенки. Данный препарат изучен в большом количестве исследований, в том числе, среди таких «сложных» категорий пациентов, как пожилые люди и больные с сахарным диабетом, где индапамид доказал свой мощный органопротективный потенциал и метаболическую нейтральность, выделяющий его как среди тиазидоподобных, так и тиазидных диуретиков. Индапамид обеспечивает комплексную органопротекцию на уровне сердца, сосудов, почек и головного мозга. Исходя из этого, можно ожидать, что широкое применение данного препарата в составе комбинированной антигипертензивной терапии первой линии позволит не только достичь целевых цифр артериального давления у большинства пациентов с АГ, но и обеспечить улучшение прогноза и повышения качества и продолжительности их жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, диуретики, индапамид, гидрохлоротиазид, органопротекция.

Для цитирования: Кочетков А.И. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертензии: есть ли различия? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):994-1001. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-09.

Thiazide and Thiazide-like Diuretics in the Treatment of Arterial Hypertension: are there Any Differences?

Alexey I. Kochetkov^{1*}

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

In the current clinical guidelines for arterial hypertension, diuretics are considered one of the first line antihypertensive drugs, which are equivalent in their effectiveness to other main pharmacological classes used in the treatment of this disease. To date, much attention is paid to both the antihypertensive potential of diuretics and their safety profile and ability to influence prognosis. In this regard, a rational approach to the consideration of the clinical and pharmacological properties of these drugs is the isolation of thiazide and thiazide-like drugs among them, which is reflected in international clinical guidelines. Among thiazide-like diuretics, indapamide occupies a special place, favorably distinguished by its antihypertensive properties, metabolic neutrality, as well as the ability to improve the prognosis and favorably influence hard endpoints in the form of mortality rates in patients with hypertension. A unique feature of indapamide is also the presence, in addition to the direct diuretic effect, pleiotropic properties, including, in particular, some antagonism towards calcium and beneficial effects on arteries. This drug has been studied in a large number of studies, including such "difficult" categories of patients as the elderly and patients with diabetes mellitus, where indapamide has proven its powerful target-organ protective potential and metabolic neutrality, distinguishing it among both thiazide-like and thiazide diuretics. Indapamide provides a comprehensive target-organ protection at the level of the heart, blood vessels, kidneys and brain. Based on this, it can be expected that the widespread use of this drug as part of a first-line combination antihypertensive therapy will not only achieve target blood pressure level in most patients with hypertension, but also provide an improved prognosis and improve the quality and duration of their life.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk, diuretics, indapamide, hydrochlorothiazide, target-organ protection.

For citation: Kochetkov A.I. Thiazide and Thiazide-like Diuretics in the Treatment of Arterial Hypertension: are there Any Differences? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):994-1001. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-09.

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

Введение

Вот уже на протяжении более 60 лет после своего открытия в 1957 г. тиазидные и тиазидоподобные диуретики входят в число основных классов антигипертензивных препаратов (АГП) первой линии, которые могут применяться при старте антигипертензивной терапии (АГТ) [1-3]. Это постулируется в действующих Европейских рекомендациях по артериальной гипер-

тензии (АГ) 2018 г. [2] и клинических рекомендациях Минздрава Российской Федерации по АГ 2020 г. [3].

Применение диуретиков при АГ обосновано патогенетически, поскольку в механизмах повышения артериального давления (АД) одну из центральных ролей играет увеличение объема циркулирующей крови и задержка во внутренней среде организма ионов натрия [1-3]. Особое место тиазидные и тиазидоподобные диуретики, безусловно, занимают при АГ с низкой продукцией ренина, когда на первый план в ее формировании выходит задержка жидкости в организме,

Received/Поступила: 24.11.2020

Accepted/Принята в печать: 25.11.2020

что часто наблюдается у пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, пожилых лиц и представителей афроамериканской популяции, а также у коморбидных больных с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью и/или хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин/1,73 м² [1].

В дополнение к этому в настоящее время в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и мета-анализах накоплена обширная доказательная база о благоприятном влиянии диуретиков на прогноз в виде снижения риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [4]. При этом в рекомендациях [2] указывается на наличие у тиазидоподобных диуретиков более обширной доказательной базы в отношении эффективности и прогностической значимости.

Другим клинически важным вопросом является профиль безопасности диуретиков. В частности, в ряде мета-анализов [5-7] высказываются опасения о том, что терапия диуретиками может приводить к нарушениям электролитного баланса, негативным метаболическим эффектам и даже повышать риск возникновения сахарного диабета 2 типа. Хотя такие сведения представляются, несомненно, важными, они формируют в известной степени необоснованный страх перед использованием диуретиков в клинической практике в связи с потенциальным риском развития нежелательных лекарственных реакций и требуют дифференциации тиазидоподобных и тиазидных диуретиков.

Наконец, так исторически сложилось, что и тиазидные и тиазидоподобные диуретики, как правило, объединяются в единую группу «тиазиды», несмотря на то, что имеют существенные различия в механизме своего действия, клинических эффектах, профиле безопасности, отчасти – в параметрах эффективности контроля АД, а также доказательной базе в РКИ [8]. В связи с этим далее мы хотели бы рассмотреть место тиазидоподобных диуретиков в ведении пациентов с АГ, продемонстрировать, какие больные могут получить наибольшую пользу от применения этих препаратов и подчеркнуть различия в клинических эффектах препаратов, входящих в класс диуретиков.

Различия в фармакокинетических свойствах и плеiotропных эффектах тиазидоподобных и тиазидных диуретиков

Тиазидоподобные диуретики имеют существенно больший период полувыведения по сравнению с тиазидами: для гидрохлоротиазида этот показатель составляет 6-15 ч, для хлорталидона – 40-60 ч, для индапамида – до 14-24 ч [8]. Длительность действия гидрохлоротиазида варьирует, составляя в среднем 16 ч, для индапамида она составляет ≥ 24 ч, для хлорталидона – 48-72 ч.

Гидрохлоротиазид имеет дозозависимый характер влияния на уровень офисного АД, для индапамида такой зависимости показано не было, для хлорталидона предполагается наличие как дозозависимого, так и дозозависимого компонента действия [8]. Имеются сведения и о эквивалентных дозах данных диуретиков: гидрохлоротиазид в дозе 25 мг по своим клиническим эффектам соответствует 12,5 мг хлорталидона и 1,5 мг индапамида замедленного высвобождения.

Наконец, только у индапамида обнаружены дополнительные благоприятные плеiotропные эффекты. Данный препарат обеспечивает улучшение функции эндотелия, улучшает вазомоторный тонус, уменьшает ригидность артерий, ремоделирование, выраженность воспаления в сосудистой стенке, способствует увеличению синтеза простагландинов I₁ и E₂, а также проявляет антагонизм в отношении ионов кальция [8].

Антигипертензивная эффективность и длительность действия

Традиционно считается, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики обладают сходным антигипертензивным эффектом. Однако, если принять во внимание различия в длительности действия, зависимость доза-эффект и активность препарата, то существенные различия между указанными классами становятся очевидными.

В 2014 г. был опубликован Кохрейновский мета-анализ [9], показавший, что снижение офисного систолического АД (САД) на 8,7-11,9 мм рт.ст. достигается при использовании индапамида в дозе 1,5-5 мг, и в отношении снижения САД индапамид 1,5 мг эквивалентен гидрохлоротиазиду 25-50 мг. В дополнение к этому, как следует из результатов мета-анализа, антигипертензивный эффект индапамида 1-5 мг и хлорталидона 12,5-75 мг не зависит от дозы, в то время как на фоне использования гидрохлоротиазида величина снижения АД возрастает с менее чем -5 мм рт.ст. в дозе 6,25 мг до -10,5 мм рт.ст. в дозе 50 мг [9]. Вместе с тем следует отметить, что имеются другие работы, в которых таких результатов получено не было, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования для всестороннего понимания зависимости степени снижения АД от дозы применяемого диуретика.

Другим клинически важным вопросом является длительность действия препаратов, и здесь различия между тиазидными и тиазидоподобными диуретиками очевидны. Тиазидоподобные диуретики индапамид и хлорталидон имеют существенно более продолжительный период полувыведения (> 24 часов) по сравнению с гидрохлоротиазидом (< 24 часов) и реализуют свои фармакологические эффекты на протяжении более продолжительного периода времени. Кроме того, есть данные [10] о том, что гидрохлоротиазид в

дозе 12,5 мг оказывает антигипертензивный эффект преимущественно в дневное время и не влияет на уровень АД в ночные часы. В то же время ночное снижение АД является крайне важной составляющей его суточного профиля, поскольку в большей степени, по сравнению с дневным, определяет прогноз пациента в отношении сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [11-13]. Как известно, наиболее неблагоприятным суточным профилем АД служит найт-пикер тип, ситуация, при которой АД в ночное время не только не снижается, а наоборот, повышается [11-13]. Именно с найт-пикер типом суточного индекса связано наибольшее число сердечных смертей, инфарктов, инсультов, транзиторных ишемических атак, а также имеется его тесная ассоциированность с поражением органов-мишеней при АГ [11-13]. Как было показано в исследовании X-CELLENT (NatriliX sustained release Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients Trial; n=577) [14], индапамид оказывал антигипертензивный эффект на протяжении всех суток как в дневное, так и ночное время. Кроме того, в исследовании X-CELLENT индапамид нивелировал и другой фактор риска у пациентов с АГ – повышенную вариабельность АД, которая также тесным образом ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых осложнений и прогрессированием поражения органов-мишеней АГ [15-20].

Органопротективные свойства

На сегодняшний день выбор того или иного АГП у конкретного пациента базируется не только на его антигипертензивной эффективности, но и зависит от органопротективных свойств, которые в свою очередь позволяют снизить риск осложнений в будущем и улучшить прогноз.

Одним из органов-мишеней АГ являются почки, и есть данные, что различные типы диуретиков неодинаково влияют на их состояние. Так, в недавно опубликованной работе [21], где контроль АД достигался посредством добавления к терапии лозартаном индапамида 1,5 мг или гидрохлоротиазида 12,5 мг положительная динамика маркеров поражения почек (альбумин-креатининовое соотношение, уровень в моче липокалина, ассоциированного с желатиной нейтрофилов, индекс резистивности кровотока в почечной артерии) отмечалась на фоне использования обоих диуретиков, однако более выраженное положительное изменение этих параметров наблюдалось в группе индапамида.

Различия во влиянии тиазидных и тиазидоподобных диуретиков прослеживаются и в отношении регресса гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) как маркера субклинического поражения сердца при АГ. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании (n=151) [22] только терапия индапамидом, но

не гидрохлоротиазидом, способствовала уменьшению массы миокарда ЛЖ, несмотря на сопоставимое снижение диастолического АД (ДАД) после 6 мес терапии.

В недавнем мета-анализе [23] также были продемонстрированы различия среди диуретиков в отношении регресса гипертрофии ЛЖ – в сравнении с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) статистически значимо более выраженное уменьшение массы миокарда ЛЖ наблюдалось при применении индапамида, хлорталидона и калий-сберегающих диуретиков, но не гидрохлоротиазида. Преимущества индапамида по сравнению с гидрохлоротиазидом 25 мг в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему были показаны и в другом небольшом исследовании (n=56) [24]. На фоне добавления к хинаприлу только индапамида обеспечивалось улучшение состояния эндотелия (увеличение поток-зависимой вазодилатации) и продольной деформации (стрейна) ЛЖ, несмотря на сопоставимый с гидрохлоротиазидом антигипертензивный эффект.

Усугублять поражение органов-мишеней АГ наряду с повышенным АД могут также и другие факторы, в число которых входят сопутствующие заболевания [2,3]. Одной из часто встречающихся коморбидностей у пациентов с АГ является сахарный диабет (СД). Так, известно, что около 20% больных с АГ имеют СД, а среди популяции больных с СД сопутствующая АГ встречается в 50-80% случаев [25,26]. К числу органов-мишеней АГ относятся почки, поражение которых при наличии коморбидного СД происходит крайне стремительно [2,3]. Именно пациенты с АГ и сочетанным СД составляют одну из категорий больных, применение диуретиков у которых может способствовать улучшению прогноза, причем, здесь преимущества имеет тиазидоподобный диуретик индапамид, что было продемонстрировано в исследовании NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with Microalbuminuria) [27]. Как известно, у пациентов с АГ и СД, особенно, при поражении почек блокаторы РААС представляют собой препараты первого выбора [2,3]. Вместе с тем, поскольку больные с сочетанием АГ и СД предрасположены к задержке жидкости в организме и имеют повышенный риск развития хронической сердечной недостаточности и нарушения функции почек [28], контроль объема циркулирующей крови и интенсификации натрийуреза у них посредством применения диуретиков может иметь благоприятные эффекты, несмотря на потенциальную возможность нежелательных сдвигов в углеводном балансе. Исследование NESTOR [27] представляло собой международную многоцентровую работу с рандомизированным двойным слепым дизайном. Его целью являлось изучение взаимосвязи микроальбуминурии с тяжестью АГ и сравнительный анализ способности

индапамида 1,5 мг замедленного высвобождения и эналаприла 10 мг снижать выраженность микроальбуминурии у пациентов ($n=562$; средний возраст 59-61 год) с АГ и СД 2 типа. Согласно критериям включения САД составляло 140-180 мм рт.ст., ДАД – менее 110 мм рт.ст., СД должен был быть компенсированным. Период наблюдения равнялся 52 нед. Скорость экскреции альбумина определялась каждые 12 нед на основании анализа мочи, собранной в ночной период времени. Начиная с 6-й нед лечения при недостижении целевого АД < 140/85 мм рт.ст. допускалось добавление к АГТ амлодипина и ателнолола в открытом не слепом виде. В результате исследования было обнаружено статистически значимое снижение в моче соотношения альбумин/креатинин: в группе индапамида на 35% (95% доверительный интервал [ДИ] 24-43%), в группе эналаприла – на 39% (95%ДИ 30-47%), причем, различия между группами в этом параметре отсутствовали – межгрупповое соотношение по нему 1,08 (95%ДИ 0,89-1,31%; p в одностороннем тесте эквивалентности = 0,01). Кроме того, в группе индапамида наблюдалось статистически значимо ($p=0,0245$) более выраженное снижение офисного САД по сравнению с лечением эналаприлом (соответственно, $-23,8 \pm 13,3$ мм рт.ст. и $-21,0 \pm 14,3$ мм рт.ст.). Обе изучаемые стратегии АГТ хорошо переносились пациентами. В последующем анализе исследования NESTOR [29] было установлено, что уменьшение содержания в плазме крови натрия является статистически значимым независимым предиктором снижения САД в группе индапамида, но не эналаприла. Это, в свою очередь, свидетельствует о большем выраженном антигипертензивном эффекте рассматриваемого диуретика у пациентов с задержкой жидкости и натрия в организме.

Влияние на сердечно-сосудистый риск

Одной из категорий пациентов с АГ, у которых тиазидоподобные диуретики показали преимущества в плане улучшения прогноза, являются пожилые пациенты. Здесь следует привести данные исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [30], в котором у пациентов в возрасте 80 лет и старше ($n=3845$) с САД ≥ 160 мм рт.ст. оценивалось влияние на риск инсульта индапамида 1,5 мг замедленного высвобождения по сравнению с плацебо. Согласно дизайну работы при недостижении целевого АД 150/80 мм рт.ст. в группе индапамида допускалось добавление ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Через 2 года периода наблюдения среднее офисное САД/ДАД было ниже в группе активного лечения по сравнению с плацебо, соответственно, на 15,0/6,1 мм рт.ст. В результате было установлено, что АГТ, основанная на индапамиде, ведет к снижению смертности от всех причин на 21% (95%ДИ

4-35%; $p=0,02$), сердечно-сосудистой смертности – на 23% (95%ДИ 1-40%; $p=0,06$), риска инсульта – на 30% (95%ДИ 1-51%; $p=0,06$), сердечно-сосудистых осложнений – на 34% (95%ДИ 0,53-0,82; $p<0,001$), смертности от инсульта – на 39% (95%ДИ 1-62%; $p=0,05$), а также на 64% уменьшает вероятность возникновения хронической сердечной недостаточности (95%ДИ 42-78%; $p<0,001$). Кроме того, терапия индапамидом отличалась хорошим профилем безопасности: на фоне его применения не было отмечено статистически значимого изменения уровня калия, мочевой кислоты, глюкозы и креатинина [30].

Как известно, АГ ассоциируется с целым спектром сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, и одним из них является инсульт. В действующих Европейских рекомендациях по АГ 2018 г. [2] эксперты обращают внимание на то, что с величиной САД ≥ 140 мм рт.ст. ассоциируется приблизительно 70% общего бремени смертности и инвалидизации, в том числе – 2,0 и 1,5 млн случаев геморрагического и ишемического инсульта, соответственно. Как продемонстрировано в исследовании INTERSTROKE (Study of the Importance of Conventional and Emerging Risk Factors of Stroke in Different Regions and Ethnic Groups of the World) [31], среди факторов, ассоциированных с инсультом, важнейшим является АГ. Она встречается у 64% пациентов, перенесших инсульт, и повышает риск развития его ишемического варианта приблизительно в 3 раза (отношение рисков [ОР] 2,78; 95%ДИ 2,50-3,10), а геморрагического – более чем в 4 раза (ОР 4,09; 95%ДИ 3,51-4,77) [32-34]. В ряде зарубежных рекомендаций по АГ подчеркивается важность использования диуретиков и комбинации диуретик+иАПФ [35, 36] у пациентов с инсультом и/или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, а рекомендациях Латиноамериканского общества по АГ эксперты указывают на необходимость назначения таким больным индапамида, возможно, в сочетании с иАПФ в качестве терапии первой линии [37]. Такие рекомендации основаны на данных двух рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых исследований среди пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе – PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) [38] и PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study) [39].

Исследование PROGRESS [38] было посвящено антигипертензивному влиянию иАПФ, в том числе, в комбинации с тиазидоподобным диуретиком индапамидом в дозе 2,5 мг/сут на риск когнитивных нарушений и деменции у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе ($n=6105$; средний возраст 64 года). Сопутствующую АГ имели 48% больных. Диагностика деменции проводилась в соответствии с критериями DSM-IV

(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition), состояние когнитивных функций оценивалось с помощью шкалы MMSE (Mini-Mental State Examination). Период наблюдения в среднем равнялся 3,9 лет. Комбинированная АГТ с включением индапамида применялась приблизительно у половины пациентов. На ее фоне число случаев развития когнитивных нарушений статистически значительно снизилось на 19% (95%ДИ 4-32, $p=0,01$). Особенно выраженное снижение риска отмечалось среди больных, у которых в течение периода наблюдения возник повторный инсульт (ОР 45%; 95%ДИ 21-61, $p=0,001$). Изучаемая АГТ, в том числе, с включением индапамида, привела к статистически значимому снижению риска наступления таких комбинированных конечных точек, как «когнитивные нарушения в сочетании с повторным инсультом» (снижение риска на 45%; 95%ДИ 21-61%; $p<0,01$) и «деменция с повторным инсультом» (снижение риска на 34%; 95%ДИ 3-55%; $p=0,03$). В дополнение к этому прослеживался тренд к более выраженному эффекту комбинированной АГТ (иАПФ+индапамид) в профилактике деменции – снижение риска на 23% (95%ДИ 0-41, $p=0,05$) по сравнению с монотерапией иАПФ – уменьшение риска на 8% (95%ДИ от -48 до 21, $p=0,6$).

В рамках второго исследования, PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study) [39], изучались эффекты АГТ по ее влиянию на риск фатального и нефатального инсульта у больных ($n=5665$; средний возраст – около 60 лет) с наличием в анамнезе первичного инсульта или транзиторной ишемической атаки. Исходный уровень АД на этапе включения равнялся 154/93 мм рт.ст. Период наблюдения составлял 2 года. Ишемический инсульт присутствовал в анамнезе у 71% пациентов. Больные получали либо индапамид 2,5 мг в виде монотерапии, либо плацебо. В результате было обнаружено, что частота развития инсульта в группе индапамида находилась на уровне 9,4 случая на 100 пациентов, в группе плацебо – 12,3 случая на 100 пациентов (относительный риск 0,71; $p=0,0009$). Кроме того, снижение САД/ДАД, соответственно, на 5 и 2 мм рт.ст. в группе индапамида в сравнении с плацебо приводило к снижению риска повторного фатального и нефатального инсульта на 29%. Другими словами, лечение индапамидом на протяжении расчетного периода в 3 года может предотвратить 29 инсультов на 1000 пациентов.

Церебро- и кардиопротективный потенциал тиазидных и тиазидоподобных диуретиков анализировался в мета-анализе Р. Chen и соавт. [40], опубликованном в 2015 г. Мета-анализ объединил 19 рандомизированных клинических исследований и 112113 больных (56802 человека в группе, принимавших диуретики, и 55311 человек в группе контроля). Сред-

ний возраст участников равнялся 66,4 лет (варьировал от 44,4 до 84,6 лет), на долю мужчин приходилось 48,2%, АГ имели 99,7% включенных пациентов, исходное АД составляло 155/87 мм рт.ст. В опубликованных данных отсутствует процентное соотношение применяемых диуретиков в общей популяции пациентов. При объединенном анализе использование тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в сравнении с контрольной группой вело к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений (отношение шансов [ОШ] 0,86; $p=0,007$), а также сердечной недостаточности (ОШ 0,62; $p<0,001$), но не оказывало влияния на риск инсульта (ОШ 0,92; $p=0,438$) и ишемической болезни сердца (ОШ 0,95; $p=0,378$). При дальнейшем раздельном анализе влияния на прогноз тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, в том числе, индапамида, авторы выявили, что все обнаруженные благоприятные эффекты диуретиков главным образом опосредованы положительным действием тиазидоподобных диуретиков. Здесь важно подчеркнуть, что при применении последних имело место снижение риска не только сердечно-сосудистых событий (ОШ 0,78; $p<0,001$) и сердечной недостаточности (ОШ 0,57; $p<0,001$), но и инсульта (ОШ 0,82; $p=0,0016$), при этом тиазидные диуретики статистически значимого влияния на риск инсульта не оказывали. Главным выводом мета-анализа стал тот факт, что именно терапия тиазидоподобными диуретиками, в частности, индапамидом, обеспечивает более выраженное снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ, и именно их назначение, а не тиазидных представителей класса расценивается как более обоснованное с позиций улучшения прогноза.

Интересно отметить, что в одном из мета-анализов (21 исследование) [41], в котором проводились раздельные суб-анализы с поправкой на уровень АД и без таковой, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и хронической сердечной недостаточности в группе тиазидоподобных диуретиков наблюдалось безотносительно к коррекции по уровню АД. В противоположность этому среди тиазидных диуретиков снижение сердечно-сосудистого риска имело место только в отсутствии поправки на уровень АД. Такие результаты могут свидетельствовать о наличии у тиазидоподобных диуретиков дополнительных механизмов влияния на прогноз, выходящих за рамки исключительно антигипертензивного эффекта.

С точки зрения смертности результаты мета-анализов особенно примечательны, поскольку они существенно различаются между тиазидными и тиазидоподобными диуретиками. Так, в мета-анализе О. Enberink и соавт. [41] лечение тиазидоподобными диуретиками, но не тиазидными, сопровождалось статистически значимым снижением смертности от всех причин в сравнении с

плацебо (относительный риск 0,84; 95%ДИ 0,74-0,96). В другом мета-анализе (2015 г.) [42] только терапия индапамидом вела к статистически значимому снижению риска смертности от всех причин (относительный риск 0,86; 95%ДИ 0,75-0,99). Такие результаты мета-анализов по влиянию диуретиков на смертность поднимают важный вопрос гетерогенности данных и правильной интерпретации результатов мета-анализов, в которых тиазидные и тиазидоподобные диуретики рассматриваются в едином пуле без раздельного анализа. В частности, среди пожилых пациентов АГТ не оказывала статистически значимого влияния на смертность от всех причин [43]. В то же время авторы обращают внимание [43] на существенную гетерогенность включенных данных, поскольку только в исследовании HYVET обнаружено статистически значимое положительное влияние индапамида в виде снижения смертности от всех причин.

Профиль безопасности

Важным аспектом антигипертензивной терапии является профиль безопасности и переносимости такого лечения, и здесь преимущества имеют тиазидоподобные диуретики по сравнению с тиазидными. Заслуживает внимания объединенный анализ [44] клинических исследований III фазы ($n=1\,195$), в котором было показано, что индапамид не оказывает влияния на лабораторные параметры (уровень липидов, глюкозы, уровень азотистых соединений). Уровень мочевины транзитивно повышался, однако быстро вернулся в референсный диапазон. Метаболическая нейтральность индапамида была продемонстрирована у пожилых пациентов и больных с СД 2 типа в цитируемых выше исследованиях NESTOR и HYVET [27,30]. Даже в когорте пожилых пациентов с микроальбуминурией и СД 2 типа (65-80 лет; $n=187$) в исследовании NESTOR длительное применение индапамида (на протяжении 1 года) отличалось хорошей переносимостью: уровень липидов, глюкозы плазмы крови натощак и гликированного гемоглобина оставались клинически стабильными в течение всего периода наблюдения. В данной работе различия между группами индапамида и эналаприла наблюдались только в отношении уровня калия и мочевины.

В отличие от этого хлорталидон и гидрохлоротиазид оказывают более выраженное влияние на метаболические параметры [9]. Так, в мета-анализе 2012 г. [45] было обнаружено снижение уровня калия крови на 0,4 ммоль/л как на фоне расчетной дозы хлорталидона 11,9 мг, так и при использовании гидрохлоротиазида 40,5 мг, а повышение содержания уратов в плазме крови (на 36 мкмоль/л) отмечалось при использовании гидрохлоротиазида в дозе 12,3 мг, хлорталидона – в дозе 8,9 мг.

Имеющиеся данные также указывают на статистически значимое повышение уровня креатинина на фоне применения гидрохлоротиазида и хлорталидона [46,47]. В частности, в *post hoc* анализе исследования Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe; $n=4406$) [47] АГТ с использованием гидрохлоротиазида 12,5-25 мг способствовала повышению уровня креатинина на 6,7 мкмоль/л ($p<0,001$) в сравнении с исходным уровнем у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ. Сходным образом в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [46] применение хлорталидона в дозе 12,5-25 мг (с добавлением атенолола при необходимости) на протяжении трех лет вело к повышению уровня креатинина на 2,8 мкмоль/л в сравнении с группой плацебо.

Различия по влиянию на метаболический профиль тиазидных и тиазидоподобных диуретиков выявлены в мета-анализе W.J. Elliot и соавт. [5] ($n=143\,153$), в котором изучался риск новых случаев СД, ассоциированный с основными классами АГП и диуретиками в сравнении с плацебо. В нем было продемонстрировано, что риск новых случаев СД, связанный с терапией диуретиками, теряет свою статистическую значимость, когда тиазидные представители класса (гидрохлоротиазид) рассматриваются отдельно от тиазидоподобных (хлорталидон). При таком раздельном анализе в группе хлорталидона риск терял свою статистическую значимость, в то время как среди пациентов, использующих гидрохлоротиазид, он оставался неизменным [5].

Различия в профиле переносимости выявлены и при прямом сравнении гидрохлоротиазида 25 мг и индапамида 1,5 мг [48], где последний демонстрировал метаболическую нейтральность, а гидрохлоротиазид обуславливал повышение уровня глюкозы и липидов крови. В другой работе [49] у пожилых пациентов ($n=524$) после 12 нед лечения умеренная/тяжелая гипокалиемия (уровень калия $<3,0$ ммоль/л) развивалась чаще в группе гидрохлоротиазида 25 мг по сравнению с индапамидом 1,5 мг (соответственно, 2,3% и 0,6%).

Позиция международных экспертов в отношении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

В довольно большом количестве зарубежных рекомендаций по АГ отдается предпочтение именно тиазидоподобным диуретикам перед классическими тиазидными представителями [2, 35-37,50-52]. В их число входят английские рекомендации по АГ (National Clinical Guideline Centre, Hypertension in adults: diagnosis and management) 2019 г. [50], канадские рекомендации по АГ [35], рекомендации Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца [52]. В английских рекомендациях [50], в частности, указано, что при необходимости инициации или коррекции те-

рапии диуретиками предпочтительно применение тиазидоподобных диуретиков, таких как индапамид по сравнению с классическими тиазидными диуретиками, такими как гидрохлоротиазид. Такая позиция экспертов связана с тем, что тиазидоподобные диуретики имеют более продолжительный период действия, оказывают более выраженный антигипертензивный эффект и доказали свои преимущества в улучшении прогноза и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в долгосрочной перспективе. В частности, в рекомендациях Американской ассоциации диабета (American Diabetes Association) [53] подчеркивается превосходство тиазидоподобных диуретиков в силу их более длительного действия и положительного влияния на прогноз. В дополнение к этому в английских рекомендациях по АГ [50] обращается внимание и на иной механизм действия тиазидоподобных диуретиков, их благоприятный метаболический профиль, наличие плейотропных эффектов и способности влиять на субклинические поражения органов-мишеней АГ. Вместе с тем в последних Европейских рекомендациях по АГ 2018 г. [2] не отдается предпочтение какому-либо одному подклассу диуретиков (тиазидным или тиазидоподобным), что, как записано в документе, с одной стороны, связано с малым количеством прямых сравнительных РКИ между ними, а с другой – отчасти обусловлено широкой представленностью на рынке фиксированных комбинаций АГП именно с тиазидами (гидрохлоротиазидом). Но при этом в тех же рекомендациях [2] подчеркивается более выраженный антигипертензивный эффект в пересчете на миллиграмм индапамида и хлорталидона по сравнению с гидрохлоротиазидом.

Более того, в некоторых зарубежных рекомендациях индапамид и хлорталидон не рассматривают под общим заголовком «тиазидоподобные диуретики». В частности, в рекомендациях Латиноамериканского общества по АГ [37] индапамид рассматривается как приоритетный препарат у пациентов с наличием в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки. Вместе с тем в последних рекомендациях Американской ассоциации сердца/Американского колледжа кардиологов [52] для таких больных в качестве оптимальной стратегии применения диуретиков рекомендуется хлорталидон.

Такие рекомендации основаны на данных мета-анализов, в которых подчеркиваются различия во влиянии на прогноз между индапамидом и хлорталидоном. Так в мета-анализе 2015 г. [42] хлорталидон показал статистически значимое влияние на снижение риска ишемической болезни сердца (относительный риск 0,69; 95%ДИ 0,49-0,97), в то время как только индапамид обеспечил статистически значимое уменьшение риска смертности от всех причин (относительный риск 0,86; 95%ДИ 0,75-0,99). Оба диуретика обеспечили снижение риска инсульта и комбинированной конечной точки «инсульт в сочетании с ишемической болезнью сердца». Сходные данные были получены и в другом мета-анализе [54], где риск инсульта снижал как хлорталидон, так и индапамид, но только индапамид статистически значимо уменьшал риск смерти от всех причин.

Таким образом, исходя из представленных в обзоре данных представляется рациональным разделение диуретиков на тиазидные и тиазидоподобные, что связано как с особенностями фармакологических свойств данных препаратов, так и с их антигипертензивными эффектами, органопротективным потенциалом и возможностями в улучшении прогноза. На российском фармацевтическом рынке представлен тиазидоподобный диуретик индапамид, препарат Индап (Промед Прага, Чехия). Данный препарат выпускается в форме делимой на 4 части таблетки (0,625→1,25→1,875→2,5 мг), а также в форме капсул. Следует отметить, что наличие делимой таблетки позволяет персонализировать АГТ, а также способствует повышению безопасности лечения и снижает риск развития дозозависимых нежелательных лекарственных реакций.

Более широкое использование в клинической практике индапамида, как препарата, обеспечивающего не только контроль АД, но и реализующего плейотропные эффекты на уровне сердечно-сосудистой системы, будет обеспечивать улучшение прогноза пациента и снижение сердечно-сосудистого риска.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by PRO.MED.CS Praha a.s., but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Tamargo J., Segura J., Ruilope L.M. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(4):527-47. DOI:10.1517/14656566.2014.879118
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation: clinical guidelines "Arterial hypertension in adults" [cited by Nov 23, 2020]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687> (In Russ.) [Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава Российской Федерации: клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых»] [цитировано 23.11.2020]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687>.

4. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2285-95. DOI:10.1097/HJH.0000000000000378.
5. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201-7. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60108-1.
6. Zhang X., Zhao Q. Association of Thiazide-Type Diuretics With Glycemic Changes in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(4):342-51. DOI:10.1111/jch.12679.
7. Lin J.J., Chang H.C., Ku C.T., Chen H.Y. Hydrochlorothiazide hypertension treatment induced metabolic effects in type 2 diabetes: a meta-analysis of parallel-design RCTs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(13):2926-34.

8. Burnier M., Bakris G., Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens.* 2019;37(8):1574-86. DOI:10.1097/HJH.0000000000002088.
9. Musini V.M., Nazer M., Bassett K., Wright J.M. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD003824. DOI:10.1002/14651858.CD003824.pub2.
10. Pareek A.K., Messerli F.H., Chandurkar N.B., et al. Efficacy of Low-Dose Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide as Assessed by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(4):379-89. DOI:10.1016/j.jacc.2015.10.083.
11. Fagard R.H., Thijs L., Staessen J.A., et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2009;23(10):645-53. DOI:10.1038/jhh.2009.9.
12. Boggia J., Li Y., Thijs L., et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet.* 2007;370(9594):1219-29. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61538-4.
13. O'Brien E., Parati G., Stergiou G., et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013;31(9):1731-68. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283363e964.
14. Zhang Y., Agnoletti D., Safar M.E., Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension.* 2011;58(2):155-60. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383.
15. Ostroumova O.D., Borisova E.V., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I. 24-Hour Arterial Pressure Variability: Prognostic Significance, Methods of Evaluation, Effect of Antihypertensive Therapy. *Kardiologia.* 2017;57(12):62-72 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М., Кочетков А.И. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. *Кардиология.* 2017;57(12):62-72]. DOI:10.18087/cardio.2017.12.10068.
16. Tatasciore A., Renda G., Zimarino M., et al. Awake Systolic Blood Pressure Variability Correlates With Target-Organ Damage in Hypertensive Subjects. *Hypertension.* 2007;50:325-32.
17. Ozawa M., Tamura K., Okano Y., et al. Blood pressure variability as well as blood pressure level is important for left ventricular hypertrophy and brachial-ankle pulse wave velocity in hypertensives. *Clin Exp Hypertens.* 2009;31(8):669-79. DOI:10.3109/10641960903407033.
18. Madden J.M., O'Flynn A.M., Fitzgerald A.P., Kearney P.M. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis. *Hypertens Res.* 2016;39(3):171-7. DOI:10.1038/hr.2015.126.
19. Mancía G., Parati G., Hennig M., et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens.* 2001;19(11):1981-9. DOI:10.1097/00004872-200111000-00008.
20. Kawai T., Ohishi M., Kamide K., et al. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertens Res.* 2013;36(3):232-9. DOI:10.1038/hr.2012.162.
21. Wang S., Li J., Zhou X., et al. Comparison between the effects of hydrochlorothiazide and indapamide on the kidney in hypertensive patients inadequately controlled with losartan. *J Hum Hypertens.* 2017;31(12):848-54. DOI:10.1038/jhh.2017.51.
22. Senior R., Imbs J.L., Bory M., et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22 Suppl 6:S106-S110.
23. Roush G.C., Abdelfattah R., Song S., et al. Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis. *J Hypertens.* 2018;36(6):1247-55. DOI:10.1097/HJH.0000000000001691.
24. Vinereanu D., Dulgheru R., Magda S., et al. The effect of indapamide versus hydrochlorothiazide on ventricular and arterial function in patients with hypertension and diabetes: results of a randomized trial. *Am Heart J.* 2014;168(4):446-56. DOI:10.1016/j.ahj.2014.06.010.
25. Colussi G., Da Porto A., Cavarape A. Hypertension and type 2 diabetes: lights and shadows about causality. *J Hum Hypertens.* 2020;34(2):91-3. DOI:10.1038/s41371-019-0268-x.
26. Weidmann P., de Courten M., Böhlen L. Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1993;11(5):S27-38.
27. 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.jhh.0000133733.32125.09.
28. Bahtiyar G., Guterman D., Lebovitz H. Heart Failure: a Major Cardiovascular Complication of Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2016;16(11):116. DOI:10.1007/s11892-016-0809-4.
29. Zhang Y., Agnoletti D., Wang J.G., et al. Natriuresis and blood pressure reduction in hypertensive patients with diabetes mellitus: the NESTOR study. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(1):21-8. DOI:10.1016/j.jash.2014.10.003.
30. 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.
31. Donkor E.S. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat.* 2018;2018:3238165. DOI:10.1155/2018/3238165.
32. Wajngarten M., Silva G.S. Hypertension and Stroke: Update on Treatment. *Eur Cardiol.* 2019;14(2):111-5. DOI:10.15420/ecr.2019.11.1.
33. Pistoia F., Sacco S., Degan D., et al. Hypertension and Stroke: Epidemiological Aspects and Clinical Evaluation. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016;23(1):9-18. DOI:10.1007/s40292-015-0115-2.
34. Guzik A., Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis, Minn.).* 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):15-39. DOI:10.1212/CON.0000000000000416.
35. Leung A.A., Daskalopoulou S.S., Dasgupta K., et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Can J Cardiol.* 2017;33(5):557-76. DOI:10.1016/j.cjca.2017.03.005.
36. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-324. DOI:10.1161/HYP.0000000000000066.
37. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J Hypertens.* 2017;35(8):1529-45. DOI:10.1097/HJH.0000000000001418.
38. Tzourio C., Anderson C., Chapman N., et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 2003;163(9):1069-75. DOI:10.1001/archinte.163.9.1069.
39. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl).* 1995 Sep;108(9):710-7.
40. Chen P., Chaugai S., Zhao F., Wang D.W. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens.* 2015;28(12):1453-63. DOI:10.1093/ajh/hpv050.
41. Olde Engberink R.H., Frenkel W.J., van den Boogaard B., et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2015;65(5):1033-40. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122.
42. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33(2):195-211. DOI:10.1097/HJH.0000000000000447.
43. Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M., Wright J.M., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2010;28(7):1366-72. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283339f9c5.
44. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf.* 2001;24(15):1155-65. DOI:10.2165/00002018-200124150-00006.
45. Peterzan M.A., Hardy R., Chaturvedi N., Hughes A.D. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension.* 2012;59(6):1104-9. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190637.
46. Savage P.J., Pressel S.L., Curb J.D., et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med.* 1998;158(7):741-51. DOI:10.1001/archinte.158.7.741.
47. Voyaki S.M., Staessen J.A., Thijs L., et al. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens.* 2001;19(3):511-9. DOI:10.1097/00004872-200103000-00020.
48. Semenkina A.A., Zhivilova L.A., Golevtsova Z.Sh., et al. Comparative assessment of hypotensive, metabolic, and endothelial effects of indapamide-retard and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Kardiologia.* 2006;46(5):35-9 (In Russ.) [Семеникина А.А., Живилова Л.А., Голевцова З.Ш., и др. Сравнительная оценка гипотензивных, метаболических и эндотелиальных эффектов индапамида-ретарда и гидрохлоротиазида у пациентов с гипертонической болезнью. *Кардиология.* 2006;46(5):35-9].
49. Emeriau J.P., Knauf H., Pujadas J.O., et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens.* 2001;19(2):343-50. DOI:10.1097/00004872-200102000-00023.
50. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE Guideline, No. 136. National Guideline Centre (UK). London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2019. ISBN-13: 978-1-4731-3503-1.
51. Gabb G.M., Mangoni A.A., Anderson C.S., et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults - 2016. *Med J Aust.* 2016;205(2):85-9. DOI:10.5694/mja16.00526.
52. Carey R.M., Whelton P.K. 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline Writing Committee. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Ann Intern Med.* 2018;168(5):351-358. DOI:10.7326/M17-3203.
53. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S86-S104. DOI:10.2337/dc18-S009.
54. National Clinical Guideline Centre. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults (NICE clinical guideline 127). London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2011.

About the Authors:

Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Сведения об авторах

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., доцент, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

Тромботическое поражение легочного сосудистого русла у больных, перенесших тромбоэмболию легочной артерии

Алеся Александровна Клименко, Наталья Александровна Демидова*,
Надежда Александровна Шостак, Максим Олегович Анищенко

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

После перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) врачи сталкиваются с различными последствиями этого заболевания – от бессимптомного остаточного тромбоза легочной артерии (ЛА) до формирования хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Также существует подгруппа больных, перенесших ТЭЛА, у которых сохраняется одышка при физической нагрузке, отсутствующая до ТЭЛА, или усиливается предшествующая легочной эмболии одышка, в сочетании с остаточным тромбозом ЛА и нормальным средним давлением в ЛА в покое при катетеризации правых отделов сердца (КПОС). Данное состояние определяется как хроническая тромбоэмболическая болезнь легких или посттромбоэмболический синдром. Патогенетические аспекты этого состояния до конца не исследованы. Важным является прогнозирование развития постэмболического синдрома, разработка алгоритмов диагностики, лечения и реабилитации больных, имеющих симптомы и остаточный тромбоз ЛА. В случае развития легочной васкулопатии у части больных, перенесших ТЭЛА, формируется тяжелое жизнеугрожающее состояние – ХТЭЛГ, характеризующаяся повышением давления в ЛА, правожелудочковой сердечной недостаточностью на фоне наличия организованных тромбов, попавших в легочное сосудистое русло при ТЭЛА. Объем тромботических масс не всегда коррелирует с клиническими симптомами, что свидетельствует о высокой роли микрососудистого ремоделирования. При подозрении на ХТЭЛГ требуется соблюдение диагностического алгоритма, включающего проведение вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии, КТ-ангиопульмонографии, КПОС. Лечение пациента с ХТЭЛГ является сложной задачей для врача, и ключевое значение имеет своевременное направление пациента в центр, где занимаются таким лечением, в том числе, хирургическим, т.к. своевременно выполненная тромбэндартерэктомия позволяет в некоторых случаях полностью излечить больного. В случае неоперабельной ХТЭЛГ или резидуальной легочной гипертензии после тромбэндартерэктомии применяется баллонная ангиопластика ЛА, а также медикаментозное лечение специфическими лекарственными средствами, снижающими давление в ЛА (риоцигуат), антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан, мацитентан), про-станойды (ингаляционный илопрост), ингибиторы фосфодиэстеразы-5, а также комбинированная терапия. В данной статье рассмотрены некоторые последствия, непосредственно связанные с легочной эмболией: бессимптомный остаточный тромбоз легочных артерий, хроническая тромбоэмболическая болезнь легких, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, легочная эмболия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, посттромбоэмболический синдром, хроническая тромбоэмболическая болезнь легких, остаточный тромбоз легочных артерий, кардиореспираторный тест, реабилитация.

Для цитирования: Клименко А.А., Демидова Н.А. Шостак Н.А., Анищенко М.О. Тромботическое поражение легочного сосудистого русла у больных, перенесших тромбоэмболию легочной артерии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):1002-1008. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-09.

Thrombotic Lesion of the Pulmonary Vessels in Patients with Pulmonary Embolism

Alesya A. Klimenko, Natalia A. Demidova*, Nadezhda A. Shostak, Maxim O. Anischenko
Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

After suffering pulmonary embolism (PE), doctors are confronted with various consequences of the disease, from asymptomatic residual pulmonary thrombosis to the formation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). There is also a subgroup of patients who have undergone pulmonary embolism, who experience shortness of breath during physical exertion, absent before pulmonary embolism, or shortened dyspnea preceding PE, combined with residual thrombosis of pulmonary artery (PA) and normal average pressure in PA at rest during catheterization of the right heart (CRH). This condition is defined as chronic thromboembolic pulmonary disease or post thromboembolic syndrome. Pathogenetic aspects of this condition are not fully investigated. It is important to predict the development of postembolic syndrome and to develop algorithms for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with symptoms and residual pulmonary thrombosis. In case of the development of pulmonary vasculopathy in some patients who have undergone pulmonary embolism, a severe life-threatening condition forms – CTEPH, characterized by an increase in pressure in the pulmonary artery, right heart failure due to the presence of organized blood clots that have entered the pulmonary vascular bed during PE. The volume of thrombotic masses does not always correlate with clinical symptoms, which indicates the importance of microvascular remodeling. If CTEPH is suspected, a diagnostic algorithm is required, including ventilation-perfusion scintigraphy, CT angiopulmonography and catheterization of the right heart. Treating a patient with CTEPH is a difficult task for a doctor. The timely referral of the patient to the center where they are involved in treatment, including surgery and CTEPH is extremely important. Timely performed thrombendarterectomy in some cases allows to completely cure the patient. In the case of inoperable CTEPH or residual pulmonary hypertension after thrombendarterectomy, balloon angioplasty of the PA is used as well as drug treatment with specific drugs that reduce the pressure in the PA (riociguat), endothelin receptor antagonists (bosentan, macitentan), prostanoids (inhalant iloprost) phosphodiesterase-5 inhibitor and combined therapy. In this article we considered some consequences directly related to PE: asymptomatic residual pulmonary thrombosis, chronic thromboembolic pulmonary disease, chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Keywords: acute pulmonary embolism, pulmonary embolism, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, post-thromboembolic syndrome, chronic thromboembolic pulmonary disease, residual pulmonary thrombosis, cardiorespiratory test, rehabilitation.

Введение

В последние годы смертность от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) снизилась. Так, в странах Евросоюза с 2000 по 2015 гг. она линейно снижалась с 12,8% до 6,5%. Среди лиц в возрасте 15-55 лет ТЭЛА составляет 8-13 на 1000 смертей у женщин и 2-7 на 1000 смертей у мужчин [1]. Однако смертность и заболеваемость, связанные с ТЭЛА, выходят далеко за пределы острой фазы заболевания [2]: до 25% пациентов умирают в течение первого года после перенесенной ТЭЛА. Большинство смертей были связаны с такими состояниями, как рак или хронические болезни сердца [3]. В работе F.A. Klok и соавт. из 866 пациентов с ТЭЛА (у 558 из них – спровоцированная) 259 человек (30%) умерли в течение 3,3 лет: 110 больных со злокачественными новообразованиями, 67 – с рецидивирующей ТЭЛА, 30 – с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а остальные 52 – в связи с другими причинами. Для сравнения только 8,7% пациентов без ТЭЛА умерли за тот же период исследования [4].

Многие авторы отмечают, что ведение пациентов с ТЭЛА становится более сложным: несмотря на лучшую выживаемость пациентов с тяжелым течением, у выживших пациентов отмечается значительное количество сопутствующих заболеваний. После перенесенной ТЭЛА врачи сталкиваются с различными последствиями этого заболевания, и наиболее серьезным осложнением ТЭЛА является хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). Также существует подгруппа больных, перенесших ТЭЛА, с сохраняющейся одышкой при физической нагрузке, которой не было исходно до события, или усиление предшествующей событию одышки, а также остаточный тромбоз в легочных артериях (ЛА) при нормальном среднем давлении в них в покое. Данное состояние определяется как хроническая тромбоэмболическая болезнь легких. Патогенетические аспекты этого состояния изучены недостаточно, что требует дальнейшего исследования этого исхода ТЭЛА. Также необходимо помнить о возможности рецидива венозной тромбоэмболии, развития кровотечений на фоне обязательного приема антикоагулянтов после эпизода ТЭЛА [5], снижении качества жизни вследствие эмоционального стресса и негативных эмоциональных реакций, которые могут

проявляться в виде тревоги, гнева, депрессии и пост-травматического стрессового расстройства вследствие перенесенной ТЭЛА [6].

Бессимптомный остаточный тромбоз после перенесенной ТЭЛА

Точного критерия, когда считать тромбоз остаточным после ТЭЛА, нет. Распространенность остаточного тромбоза в течение 6 мес после ТЭЛА, согласно данным различных исследований, варьирует от 16% до 69% [7]. Сохранению остаточного тромбоза через 6 мес после антикоагулянтной терапии способствуют некоторые факторы, и, особенно, их сочетание: возраст старше 65 лет, курение, хронические респираторные заболевания, значительная обструкция легочного сосудистого русла (>25%) при ТЭЛА, высокая концентрация фактора VIII, недостаточная антикоагулянтная терапия [8-10], высокий уровень фибриногена при остром эпизоде ТЭЛА [11].

Показано, что наличие остаточной обструкции ЛА связано с повышением риска рецидива венозной тромбоэмболии, причем, повышение риска было связано именно с выявленными изменениями при перфузионной сцинтиграфии, но не с данными компьютерной (КТ) ангиографии [12]. Именно вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия обладает наибольшей чувствительностью в выявлении персистирующего тромбоза ЛА [13]. Вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких позволяет выявить остаточную обструкцию ЛА у 46-66% пациентов через 3 мес и у 25-29% пациентов через год после ТЭЛА. Наличие остаточной обструкции сосудистого русла позволяет оценить необходимость продолжения антикоагулянтной терапии [14], при этом в России в связи с редким применением вентилиционного компонента сцинтиграфии перфузионная сцинтиграфия дополняется КТ-ангиографией.

Посттромбоэмболический синдром

После ТЭЛА значительное количество больных отмечают появление или усиление предшествующей эпизоду эмболии одышки. Согласно результатам исследования O. Dzikowska-Diduch и соавт., 70,4% больных после ТЭЛА сообщают о функциональных нарушениях, несмотря на антикоагулянтную терапию в течение как минимум 6 мес [15]. Так называемый

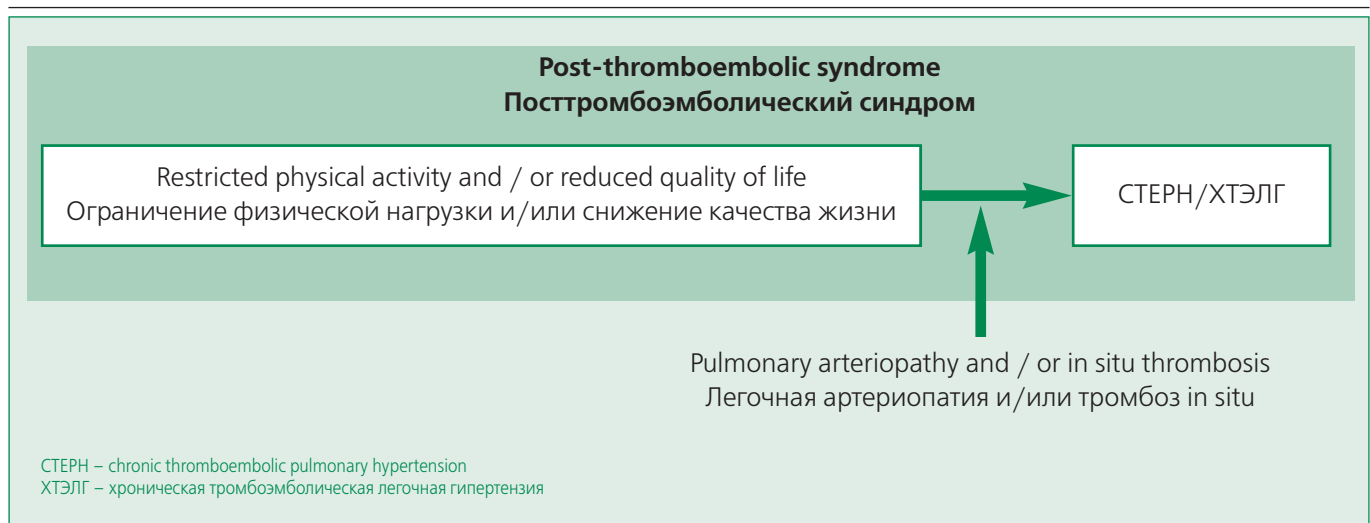


Figure 1. Post-thromboembolic syndrome [adapted from 16]

Рисунок 1. Посттромбоэмболический синдром [адаптировано из 16]

«синдром после ТЭЛА» или посттромбоэмболический синдром, или, как еще называют это состояние, хроническая тромбоэмболическая болезнь легких, включает различные клинические симптомы, функциональные, гемодинамические нарушения, наиболее ярким клиническим проявлением которых является обструктивная васкулопатия, приводящая к формированию ХТЭЛГ [16]. Наличие у больного после ТЭЛА одышки, усталости, отеков нижних конечностей, особенно, если они присутствуют через 3 мес после антикоагулянтной терапии, должно настораживать в отношении развития посттромбоэмболического синдрома.

По данным Е.А. Klok и соавт., у 45% больных после ТЭЛА сохраняется или усиливается одышка, соответствующая II и более высокому функциональному классу (ФК) по NYHA в течение 3-летнего периода наблюдения после эпизода эмболии [17]. У 30% пациентов с симптомами и сокращением пройденного расстояния в тесте 6-минутной ходьбы (ТШХ) имеются стойкие перфузионные дефекты после ТЭЛА, при этом не у всех больных увеличено систолическое давление в ЛА (СДЛА) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) [18]. По данным К. Keller и соавт., через 6 мес. после эпизода ТЭЛА у 47,0% пациентов отмечалась персистирующая одышка (функциональный класс [ФК] $\geq$ II по NYHA) во время наблюдения; из них у 19% больных диагностирован III и IV ФК по NYHA, у 27,5% выявлена дисфункция правого желудочка (ПЖ) при ЭхоКГ (наличие 1 или нескольких из следующих признаков: диаметр ПЖ $>$ 4,2 см, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана $<$ 1,6 см, повышенное давление в правом предсердии на основании отсутствия инспираторного коллапса нижней полой вены, скорость трикуспидальной регургитации $\geq$ 2,8 м/с, наличие перикардального выпота), и у

25,3% были выявлены обструктивные дефекты в ЛА через 6 мес наблюдения. Выраженная одышка (III и IV ФК) была связана с ожирением, длительностью пребывания в стационаре в момент ТЭЛА и предшествующими хроническими заболеваниями легких [19].

Таким образом, если у больного после острого эпизода ТЭЛА имеется ограничение переносимости физической нагрузки из-за одышки, остаточный тромбоз в ЛА, выявленный при перфузионной сцинтиграфии, но среднее давление в ЛА при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) составляет $<$ 25 мм рт.ст. (21–24 мм рт.ст.), такое состояние расценивается как посттромбоэмболический синдром. По данным некоторых авторов, предельный уровень давления в ЛА при КПОС может быть снижен до 20 мм рт.ст. [20], и, таким образом, значительная часть пациентов с посттромбоэмболическим синдромом может перейти в подгруппу больных с ХТЭЛГ.

Показано, что больные с посттромбоэмболическим синдромом имеют более низкий балл по анкетам, отражающим качество жизни, по сравнению с больными, не имеющими симптомов после эпизода ТЭЛА [21]. По данным К. Keller и соавт. у 15,9% больных после перенесенной ТЭЛА диагностирована депрессия, которая ассоциировалась с женским полом и продолжительностью лечения в стационаре при остром эпизоде ТЭЛА. В свою очередь, снижение качества жизни связано с повышенным риском долгосрочной смертности [19].

Важно, что остаточный тромбоз не всегда объясняет причину ограничения физической активности после ТЭЛА [22]. Ключевое значение в формировании снижения переносимости физической нагрузки у больных с хронической посттромбоэмболической болезнью играет дисфункция легочных сосудов на фоне персисти-

рующих в ЛА тромбов. Возможно нарушение газообмена, неэффективная вентиляция, как и у больных ХТЭЛГ [23], наличие ЛГ при физической нагрузке, существование вентиляционного мертвого пространства, снижение сократительной функции ПЖ [24,25]. Некоторые авторы рассматривают ХТЭЛГ как конечный этап посттромбоэмболического синдрома (рис. 1), развивающийся вследствие легочной артериопатии и тромбоза *in situ* у больных с остаточным тромбозом в ЛА [16].

Снижение переносимости физической нагрузки также может быть обусловлено физической детренированностью и наличием сопутствующих заболеваний. Одышка может быть связана не только с ХТЭЛГ и с посттромбоэмболическим синдромом, но и с диастолической дисфункцией левого желудочка, хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, поражением клапанного аппарата сердца, фибрилляцией предсердий, наличием ишемической болезни сердца, легочной патологией, ожирением [26]. Диастолическая дисфункция левого желудочка была наиболее распространенной эхокардиографической аномалией и оставалась наиболее частой причиной снижения переносимости физической нагрузки у 34,2% больных с симптомами после перенесенной ТЭЛА [26]. В работе А.А. Клименко и соавт., показано, что у части больных, перенесших ТЭЛА, при отсутствии ЛГ отмечалось значимое увеличение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP), что может свидетельствовать о дисфункции правых и левых отделов сердца [27].

Таким образом, при наличии одышки после перенесенной ТЭЛА и уменьшении дистанции в ТШХ требуется тщательное выяснение причин данных явлений. Через 3 мес у больных с имеющимися симптомами необходим анализ клинической симптоматики, и при необходимости – проведение ЭхоКГ и повторное выполнение визуализирующих сосуды легких методов исследования (перфузионная сцинтиграфия легких, КТ-ангиография) [28].

Важно, что тесты, выполняемые в покое для диагностики посттромбоэмболического синдрома и оценки толерантности к физическим нагрузкам, могут являться неинформативными. Для определения механизма ограничения физической нагрузки, функциональных возможностей пациента после ТЭЛА, дифференциальной диагностики с респираторными заболеваниями у больных, перенесших ТЭЛА и имеющих симптомы, в последние годы все чаще применяется кардиопульмональный нагрузочный тест. Показано, что пиковое потребление кислорода при физической нагрузке (VO_2) < 80% от прогнозируемой величины во время кардиопульмонального тестирования, выполненного через 1 мес после ТЭЛА, было в

значительной степени связано с сохранением этого патологического состояния в течение 1 года [24].

Тактика ведения больных с посттромбоэмболическим синдромом пока не разработана. Тромбэндартерэктомия в связи с высоким операционным риском не может применяться у всех больных с посттромбоэмболическим легочным синдромом, а может рассматриваться в отдельных случаях: при значительном тромботическом поражении, наличии нарушения газообмена, выраженных симптомах, с учетом предпочтений пациента [29]. В исследовании, включавшем 42 пациента с посттромбоэмболическим синдромом после выполнения тромбэндартерэктомии, отмечалось значительное улучшение функционального статуса по NYHA, снижение среднего давления в ЛА, легочного сосудистого сопротивления, увеличение дистанции в ТШХ, улучшение качества жизни. Данные по медикаментозной терапии посттромбоэмболической болезни легких специфическими препаратами, используемыми для лечения легочной артериальной гипертензии, пока отсутствуют, хотя существуют попытки применения баллонной ангиопластики ЛА пациентам, у которых наблюдалось клиническое и гемодинамическое улучшение [30].

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ХТЭЛГ является наиболее серьезным осложнением ТЭЛА и характеризуется повышением давления в ЛА, правожелудочковой сердечной недостаточностью на фоне наличия организованных тромбов, попавших в легочное сосудистое русло при ТЭЛА. О ХТЭЛГ уместно говорить при сохранении дефектов перфузии и повышении давления в ЛА спустя 3 мес. адекватной антикоагулянтной терапии [32]. Важно, что объем тромботических масс не всегда коррелирует с клиническими симптомами, что свидетельствует, вероятно, о высокой роли микрососудистого ремоделирования. Частота ХТЭЛГ после симптоматической ТЭЛА варьирует от 0,1% до 11,8%, в большинстве исследований – 2-4%. Применение для диагностики ХТЭЛГ в опубликованных исследованиях только ЭхоКГ в 3 раза увеличивает частоту суждений о наличии данного осложнения после ТЭЛА [33].

Причины формирования ХТЭЛГ до конца не известны, а патогенетические механизмы постоянно дополняются новыми факторами. Вероятность развития ХТЭЛГ увеличивается при наличии:

- некоторых коагуляционных факторов (высокий уровень фактора VIII, присутствие волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидных антител);
- факторов риска, связанных с венозной тромбоэмболией (рецидив ТЭЛА, большой дефект перфузии, идиопатический характер эмболии, эхокардиогра-

Table 1. A scale for predicting the formation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [38]

Таблица 1. Шкала, позволяющая предсказать формирование ХТЭЛГ [адаптировано из 38]

Параметр	Баллы
Неспровоцированная ТЭЛА	+6
Диагностированный ранее гипотиреоз	+3
Наличие симптомов за 2 недели до диагностики ТЭЛА	+3
Дисфункция правого желудочка согласно данным КТ или эхокардиографии	+2
Диагностированный ранее сахарный диабет	-3
Тромболитическая терапия или эмболектomie	-3
«Высокий риск» – при наборе 6 и более баллов	
ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, КТ – компьютерная томография	

фические показатели (дилатация и гипертрофия правых отделов сердца, СДЛА > 75 мм рт.ст.) дисфункция правых отделов сердца в момент острого эпизода ТЭЛА);

- других факторов риска (спленэктомия, злокачественные новообразования, терапия тиреоидными препаратами и другие) [34,35];
- нарушении процессов ангиогенеза и активации мезенхимальных клеток [36,37].

Е.А. Klok и соавт. был выполнен анализ 772 выживших после ТЭЛА больных без значимых сердечно-сосудистых, легочных и онкологических заболеваний и суммированы признаки, позволяющие оценить вероятность формирования ХТЭЛГ (табл. 1). Около 75% больных отнесены к группе «низкого риска» с частотой возникновения ТЭЛА в течение периода наблюдения <0,5%, 25% больных — к группе «высокого риска» с заболеваемостью ХТЭЛГ 10% [38].

ЭхоКГ после перенесенной ТЭЛА является скрининговым методом для оценки наличия ЛГ. Согласно базе данных международного регистра RIETE у 11,1% больных (62 из 557 пациентов) после эпизода ТЭЛА уровень СДЛА по данным ЭхоКГ был >50 мм рт.ст. [39] — уровень давления, когда диагноз ЛГ считается вероятным [40]. Чаше повышение СДЛА наблюдалось у женщин пожилого возраста с хроническим заболеванием легких, сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью или варикозным расширением вен нижних конечностей, которые в момент ТЭЛА находились на постельном режиме и имели фибрилляцию предсердий.

Таким образом, повышение давления в ЛА возможно вследствие некоторых сопутствующих заболеваний, кроме того, важен опыт врача-исследователя,

метод измерения давления в ЛА. В любом случае, наличие сопутствующих заболеваний не должно являться причиной для отказа в диагностике ХТЭЛГ. При подозрении на ХТЭЛГ требуется соблюдение диагностического алгоритма, включающего проведение вентилляционно-перфузионной сцинтиграфии, КТ-ангиопульмонографии, КПОС.

Лечение пациента с ХТЭЛГ является сложной задачей для врача. Ключевое значение в судьбе больного имеет своевременное направление пациента в центр, где занимаются лечением, в том числе, хирургическим, этого тяжелого заболевания. Разработанные алгоритмы ведения больного ХТЭЛГ, особенно при выполнении тромбэндартерэктомии, позволили увеличить выживаемость пациентов: 5-летняя выживаемость больных с различной степенью ЛГ составляет 70% [41]. Своевременно выполненная тромбэндартерэктомия улучшает легочную гемодинамику, восстанавливает толерантность к физической нагрузке, снижает смертность и в некоторых случаях позволяет полностью излечить больного.

Всем больным, страдающим ХТЭЛГ и перенесшим тромбэндартерэктомию, назначается пожизненная антикоагулянтная терапия. Диуретики, сердечные гликозиды, длительная кислородотерапия назначаются по соответствующим показаниям.

В случае неоперабельной ХТЭЛГ или резидуальной ЛГ после тромбэндартерэктомии может применяться баллонная ангиопластика ЛА, а также медикаментозное лечение специфическими лекарственными средствами, снижающими давление в ЛА. Единственным одобренным препаратом для лечения больных ХТЭЛГ является риоцигуат, растворимый стимулятор гуанилатциклазы, который значительно улучшает переносимость физической нагрузки, уменьшает легочное сосудистое сопротивление, давление в ЛА и уровень NT-proBNP [42]. На фоне медикаментозной терапии риоцигуатом или комбинированной терапии может выполняться баллонная ангиопластика ЛА, что приводит к дополнительному улучшению функционального статуса больного и гемодинамических показателей [43,44]. Эффект от лечения риоцигуатом оценивается через 3 мес (учитывается ФК, дистанция в ТШХ, NT-proBNP, данные КПОС, если она выполнялась). Начальная доза риоцигуата составляет 1 мг 3 р/сут, которая затем увеличивается до максимально переносимой дозы (до 2,5 мг 3 р/сут) в течение 4-6 нед. Препарат хорошо переносится, но в связи с развитием гипотензии не у всех больных удается добиться назначения целевой дозы.

Также для лечения неоперабельных больных ХТЭЛГ в России могут применяться антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан, мацитентан), простаноиды (ингаляционный илопрост), ингибиторы фосфодиэсте-

разы-5, а также комбинированная терапия [45]. Проходит исследование новый пероральный селективный агонист рецептора простациклина селексипаг.

Заключение

Стойкая тромботическая обструкция легочного сосудистого русла достаточно часто встречается у пациентов, перенесших ТЭЛА, причем, клинические проявления этого состояния варьируют от бессимптомного течения до ХТЭЛГ. В последние годы большое внимание уделяется посттромбоэмболическому синдрому, в основе которого лежит сохраняющееся тромботиче-

ское поражение ЛА, а также жалобы на одышку и ограничение физической активности в отсутствие ЛГ. Для лучшего понимания этого состояния, его последствий, методах диагностики, необходимости коррекции, а также терапевтических подходах и исходов терапии требуются дальнейшие исследования.

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

- Barco S., Mahmoudpour S.H., Valerio L. et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):277-287. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30354-6.
- Konstantinides S.V., Barco S., Rosenkranz S., et al. Late outcomes after acute pulmonary embolism: rationale and design of FOCUS, a prospective observational multicenter cohort study. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42(4):600-9. DOI:10.1007/s11239-016-1415-7.
- Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H., et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2257-64. DOI:10.1056/NEJMoa032224.
- Klok F.A., Zondag W., van Kralingen K.W. et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(5):501-6. DOI:10.1164/rccm.200907-1141OC.
- Fanikos J., Piazza G., Zayarunzy M., Goldhaber S.Z. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2009;102(4):688-93. DOI:10.1160/TH09-04-0266.
- Noble S., Lewis R., Whithers J., et al. Long-term psychological consequences of symptomatic pulmonary embolism: a qualitative study. *BMJ Open.* 2014;4(4):e004561. DOI:10.1136/bmjopen-2013-004561.
- Ramirez P., Otero R., Barberà J.A. Chronic Pulmonary Thromboembolic Disease. *Arch Bronconeumol.* 2020;56(5):314-321. DOI:10.1016/j.arbres.2019.10.027.
- Raj L., Robin P., Mao R.L., et al. Predictors for Residual Pulmonary Vascular Obstruction after Unprovoked Pulmonary Embolism: Implications for Clinical Practice-The PADIS-PE Trial. *Thromb Haemost.* 2019;119(9):1489-97. DOI:10.1055/s-0039-1692424.
- Hvid-Jacobsen K., Fogh J., Nielsen S.L., et al. Scintigraphic control of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med.* 1988;14:71-2. DOI:10.1007/bf00253444.
- Ende-Verhaar Y.M., Cannegieter S.C., Noordegraaf A.V., et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: A contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017;49(2):pii 1601792. DOI:10.1183/13993003.01792-2016.
- Wang J., Xu M., Sun N., et al. Factors associating with the presence of residual thrombosis after 3-month treatment of acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;45(1):27-35. DOI:10.1007/s11239-017-1561-6.
- Becattini C., Giustozzi M., Cerdà P., et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after acute pulmonary embolism: Role of residual pulmonary obstruction and persistent right ventricular dysfunction. *Ameta-analysis. J Thromb Haemost.* 2019;17(8):1217-28. DOI:10.1111/jth.14477.
- 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). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.
- Bonnefoy P.B., Margelidon-Cozzolino V., Catella-Chatron J., et al. What's next after the clot? Residual pulmonary vascular obstruction after pulmonary embolism: From imaging finding to clinical consequences. *Thromb Res.* 2019;184:67-76. DOI:10.1016/j.thromres.2019.09.038.
- Dzikowska-Diduch O., Kostrubiec M., Brodka K., et al. Post-PE impairment is mostly related to newly diagnosed heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2019;40(1):ehz748.1085. DOI:10.1093/eurheartj/ehz748.1085.
- Klok F.A., van der Hulle T., den Exter P.L., et al. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev.* 2014;28(6):221-6. DOI:10.1016/j.blr.2014.07.003.
- Klok F.A., van Kralingen K.W., van Dijk A.P.J., et al. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir Med.* 2010;104:1744-9. DOI:10.1016/j.rmed.2010.06.006.
- Sanchez O., Helley D., Couchon S., et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: Risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1248-55. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.03844.x
- Keller K., Tesche C., Gerhold-Ay A., et al. Quality of life and functional limitations after pulmonary embolism and its prognostic relevance. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1923-34. DOI:10.1111/jth.14589.
- Kim N.H., Delcroix M., Jais X., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):pii 1801915. DOI:10.1183/13993003.01915-2018.
- Hogg K., Kimpton M., Carrier M., et al. Estimating quality of life in acute venous thrombosis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(12):1067-72. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.563.
- Ma K.A., Kahn S.R., Akaberi A., et al. Serial imaging after pulmonary embolism and correlation with functional limitation at 12 months: Results of the ELOPE Study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(4):670-7. DOI:10.1002/rth.21213.
- Held M., Kolb P., Grun M., et al. Functional Characterization of Patients with Chronic Thromboembolic Disease. *Respiration.* 2016;91(6):503-9. DOI:10.1159/000447247.
- Kahn S.R., Hirsch A.M., Akaberi A., et al. Functional and exercise limitations after a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE prospective cohort study. *Chest.* 2017;151(5):1058-68. DOI:10.1016/j.chest.2016.11.030.
- Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest.* 1982;81:151-8. DOI:10.1378/chest.81.2.151.
- Dzikowska-Diduch O., Kostrubiec M., Kurnicka K., et al. The post-pulmonary syndrome - results of echocardiographic driven follow up after acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2020;186:30-5. DOI:10.1016/j.thromres.2019.12.008.
- Klimenko A.A., Shostak N.A., Demidova N.A., et al. Remodeling of the right heart and the level of brain natriuretic peptide in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a comparative cross-sectional observational study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(3):258-64 (In Russ.) [Клименко А.А., Шостак Н.А., Демидова Н.А., и др. Ремоделирование правых отделов сердца и уровень мозгового натрийуретического пептида при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: сравнительное одномоментное наблюдательное исследование. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(3):258-64]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-3-258-264.
- Rivera-Lebron B., McDaniel M., Ahrar K., et al. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619853037. DOI:10.1177/1076029619853037.
- Taboada D., Pepke-Zaba J., Jenkins D.P., et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1635-45. DOI:10.1183/09031936.00050114.
- Wiedenroth C.B., Olsson K.M., Guth S., et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic disease. *Pulm Circ.* 2018;8(1):2045893217753122. DOI:10.1177/2045893217753122.
- Simonneau G., Torbicki A., Dorfmueller P., et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26:16011. DOI:10.1183/16000617.0112-2016.
- Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S., et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):pii 1801913. DOI:10.1183/13993003.01913-2018.
- Klok F.A., Barco S. Follow-up after acute Pulmonary Embolism. *Hamostaseologie.* 2018;38(1):22-32. DOI:10.5482/HAMO-17-06-0020.
- 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). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.
- Park J.S., Ahn J., Choi J.H., et al. The predictive value of echocardiography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism in Korea. *Korean J Intern Med.* 2017;32(1):85-94. DOI:10.3904/kjim.2014.175.

36. Quarck R., Wynants M., Verbeken E., et al. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2015;46(2):431-43. DOI:10.1183/09031936.00009914.
37. Zabini D., Heinemann A., Foris V., et al. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J.* 2014;44(4):951-62. DOI:10.1183/09031936.00145013.
38. Klok F.A., Dzikowska-Diduch O., Kostrubiec M., et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):121-8. DOI:10.1111/jth.13175.
39. Otero R., Elias T., Jara L. et al. Factors associated with elevated pulmonary arterial pressure levels on the echocardiographic assessment in patients with prior pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2013;131(5):e191-5. DOI:10.1016/j.thromres.2013.01.034.
40. Galiè N., Hoepfer M.M., Humbert M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Thromb Res.* 2013;131(5):e191-5. DOI:10.1016/j.thromres.2013.01.034.
41. Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J., et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation.* 2016;133(9):859-71. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522.
42. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k. DOI:10.1093/eurheartj/ehu283.
43. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119. DOI:10.1093/eurheartj/ehv317.
44. Wiedenroth C.B., Ghofrani H.A., Adameit M.S.D., et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2018;8(3):2045894018783996. DOI:10.1177/2045894018783996.
45. Chazova I.E., Martynyuk T.V. Clinical recommendations on the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (part 2). *Ter Arkhiv.* 2016;88(10):63-74 (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II часть). *Терапевтический Архив.* 2016;88(10):63-74]. DOI:10.17116/terarkh.201688663-73.

About the Authors:

Nadezhda A. Shostak – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy n.a. Academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University

Alesya A. Klimenko – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy n.a. Academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University

Natalya A. Demidova – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Faculty Therapy n.a. Academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University

Maxim O. Anischenko – Student, Chair of Faculty Therapy n.a. Academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

Шостак Надежда Александровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Клименко Аlesia Александровна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Демидова Наталья Александровна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Анищенко Максим Олегович – студент, лечебный факультет, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Стратегия переключения в ведении пациентов с легочной артериальной гипертензией.

Результаты исследования REPLACE

Евгений Владимирович Филиппов*

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

Россия, 390026, Рязань, Высоковольная ул., 9

Статья посвящена актуальным вопросам ведения пациентов с легочной артериальной гипертензией и стратегии переключения на терапию риоцигуатом у пациентов с недостаточным клиническим ответом на фоне ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5). Показана роль метаболического пути NO в развитии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). С позиций патогенеза оценена важность медикаментозного воздействия на этот путь через растворимую гуанилатциклазу (рГЦ). Эффекты препарата риоцигуат, единственного представителя класса стимуляторов рГЦ, одобренного для лечения ЛАГ, связаны с двойным механизмом действия: риоцигуат сенситизирует фермент рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ, а также напрямую стимулирует последний через другой участок связи, независимо от NO. Благоприятный профиль эффективности и безопасности риоцигуата был продемонстрирован в исследованиях PATENT-1,2. На фоне терапии у пациентов наблюдалось улучшение переносимости физической нагрузки, функционального класса, а также ряда других показателей. Рассмотрены исследования, которые свидетельствуют о целесообразности применения смены терапии в клинической практике. В частности, в статье проведен детальный разбор исследования REPLACE. Оно продемонстрировало значительно большую вероятность достижения клинического улучшения и значительное снижение темпов развития клинического ухудшения при переключении пациентов с ЛАГ с ингибиторов ФДЭ-5 на риоцигуат. Данная терапия хорошо переносилась, и может быть рассмотрена как стратегия ведения пациентов промежуточного риска при недостаточном ответе пациента на ингибиторы ФДЭ-5. В заключении отмечается необходимость планирования потребности в специфической терапии легочной артериальной гипертензии в регионе с целью быстрой эскалации терапии для достижения низкого риска летальности у этих пациентов.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, риоцигуат, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, оксид азота, растворимая гуанилатциклаза, профиль риска.

Для цитирования: Филиппов Е.В. Стратегия переключения в ведении пациентов с легочной артериальной гипертензией. Результаты исследования REPLACE. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):1009-1016. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-11.

Switching Strategy in the Management of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. The REPLACE Study Results

Eugeny V. Filippov*

Ryazan State Medical University n.a. Academician I.P. Pavlov

Vysokovoltynaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

The article is devoted to topical issues of management of patients with pulmonary arterial hypertension and strategies for switching to riociguat therapy in patients with insufficient clinical response against the background of phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors. The role of the NO metabolic pathway in the development of pulmonary arterial hypertension (PAH) was shown. From the standpoint of pathogenesis, the importance of the effect of medication on this pathway through soluble guanylate cyclase (sGC) has been assessed. The effects of the drug riociguat, the only member of the sGC stimulant class approved for the treatment of PAH, are associated with a dual mechanism of action: riociguat sensitizes the sGC enzyme to endogenous NO by stabilizing the NO-sGC bond, and also directly stimulates the latter through another site of the bond, regardless of NO. The favorable efficacy and safety profile of riociguat has been demonstrated in the PATENT-1,2 studies. During therapy, patients showed an improvement in exercise tolerance, functional class, and a number of other indicators. Studies that indicate the feasibility of using a change in therapy in clinical practice are reviewed. In particular, the article provides a detailed analysis of the REPLACE study. It demonstrated a significantly greater likelihood of achieving clinical improvement and a significant decrease in the rate of development of clinical deterioration when switching patients with PAH from PDE-5 inhibitors to riociguat. This therapy was well tolerated and can be considered as a strategy for managing patients at intermediate risk with insufficient patient response to PDE-5 inhibitors. In conclusion, the need to plan the need for specific therapy for pulmonary arterial hypertension in the region is noted in order to rapidly escalate therapy to achieve a low risk of mortality in these patients.

Key words: pulmonary arterial hypertension, riociguat, phosphodiesterase type 5 inhibitors, nitric oxide, soluble guanylate cyclase, risk profile.

For citation: Filippov E.V. Switching Strategy in the Management of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. The REPLACE Study Results. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):1009-1016. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-11.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): dr.philippov@gmail.com

Received/Поступила: 20.11.2020

Accepted/Принята в печать: 25.11.2020

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является редким тяжелым заболеванием, распространенность которого достигает 15-60 случаев на миллион популяции в год [1]. Это заболевание чаще развивается у женщин (в 1,8 раза), чем у мужчин, и его инцидентность увеличивается с возрастом [1, 2].

В основе развития ЛАГ лежит сосудистое ремоделирование и дисфункция эндотелиальных клеток, при которой наблюдается повышение концентрации эндотелина и уменьшение уровня простациклина и оксида азота (NO). Эти механизмы обеспечивают стойкий вазоспазм, адгезию и активацию тромбоцитов, а также активацию целого ряда сигнальных путей, обеспечивающих развитие фиброза [3].

Роль метаболического пути NO в патогенезе легочной гипертензии

Метаболический путь NO является одним из основных в патогенезе ЛАГ [4]. В норме всегда имеется базовая концентрация NO, при наличии выраженного напряжения сдвига, гипоксии или воздействии нейрорегуляторных медиаторов (адреналин, ацетилхолин, брадикинин и др.) количество NO возрастает [5]. NO активирует фермент, растворимую гуанилатциклазу (рГЦ), что приводит к увеличению содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и увеличению активности протеинкиназы G. Такие изменения в свою очередь уменьшают концентрацию внутриклеточного кальция, что также обеспечивает развитие вазодилатации [6]. Однако это не единственный положительный эффект NO: в ряде экспериментальных исследований показано, что ингаляционный NO способен за счет подавления экспрессии мРНК эндотелина-1 подавлять пролиферацию фибробластов [6]. Также был продемонстрирован антиагрегационный и антиадгезивный эффект NO за счет стимуляции рГЦ и увеличения цГМФ в тромбоцитах. Клинически это выражается увеличением времени кровотечения [7].

У пациентов с легочной гипертензией наблюдается снижение продукции эндотелиального NO вследствие изменения активности ряда веществ в метаболическом каскаде реакций, что закономерно уменьшает благоприятные эффекты NO, направленные на поддержание сосудистого тонуса. В исследованиях с ингаляционным NO у пациентов с идиопатической легочной гипертензией II-IV функционального класса (ФК по ВОЗ) было показано, что он способен повышать толерантность к физической нагрузке, уменьшать одышку, воспалительный, цитокиновый и вазоактивный профили [4].

Таким образом, эндогенный NO играет важную роль в патогенезе легочной гипертензии, а воздействие на NO-зависимый путь у пациентов с ЛАГ способно

значимо улучшить не только биохимические параметры, но и клиническое состояние пациентов [1].

Путь NO, как мишень для терапевтического воздействия при легочной артериальной гипертензии

Следующим шагом в исследовании и воздействии на метаболический путь NO стало использование селективных ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5). Этот фермент наиболее активен в легочных сосудах [8]. Единственным препаратом из класса ингибиторов ФДЭ-5, одобренным по показанию ЛАГ в Российской Федерации, является силденафил. Суть механизма действия этого препарата сводится к предотвращению деградации цГМФ, что приводит к вазодилатации, снижению легочного сосудистого сопротивления и перегрузки правого желудочка [9].

В целом данный препарат хорошо переносится, наиболее распространенными нежелательными явлениями, которые отмечались на фоне терапии силденафилом, были головная боль, приливы (гиперемия), диспепсия [10]. В ряде исследований у пациентов с ЛАГ, принимающих силденафил, отмечалось улучшение клинической картины, толерантности к физической нагрузке и гемодинамических параметров [10, 11]. Рекомендованная на сегодня стандартная доза препарата – 20 мг 3 р/сут, хотя иногда требуется ее увеличение [9].

Следует отметить, что около половины пациентов с ЛАГ не отвечают на терапию ингибитором ФДЭ-5 силденафилом [12, 13]. Этот факт может быть обусловлен тем, что у данных пациентов продукция эндогенного NO уменьшена до такой степени, что ингибирование деградации цГМФ не оказывает терапевтического влияния [14]. Учитывая важность достижения низкого риска летальности у пациентов с ЛАГ [1, 9], стал актуален вопрос о необходимости смены терапии на препарат, который мог бы привести к выраженному и стойкому эффекту, и таким образом возникли предположения для формирования гипотезы об актуальности применения у подобных пациентов стимуляторов рГЦ [13].

Стимуляторы рГЦ, как альтернатива ингибиторам ФДЭ-5

Поскольку одним из наиболее важных эффектов снижения NO является уменьшение активности рГЦ, ее стимуляция может селективно увеличивать уровень цГМФ, что ведет к вазодилатации [12]. В настоящее время единственным препаратом из класса стимуляторов рГЦ, одобренным для лечения ЛАГ, является риоцигуат [9].

Первоначально были созданы активаторы (гем-независимые) и стимуляторы (гем-зависимые) рГЦ, обе

эти группы в экспериментах продемонстрировали положительные эффекты [12], однако до фазы клинических исследований и одобрения дошел только риоцигуат [9].

Эффекты препарата связаны с двойным механизмом действия: риоцигуат сенситизирует фермент рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ, а также напрямую стимулирует последний через другой участок связи, независимо от NO [9]. В исследованиях I-II фазы был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности и переносимости терапии риоцигуатом в разовой дозе до 2,5 мг у пациентов с легочной гипертензией [15, 16]. Кроме того, терапия приводила к значительному улучшению легочной гемодинамики, снижению среднего давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления и повышению сердечного индекса [16].

Программа изучения риоцигуата у пациентов с ЛАГ включала исследования PATENT [17, 18]. В рандомизированное клиническое исследование PATENT-1 было включено 443 пациента с ЛАГ, преимущественно II-III ФК ВОЗ. Популяции пациентов в группах были сбалансированы, у большинства (61%) была идиопатическая форма ЛАГ. Половина пациентов (50%) до включения в исследование не получала специфическую терапию. Через 12 нед терапии у 75% пациентов была достигнута максимальная доза препарата – 2,5 мг 3 р/сут [17].

На фоне терапии риоцигуатом наблюдался значительный прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (+36 м; 95% доверительный интервал [ДИ] 20-52; $p < 0,001$), причем, увеличение показателя наблюдалось в обеих подгруппах, независимо от ранее принимаемой терапии (+38 метров у лиц, не получающих ранее специфическую терапию, +34 метра у лиц, принимающих простаноиды или антагонисты эндотелиновых рецепторов [ЭРА]). Кроме того, при приеме риоцигуата значимо увеличивалось время до клинического ухудшения, улучшался функциональный

класс (ФК) по ВОЗ, снижались уровни легочного сосудистого сопротивления, NT-proBNP и одышки, оцененной по Боргу. Препарат также продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и достаточно хорошо переносился пациентами, наиболее частыми нежелательными явлениями в группе риоцигуата были: головная боль, диспепсия, периферические отеки [17].

Следует отметить, что на фоне приема риоцигуата пациентами с ЛАГ достигнутые положительные эффекты оставались стабильными [18]. Формирование доказательной базы, подтверждающей благоприятный профиль эффективности риоцигуата, внесло свой вклад в дальнейшее изучение вопроса о целесообразности замены ингибиторов ФДЭ-5 на стимуляторы рГЦ. Поспособствовали этому и первые успехи в ранних экспериментальных работах, в исследовании на мышцах был продемонстрирован более выраженный эффект в отношении гемодинамических показателей и гипертрофии правого желудочка по сравнению с силденафилом [19].

Изучение смены терапии с ингибиторов ФДЭ-5 на стимулятор рГЦ риоцигуат

Жизнеспособность этой гипотезы была изучена и доказана в ряде клинических исследований. Так, целью пилотного исследования НМИЦ кардиологии, опубликованного в 2018 г., была оценка эффективности перевода с силденафила на риоцигуат пациентов с идиопатической ЛАГ. В исследовании приняли участие 20 госпитализированных пациентов II-III ФК ВОЗ, высокого (69%) и промежуточного риска, которые были разделены на две группы: «наивные» пациенты, не получавшие до скрининга специфическую терапию ($n=12$) и пациенты, получающие 20-80 мг силденафила 3 р/сут ($n=8$). Продолжительность исследования составила 12 нед, за это время доза риоцигуата титровалась до максимально переносимой. Так, за 12 нед терапии достигнутая медиана дозы ис-

Table 1. WHO functional class at baseline and after 12 weeks of therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension in various subgroups (adapted from [20])

Таблица 1. ФК ВОЗ исходно и через 12 нед терапии у пациентов с идиопатической ЛАГ в различных подгруппах (адаптировано из [20])

ФК ВОЗ	Все пациенты (n=20)		Группа без предшествующего лечения (n=12)		Группа силденафила (n=8)	
	Визит включения	Через 12 нед	Визит включения	Через 12 нед	Визит включения	Через 12 нед
1, n (%)	0	2 (10)	0	1 (8,3)	0	1 (12,5)
2, n (%)	7 (35)	10 (50)	4 (33,3)	6 (50)	4 (50)	4 (50)
3, n (%)	13 (65)	8 (40)	8 (66,7)	5 (41,7)	4 (50)	3 (37,5)
WHO – World Health Organization ФК – функциональный класс, ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения						

следуемого препарата составила 6,8 мг [5,4;7,2], в группе ранее не леченных пациентов – 6,0 мг [4,5;6,0], в группе силденафила – 7,5 мг [6,3;7,5] [20].

В результате на фоне терапии риоцигуатом в обеих группах отмечалось значимое улучшение ФК ВОЗ ($p=0,001$) (табл. 1). Кроме того, улучшались другие клинические и гемодинамические параметры, включая и увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы (+76,8 м в группе ранее не леченных пациентов, $p=0,01$; +71,6 м в группе силденафила, $p=0,03$). Следует отметить, что у 2 пациентов сохранялся высокий риск летальности через 12 нед терапии, титрация риоцигуата до дозы $>1,5$ мг 3 р/сут была невозможна из-за системной гипотензии [20].

Это исследование продемонстрировало возможные положительные эффекты применения риоцигуата у пациентов с неадекватным ответом на силденафил [20].

Другое исследование, проведенное в странах Европы и Северной Америки (RESPITE), также ставило своей целью оценку целесообразности смены терапии на риоцигуат у пациентов с ЛАГ, у которых наблюдался неадекватный клинический ответ на фоне ингибиторов ФДЭ-5. В него был включен 61 пациент с III ФК ВОЗ, продолжительность исследования составила 24 нед. На визите включения 40 пациентов (66%) принимали силденафил, а 21 пациент (34%) – тадалафил. В качестве второго компонента терапии 50 пациентов (82%) получали ЭРА. Исследование завершил 51 человек (84%). Максимальной дозы риоцигуата достигли 47 пациентов (92%), 4 пациента (8%) – 2,0 мг 3 р/сут. 10 человек были исключены из-за различных причин, включая смерть ($n=1$) и недостаточную эффективность терапии ($n=1$). Анализ эффективности проводился только у пациентов, достигших нед 12 и нед 24 [24].

Так же, как и в предыдущей работе в RESPITE на фоне регулярного приема риоцигуата было достигнуто улучшение клинических и гемодинамических параметров, что закономерно привело к улучшению ФК ВОЗ у пациентов с ЛАГ (табл. 2) [21].

Изучению смены терапии на риоцигуат в условиях реальной клинической практики было посвящено международное многоцентровое неконтролируемое ретроспективное исследование CAPTURE. Наиболее частой причиной смены терапии на риоцигуат была недостаточная эффективность предшествующей терапии, данная причина наблюдалась у 32 (80%) пациентов с ЛАГ. Большинство пациентов с ЛАГ получали комбинированную терапию на момент смены терапии: ЭРА+ингибиторы ФДЭ-5 (60% пациентов) и ЭРА+ингибиторы ФДЭ-5+простагландин-синтазы (23% пациентов). Всего в подгруппе ЛАГ 85% пациентов сменили тера-

Table 2. Change in WHO functional class in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension in the RESPITE study (adapted from [21]).

Таблица 2. Изменение ФК ВОЗ у пациентов с идиопатической ЛАГ в исследовании RESPITE (адаптировано из [21]).

ФК ВОЗ	Исходно (n=61)	Через 12 нед (n=54)	Через 24 нед (n=52 ^a)
1, %	0	2***	2***
2, %	0	48***	52***
3, %	100	50***	46***

WHO – World Health Organization
ФК – функциональный класс, ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
*** $p<0,0001$ по сравнению с исходным уровнем
^a – $n=52$ в виду того, что 1 пациент выбыл из исследования ко дню +159 в процессе оценки состояния пациента на 24 нед

пию с ингибиторов ФДЭ-5 на риоцигуат. Смена терапии на риоцигуат хорошо переносилась пациентами, новые сигналы безопасности обнаружены не были [22].

Рандомизированное клиническое исследование REPLACE

Следующей работой, в которой оценивались положительные эффекты от переключения с ингибиторов ФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ, стало исследование REPLACE (NCT02891850). Это было многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование 4 фазы продолжительностью в 24 нед. В него включались пациенты с ЛАГ промежуточного риска, определенного показателем дистанции теста 6-минутной ходьбы (165–440 м) и III ФК ВОЗ, которые получали терапию ингибиторами ФДЭ-5 в стабильных дозах как в монотерапии, так и в комбинации с ЭРА. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: группа ингибиторов ФДЭ-5 и группа переключения на риоцигуат. Следует отметить, что лечение ЭРА, назначенное до включения в исследование, сохранялось [23].

Первичной комбинированной конечной точкой в исследовании REPLACE было клиническое улучшение через 24 нед терапии (достижение как минимум двух из трех следующих критериев: увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы на 10%/30 метров и более, достижение I-II ФК ВОЗ, снижение уровня NT-proBNP на 30% и более по сравнению с исходным уровнем) в отсутствие клинического ухудшения (смерть от любой причины, госпитализация по поводу ухудшения ЛАГ, прогрессирование заболевания). Вторичные конечные точки включали в себя изменение ряда показателей через 24 нед по сравнению с исходным уровнем: дистанцию теста 6-минутной ходьбы, NT-proBNP, ФК ВОЗ

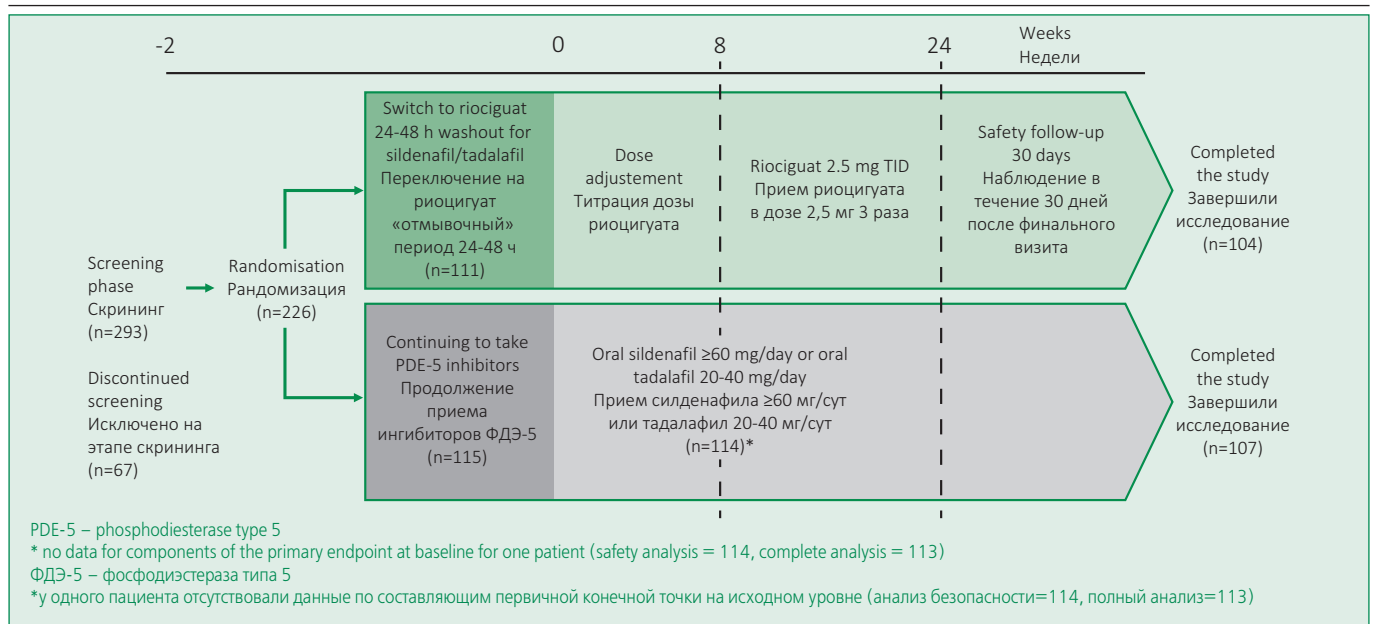


Figure 1. Design of the REPLACE study (adapted from [23])

Рисунок 1. Дизайн исследования REPLACE (адаптировано из [23])

и время до клинического ухудшения. Конечные точки оценивались независимым центральным комитетом. Кроме того, на протяжении всего исследования и в течение 30 дней после финального визита у всех пациентов изучались нежелательные явления [23]. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

В исследовании в группу риоцигуата было включено 111 пациентов и 115 пациентов – в группу продолжения терапии ингибиторами ФДЭ-5 (рис. 1). Завершили исследование 104 и 107 пациентов, соответственно. Из группы риоцигуата после визита включения было выведено 7 пациентов по причине нежелательных явлений (n=3), отзыва согласия пациентом (n=2), решения исследователя (n=1) и беременности (n=1). Из группы ингибиторов ФДЭ-5 за время исследования было выведено 7 пациентов: нежелательные явления, завершившиеся смертью (n=3), смерть в периоде наблюдения за безопасностью (n=1), отзыв согласия пациентом (n=2), другие причины (n=1). На визите включения группы были сравнимы, их характеристики представлены в табл. 3. За время исследования в группе риоцигуата 78% пациентов достигли максимальной дозы 7,5 мг/сут, 8% – 6,0 мг/сут и 14% принимали меньшие дозы препарата [23].

Анализ первичной конечной точки продемонстрировал, что клиническое улучшение при отсутствии клинического ухудшения наблюдалось у 41% пациентов в группе риоцигуата и у 20% – в группе ингибиторов ФДЭ-5 (табл. 4). Отношение шансов (ОШ) клинического улучшения составило 2,78; 95% ДИ 1,526-5,060; p=0,0007. Клиническое улучшение не было ассоциировано с видом предыдущей терапии, вклю-

чая комбинированную терапию, что свидетельствует о преимуществе риоцигуата и важности перевода пациентов с ингибиторов ФДЭ-5 на этот препарат. Клиническое ухудшение у пациентов с ЛАГ значительно чаще наблюдалось в группе ингибиторов ФДЭ-5 по сравнению с группой риоцигуата (9% против 1%, ОШ 0,10, 95% ДИ 0,013-0,725, p=0,0047) и не зависело от типа легочной гипертензии [23].

Оценка вторичных точек также продемонстрировала значимое улучшение ФК ВОЗ в группе риоцигуата (средняя разница -0,26; 95%ДИ -0,42-0,11; p=0,0007) и тенденцию к увеличению дистанции теста 6-минутной ходьбы (средняя разница 23 м; 95%ДИ 5-40 м; p=0,0542) по сравнению с группой ингибиторов ФДЭ-5 (табл. 4) [23].

Риоцигуат продемонстрировал благоприятный профиль переносимости. Частота развития нежелательных явлений была сопоставима между группами, но случаи серьезных нежелательных явлений отмечались реже в группе риоцигуата, чем в группе ингибиторов ФДЭ-5 (7% против 17%, соответственно) [23].

Таким образом, исследование REPLACE продемонстрировало значительно большую вероятность достижения клинического улучшения и значительное снижение темпов развития клинического ухудшения при переключении пациентов с ЛАГ с ингибиторов ФДЭ-5 на риоцигуат. Кроме того, данная терапия хорошо переносится, и может быть рассмотрена как стратегия ведения пациентов промежуточного риска при недостаточном ответе пациента на ингибиторы ФДЭ-5 [23].

Результаты вышеуказанных исследований были отражены в клинических рекомендациях по ведению пациентов с ЛАГ в разделе «стратегия переключения при

Table 3. Clinical and demographic characteristics of patients included in the REPLACE study (adapted from [23]).

Таблица 3. Клинические и демографические характеристики пациентов, включенных в исследование REPLACE (адаптировано из [23]).

Характеристика	Общая группа (n=224)	Риоцигуат (n=111)	Ингибиторы ФДЭ-5 (n=113)
Возраст, лет	49±16	49±16	49±16
<65 лет/≥65 лет, n (%)	172 (77)/ 52 (23)	81 (73)/ 30 (27)	91 (81)/ 22 (19)
Женский пол, n (%)	176 (79)	82 (74)	94 (83)
ИМТ, кг/м ²	26,5±5,1	26,3±5,0	26,7±5,2
Классификация ЛАГ			
Идиопатическая ЛАГ, n (%)	142 (63)	69 (62)	73 (65)
Наследственная ЛАГ, n (%)	8 (4)	4 (4)	4 (4)
ЛАГ, индуцированная приемом лекарств и токсинов, n (%)	5 (2)	1 (1)	4 (4)
ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ, n (%)	43 (19)	24 (22)	19 (17)
Портолегочная гипертензия, n (%)	13 (6)	7 (6)	6 (5)
ЛАГ, ассоциированная с ВПС, n (%)	13 (6)	6 (5)	7 (6)
Клинические характеристики			
Время, от установления диагноза до рандомизации, лет	6±7	6±8	6±7
Монотерапия ингибиторами ФДЭ-5, n (%)	64 (29)	32 (29)	32 (28)
Комбинированная терапия (ингибитор ФДЭ-5+ЭРА), n (%)	160 (71)	79 (71)	81 (72)
Д6МХ, м	370±61	374±60	367±62
NT-proBNP, пг/мл	352 [51-9365] ^a	290 [51-4771] ^b	395 [51-9365]
III ФК ВОЗ, n (%)	224 (100)	111 (100)	113 (100)
Данные представлены в виде M±SD или Me [range], если не указано иное			
^a n=221; ^b n=108			
ФК – функциональный класс, ФДЭ-5 – фосфодиэстераза типа 5, NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, ЭРА – антагонисты рецепторов эндотелина, Д6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ВПС – врожденный порок сердца, СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани, ИМТ – индекс массы тела, SD – стандартное отклонение			

применении специфической терапии», где отмечается, что перевод с ингибиторов ФДЭ-5 на риоцигуат может быть безопасным и целесообразным [9]. Данные, полученные уже в результате рандомизированного клинического исследования REPLACE, вносят свой весомый вклад в пользу важности этого терапевтического подхода.

Table 4. Proportion of patients who achieved the primary combined endpoint and improved WHO functional class in the REPLACE study (adapted from [23]).

Таблица 4. Доля пациентов, достигших первичной комбинированной конечной точки и улучшения ФК ВОЗ в исследовании REPLACE (адаптировано из [23]).

Параметр	Риоцигуат (n=111)	Ингибиторы ФДЭ-5 (n=113)
Достижение первичной комбинированной конечной точки (%)		
Конечная точка достигнута	41	20
Конечная точка не достигнута	59	80
Клиническое ухудшение ^a	1	9
Смерть ^b	0	3
Улучшение ФК ВОЗ (%)		
Ухудшение	2	5
Стабильное	54	72
Улучшение	44	23
^a Пациенты, у которых наблюдалось клиническое ухудшение относились к подгруппе тех, кто не достиг конечной точки		
^b Смерти относились к подгруппе клинического ухудшения. Еще один летальный исход был зафиксирован в группе ингибитора ФДЭ-5 в течение периода наблюдения за безопасностью		
ФК – функциональный класс, ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения, ФДЭ-5 – фосфодиэстераза типа 5		

Особенности лекарственного обеспечения пациентов с ЛАГ

Основным препятствием переключения, инициации моно- и комбинированной терапии является доступность лекарственных препаратов. Следует помнить, что ЛАГ относится к редким заболеваниям, и, как правило, закупка препаратов проводится под конкретных пациентов. Поэтому вопрос назначения специфической терапии должен решаться и согласовываться с регионом еще до выписки пациента из экспертного центра. Важно понимать, каким образом пациент может быть обеспечен необходимым лекарственным препаратом.

Пациенты с идиопатической формой легочной артериальной гипертензии обеспечиваются назначенной лекарственной терапией за счет бюджетов субъектов Российской Федерации, то есть, находятся под защитой со стороны государства, т.к. идиопатическая ЛАГ входит в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности [24].

Пациенты с другими формами ЛАГ (ассоциированными) не входят в данный перечень, и могут быть обеспечены необходимыми лекарственными препаратами лишь при наличии группы инвалидности. В этом случае получение специфической терапии может

Table 5. Low risk criteria for pulmonary arterial hypertension (adapted from [9]).

Таблица 5. Критерии низкого риска при ЛАГ (адаптировано из [9]).

Предиктор	Низкий риск (<5% годичной летальности)
Клинические признаки правожелудочковой недостаточности	Отсутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет
Синкопальные состояния	Нет
Функциональный класс (ВОЗ)	I-II
Тест 6-минутной ходьбы	> 440 метров
Кардиореспираторный тест с физической нагрузкой	Пиковое $\text{VO}_2 > 15$ мл/мин/кг ($> 65\%$ от прогнозируемого) VE/VCO_2 эквивалент < 36
Натрийуретический пептид	$\text{BNP} < 50$ нг/л $\text{NT-proBNP} < 300$ нг/л
Визуализация (МРТ, ЭхоКГ, другие методы)	Площадь ПП < 18 см ² Перикардиальный выпот отсутствует
Гемодинамические параметры	$\text{ДПП} < 8$ мм рт.ст. $\text{СИ} \geq 2,5$ л/мин/м ² $\text{SvO}_2 > 65\%$

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения, BNP – натрийуретический пептид, NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, VO_2 – потребление кислорода, VE/VCO_2 – вентиляционный эквивалент, ПП – правое предсердие, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЭхоКГ – эхокардиография, ДПП – давление в правом предсердии, СИ – сердечный индекс, SvO_2 – сатурация смешанной венозной крови

осуществляться не только в рамках регионального льготного лекарственного обеспечения, но и за счет федеральной льготы, т.к. риоцигуат включен в перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и Федеральной программы «Обеспечение необходимыми лекарственными препаратами» (ОНЛП) [25,26].

Препараты пациентам с идиопатической ЛАГ или другими формами ЛАГ с инвалидностью можно вы-

давать, как и всем лицам с хроническими неинфекционными заболеваниями (особенно в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации), на 90-180 дней, что в значительной степени может гарантировать непрерывность назначенной терапии.

Очевидно, что пациенты с ассоциированными формами ЛАГ, у которых нет инвалидности, остаются без лекарственного обеспечения до ее наступления, что в значительной степени противоречит предназначению терапии как таковой – предотвращать наступление инвалидизации и смерти пациента.

Переоценка риска пациента с ЛАГ и оценка необходимости эскалации терапии должна проводиться на каждом визите к врачу. Целью специфической терапии является достижение низкого риска смерти у пациента (табл. 5) [9]. Однако даже клинически компенсированный пациент может иметь промежуточный или высокий риск, что требует изменения терапевтического подхода [1,27]. Это необходимо учитывать при планировании использования различных лекарственных препаратов у пациентов с ЛАГ и при формировании потребности в них в регионе.

Заключение

Таким образом, исследования, завершившиеся в последние несколько лет, демонстрируют положительные эффекты переключения пациентов с ЛАГ промежуточного риска с ингибиторов ФДЭ-5 на риоцигуат, что сопровождается увеличением шансов достижения клинического улучшения и снижением риска клинического ухудшения, но такой подход может быть эффективным только в случае правильного формирования потребности ЛАГ-специфической терапии в регионе.

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке компании АО «БАЙЕР».

Disclosures. Article supported by Bayer, JSC.

References / Литература

- Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119. DOI:10.1093/eurheartj/ehv317.
- Lam C.S., Borlaug B.A., Kane G.C., et al. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. Circulation. 2009;119(20):2663-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838698.
- Humbert M., Guignabert C., Bonnet S., et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. Eur Respir J. 2019;53:1801887. DOI:10.1183/13993003.01887-2018.
- Chazova I.E., Martynyuk T.V. Pulmonary Hypertension. Moscow: Practice; 2015 (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная Гипертензия. Москва: Практика; 2015].
- Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev. 1991;43(2):109-42. PMID: 1852778.
- Lambert L.E., French J.F., Whitten J.P., et al. Characterization of cell selectivity of two novel inhibitors of nitric oxide synthesis. Eur J Pharmacol. 1992;216(1):131-4. DOI:10.1016/0014-2999(92)90221-o.
- Högman M., Frostell C., Arnberg H., et al. Bleeding time prolongation and NO inhalation. Lancet. 1993;341(8861):1664-5. DOI:10.1016/0140-6736(93)90802-n.
- Hemnes A.R., Champion H.C. Sildenafil, a PDE5 inhibitor, in the treatment of pulmonary hypertension. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2006;4(3):293-300. DOI:10.1586/14779072.4.3.293.
- Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al. Eurasian Association of Cardiology. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2019) [cited by Sep 09, 2020]. Available at: http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Klinicheskiye_rekomendatsii_Yevraziyskoy_assotsiatsii_kardiologov_po_diagnostike_i_lecheniyu_legochnoy_gipertenzii_2019.pdf (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийская ассоциация кардиологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2019) [цитировано 09.09.2020]. Доступно на: http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Klinicheskiye_rekomendatsii_Yevraziyskoy_assotsiatsii_kardiologov_po_diagnostike_i_lecheniyu_legochnoy_gipertenzii_2019.pdf].
- Galiè N., Ghofrani H.A., Torbicki A., et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2005;353(20):2148-57. DOI:10.1056/NEJMoa050010.
- Michalakis E.D., Tymchak W., Noga M., et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2003;108(17):2066-9. DOI:10.1161/01.CIR.0000099502.17776.C2.

12. Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*. 2011;123(20):2263-73. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.
13. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. *Nat Biotechnol*. 2013;31:1064. DOI:10.1038/nbt1213-1064b.
14. Evgenov O.V., Pacher P., Schmidt P.M., et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2006 Sep;5(9):755-68. DOI:10.1038/nrd2038.
15. Frey R., Mück W., Unger S., et al. Single-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability, and safety of the soluble guanylate cyclase stimulator BAY 63-2521: an ascending-dose study in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(8):926-34. DOI:10.1177/0091270008319793.
16. Grimminger F., Weimann G., Frey R., et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(4):785-92. DOI:10.1183/09031936.00039808.
17. Ghofrani H.A., Galiè N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40. DOI:10.1056/NEJMoa1209655.
18. Rubin L.J., Galiè N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1303-13. DOI:10.1183/09031936.00090614.
19. Lang M., Kojonazarov B., Tian X., et al. The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat ameliorates pulmonary hypertension induced by hypoxia and SU5416 in rats. *PLoS One*. 2012;7(8):e43433. DOI:10.1371/journal.pone.0043433.
20. Taran, I.N., Belevskaya, A.A., Saidova, M.A., et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling. *Lung*. 2018;196(6):745-53. DOI:10.1007/s00408-018-0160-4.
21. Hoeper M.M., Simonneau G., Corris P.A., et al. RESPIRE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1602425. DOI:10.1183/13993003.02425-2016.
22. Gall H., Vachiéry J.L., Tanabe N., et al. Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH. *Lung*. 2018;196(3):305-12. DOI:10.1007/s00408-018-0100-3.
23. Hoeper M.M., Ghofrani H.A., Al-Hiti H., et al. Switching from phosphodiesterase type 5 inhibitors to riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension: The REPLACE study. E-POSTER (Nr 3802) presented on the ERS 2020 International Conference Virtual Platform [cited by 09.09.2020] Available from: <https://ers.conference2web.com/#/resources/late-breaking-abstract-switching-from-pde5i-to-riociguat-in-patients-with-pah-the-replace-study-158fd49b-b44a-495f-929d-3d5212141655>.
24. Decree of the Government of the Russian Federation of 04/26/2012 N 403 (ed. Of 09/04/2012) "On the procedure for maintaining the Federal Register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases leading to a reduction in the life expectancy of citizens or their disability, and its regional segment" [Cited 10.10.2020]. Available at: <https://base.garant.ru/70168888/> (In Russ.) [Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 N 403 (ред. от 04.09.2012) «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» [цитировано 10.10.2020]. Доступно на: <https://base.garant.ru/70168888/>].
25. Resolution of the Government of the Russian Federation of July 30, 1994 N 890 "On state support for the development of the medical industry and improving the provision of the population and healthcare institutions with medicines and medical products" [cited 10.10.2020]. Available at: <https://base.garant.ru/101268/> (In Russ.) [Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июля 1994 г. N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» [цитировано 10.10.2020]. Доступно на: <https://base.garant.ru/101268/>].
26. Order of the Government of the Russian Federation of October 12, 2019 N 2406-r On approval of the list of vital and essential medicines for medical use for 2020, the list of medicines for medical use, including medicines for medical use, prescribed by decision of medical commissions medical organizations, a list of drugs intended to provide people with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary dwarfism, Gaucher disease, as well as the minimum range of drugs required for the provision of medical care (with amendments and additions) [cited 10.10.2020]. Available at: <https://base.garant.ru/72861778/#friends> (In Russ.) [Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. N 2406-р Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год, перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, а также минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи (с изменениями и дополнениями) [цитировано 10.10.2020]. Доступно на: <https://base.garant.ru/72861778/#friends>].
27. Galiè N., Channick R.N., Frantz R.P., et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801889. DOI:10.1183/13993003.01889-2018.

About the Author:

Evgeny V. Filippov – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Polyclinic Therapy and Preventive Medicine, Ryazan State Medical University n.a. Academician I.P. Pavlov

Сведения об Авторе:

Филиппов Евгений Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

Современная антитромбоцитарная терапия при чрескожном коронарном вмешательстве. Как сделать правильный выбор?

Татьяна Марковна Ускач^{1,2*}, Андрей Сергеевич Терещенко¹

¹ Научный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

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

Двойная антитромбоцитарная терапия является важнейшей составляющей лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Новые, более мощные ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (prasugrel и ticagrelor) по сравнению с clopidogrel снижают частоту тромботических событий у пациентов с ОКС. В связи с различными механизмами связывания с рецепторами P2Y₁₂ препараты отличаются по фармакодинамике и показателям реактивности тромбоцитов. Эффективное действие prasugrel и ticagrelor на агрегацию тромбоцитов находит свое отражение в преимуществах препаратов по влиянию на прогноз у пациентов с различными формами ОКС. В тактике лечения пациентов с ОКС и подъемом сегмента ST prasugrel и ticagrelor являются предпочтительными по сравнению с clopidogrel в связи с большей эффективностью и лучшими клиническими исходами и имеют в настоящее время преимущественные позиции в рекомендациях по сравнению с clopidogrel. Исследование прямого сравнения двух новых ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (ISAR-REACT 5) продемонстрировало преимущество prasugrel перед ticagrelor при планируемом первичном чрескожном коронарном вмешательстве у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и при раннем инвазивном лечении ОКС без подъема сегмента ST. Актуальным является вопрос выбора препарата в двойной антиагрегантной терапии в различных клинических ситуациях. В последних Европейских рекомендациях по ведению пациентов с ОКС без подъема ST (2020) [1] указано на возможность предпочтительного назначения prasugrel у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству. В статье представлены результаты клинических исследований и данные реальной клинической практики, касающиеся антитромбоцитарной терапии у пациентов с вмешательствами на коронарных артериях. Изложены особенности показаний к применению ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов у отдельных групп пациентов. Освещены актуальные вопросы выбора наиболее эффективных и безопасных препаратов у пациентов с ОКС в свете последних рекомендаций.

1. 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;00:1-79. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, острый коронарный синдром, антитромбоцитарная терапия, prasugrel, ticagrelor, clopidogrel.

Для цитирования: Ускач Т.М., Терещенко А.С. Современная антитромбоцитарная терапия при чрескожном коронарном вмешательстве. Как сделать правильный выбор? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):1017-1023. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-12.

Modern Antiplatelet Therapy for Percutaneous Coronary Intervention. How to Make the Right Choice?

Tatiana M. Uskach^{1,2*}, Andrey S. Tereshchenko¹

¹ National Medical Research Center of Cardiology. 3-ya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

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

Dual antiplatelet therapy is the most important step in acute coronary syndrome (ACS) treatment. The new generation of inhibitors of P2Y₁₂ platelet receptors (prasugrel and ticagrelor) provide more pronounced platelet inhibition than clopidogrel. The drugs differ in pharmacodynamics and platelet reactivity tests due to different mechanisms of binding to P2Y₁₂ receptors. The antiplatelet effect of prasugrel and ticagrelor provides clinical benefit and better prognosis in patients with various forms of ACS. In patients with ST-segment elevation ACS prasugrel and ticagrelor are preferred over clopidogrel due to their higher efficacy and better clinical outcomes, and currently have preferential positions in guidelines compared to clopidogrel. The comparison of prasugrel versus ticagrelor (ISAR-REACT 5 trial) demonstrated superiority of prasugrel over ticagrelor in patients with ST-segment elevation ACS, for whom an invasive evaluation is planned and in early invasive treatment non-ST-segment elevation ACS. The choice of a drug for dual antiplatelet therapy in various clinical situations remains controversial. The latest ESC guidelines on non-ST elevation ACS (2020) [1] demonstrate the possible preference for prasugrel in patients with ACS without ST-segment elevation undergoing percutaneous coronary intervention. Current article demonstrates the results of recent clinical studies and the real clinical data regarding antiplatelet therapy in patients with coronary interventions. The indications for the use of P2Y₁₂ platelet inhibitors in certain groups of patients are outlined. Treatment selection of the most effective and safe drugs in patients with ACS is highlighted according to the updated European guidelines.

1. 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;00:1-79. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.

Key words: percutaneous coronary intervention, acute coronary syndrome, antiplatelet therapy, prasugrel, ticagrelor, clopidogrel.

For citation: Uskach T.M., Tereshchenko A.S. Modern Antiplatelet Therapy for Percutaneous Coronary Intervention. How to Make the Right Choice? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):1017-1023. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-12.

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

Received/Поступила: 23.11.2020

Accepted/Принята в печать: 27.11.2020

Введение

Двойная антитромбоцитарная терапия является основным компонентом лечения как у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), так и при проведении планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [1].

Не вызывает обсуждений применение ацетилсалициловой кислоты в составе двойной антитромбоцитарной терапии [2,3], но по поводу второго компонента на протяжении многих лет вопрос продолжает обсуждаться. Применение клопидогрела при различных вариантах ОКС и плановых вмешательствах изучено в большом количестве клинических исследований [4,5-7].

Новые, более мощные ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (prasugrel и ticagrelor) по сравнению с клопидогрелом значимо снижают частоту атеротромботических событий у пациентов с ОКС [8,9].

ЧКВ – метод лечения, рекомендованный в руководствах, определяющих стратегию терапии для пациентов с ОКС [10,11]. В рекомендациях по лечению ОКС при проведении ЧКВ в составе двойной антитромбоцитарной терапии предпочтительными ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ являются prasugrel (однократная нагрузочная доза 60 мг, затем – ежедневно по 10 мг) или ticagrelor (однократная нагрузочная доза 180 мг, затем – по 90 мг 2 р/д) [10,11], поскольку по сравнению с клопидогрелом их действие начинается быстрее, они более эффективны и ассоциированы с лучшими клиническими исходами [8,9].

Новые антиагреганты, ticagrelor и prasugrel, вызывая большее ингибирование реактивности тромбоцитов, продемонстрировали свое превосходство в снижении серьезных сердечно-сосудистых событий при ОКС в проведенных клинических исследованиях [8,9].

Антитромбоцитарная активность ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов

У ticagrelor и prasugrel различные механизмы связывания с рецепторами P2Y₁₂ и различные химические классы препаратов в рамках одной группы – ингибиторов P2Y₁₂, которые могут приводить к значительным различиям с точки зрения биологических и клинических исходов. Prasugrel – тиенопиридин третьего поколения, который необратимо ингибирует рецепторы P2Y₁₂ тромбоцитов, в то время как ticagrelor представляет собой циклопентил-триазолопиримидин и является обратимым антагонистом этих рецепторов [12,13].

Чаще новые ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов преимущественно тестировались в сопоставлении с клопидогрелом, результаты по фармакодинамическим сравнениям этих двух препаратов немногочисленны.

В некоторых исследованиях были получены данные о более выраженном подавлении P2Y₁₂ рецепторов на фоне ticagrelor по сравнению с prasugrel [14,15]. Так, в сетевом метаанализе 29 исследований [14] проведено сравнение препаратов по оценке реактивности тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). В моделях сравнения смешанного лечения ticagrelor и prasugrel сопоставлялись напрямую (в 7 публикациях было прямое фармакодинамическое сравнение), а также косвенно, используя клопидогрел в качестве средства сравнения с данными, представленными как среднее (22 публикации). Всего в метаанализ вошли данные 5395 пациентов. И ticagrelor, и prasugrel значительно эффективнее снижали реактивность тромбоцитов (по данным трех основных лабораторных тестов) по сравнению с клопидогрелом, при этом ticagrelor в дозе 90 мг 2 р/сут показал более низкие значения функции тромбоцитов по сравнению с prasugrel, назначаемым в дозе 10 мг/сут.

В другом метаанализе [15], в который были включены 14 исследований и 1822 пациента – 805 и 1017 в группе ticagrelor и prasugrel, соответственно, также было показано достижение более низкого уровня реактивности тромбоцитов на фоне применения ticagrelor (1,5% по сравнению с 9,8%, отношение рисков [OR] 0,27 95% доверительный интервал [ДИ] 0,14-0,50, p<0,001). Результаты этого анализа показали, что ticagrelor обеспечивал более выраженное подавление реактивности тромбоцитов, чем prasugrel. Однако, насколько эти данные о скорости подавления агрегации тромбоцитов могут быть преобразованы в практическую клиническую эффективность, можно судить только по сравнительным клиническим исследованиям.

В проспективном рандомизированном открытом двухфазном исследовании было проведено сравнение фармакодинамических эффектов prasugrel и ticagrelor при разных режимах применения нагрузочной и поддерживающей доз у пациентов с ИБС, до включения получавших двойную терапию аспирином и клопидогрелом [16]. Пациенты (n=110) были рандомизированы в группы с терапией prasugrel (60 мг, затем – по 10 мг 1 р/сут) или ticagrelor (180 мг, затем – по 90 мг 2 р/сут) в течение 1 нед. Фармакодинамическая оценка включала проведение трех тестов (оценка стимулированного вазодилататором фосфотеина; тест VerifyNow P2Y₁₂; световая трансмиссионная агрегометрия) на исходном этапе, через 30 мин, через 2, 24 ч и 1 нед. Также изучали различия при начале применения поддерживающих доз ticagrelor через 12 и через 24 ч после приема нагрузочных доз. У пациентов, получавших клопидогрел, переход на prasugrel или ticagrelor ассоциировался

с уменьшением реактивности тромбоцитов через 30 мин после приема нагрузочной дозы и ее поддержанием на низком уровне во всех временных точках до конца 1-й нед ($p < 0,001$ для всех тестов). По всем трем тестам реактивность тромбоцитов была сопоставимой в группах прасугрела и тикагрелора через 30 мин, 2 ч и 1 нед ($p > 0,05$ для всех временных точек), кроме результатов световой трансмиссионной агрегометрии через 30 мин (меньше в группе прасугрела; $p = 0,003$). Частота высокой реактивности тромбоцитов была значительно снижена и не различалась в обеих группах.

Таким образом, при прямом сравнении в исследовании фармакодинамики прасугрел и тикагрелор показали сопоставимые уровни ингибирования $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов, позволяя достичь более мощных фармакодинамических эффектов и меньшей частоты высокой реактивности тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом, их эффекты достигаются вскоре после приема нагрузочной дозы и сохраняются на фоне приема поддерживающих доз.

Влияние ингибиторов $P2Y_{12}$ рецепторов на клинические исходы при ОКС

Эффективное действие прасугрела и тикагрелора на агрегацию тромбоцитов находит свое отражение в преимуществах препаратов по влиянию на прогноз у пациентов с различными формами ОКС [8,9].

В тактике лечения пациентов с ОКС и подъемом сегмента ST прасугрел и тикагрелор имеют в настоящее время равнозначные позиции в рекомендациях [2,10]. Они являются предпочтительными по сравнению с клопидогрелом в связи с большей эффективностью и лучшими клиническими исходами. Каждый из препаратов имеет ограничения у отдельных групп пациентов: так, прасугрел не должен применяться у пациентов, перенесших внутричерепное кровоизлияние, транзиторную ишемическую атаку или инсульт, старше 75 лет и с низкой массой тела (< 60 кг) [29]. Тикагрелор противопоказан пациентам с внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе. Также он может привести к развитию одышки во время начала терапии, которая не ассоциирована с морфологическими и функциональными изменениями в легких [30].

Многоцентровое исследование PRAGUE-18 было первым рандомизированным прямым сравнением прасугрела и тикагрелора в отношении эффективности и безопасности у пациентов с ОКС с подъемом ST и первичным ЧКВ [17]. В исследование было включено 1230 пациентов в 14 центрах, наблюдение продолжалось 12 мес. Результаты не подтвердили гипотезу о том, что один из антитромбоцитарных препаратов был более эффективен или безопасен. Частота развития первичной комбинированной конечной точки эффек-

тивности (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт) в группах прасугрела и тикагрелора не различалась (ОР 1,167, 95%ДИ 0,742-1,835; $p = 0,503$). Также не было статистически значимых различий в частоте больших кровотечений, определенных как по критериям TIMI, так и по BARC. После выписки из стационара в течение года значительная часть пациентов была переведена на прием клопидогрела, в основном, по экономическим соображениям. В группе пациентов, принимавших тикагрелор, таких переходов было статистически значимо больше, чем при приеме прасугрела (44,4% и 34,1%, соответственно, $p = 0,003$). Среди пациентов, перешедших на прием клопидогрела, отмечено снижение риска ишемических и геморрагических событий. Исследование было завершено досрочно.

В крупном регистре в Великобритании, включавшем пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, сравнивалось влияние прасугрела, тикагрелора и клопидогрела на 30-дневную и годовую летальность. Всего в регистре участвовало 89067 пациентов, которым было проведено первичное ЧКВ. Назначение прасугрела было связано со статистически значимо более низкой летальностью по сравнению с клопидогрелом через 30 дней (ОР 0,87; 95%ДИ 0,78-0,97; $p = 0,014$) и через 12 мес (ОР 0,89; 95%ДИ 0,82-0,97; $p = 0,011$). На фоне терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом различий выявлено не было (ОР 1,07; 95%ДИ 0,95-1,21; $p = 0,237$ через 30 дней и ОР 1,058, 95%ДИ 0,96 -1,16, $p = 0,247$ через 12 мес). При сопоставлении тикагрелора и прасугрела в данном регистре реальной клинической практики у пациентов, получавших тикагрелор, летальность оказалась выше как через 30 дней (ОР 1,22, 95%ДИ 1,03-1,44; $p = 0,020$), так и через 12 мес (ОР 1,19 95%ДИ 1,04-1,35; $p = 0,01$) [18].

В другом крупном одноцентровом исследовании в условиях реальной клинической практики проведено сравнение эффективности и безопасности клопидогрела, тикагрелора и прасугрела у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и первичным ЧКВ [19]. Всего были проанализированы данные 3703 больных (44,5% получали клопидогрел, 33,6% – прасугрел и 21,9% – тикагрелор в составе антитромботической терапии). Прасугрел ассоциировался с более низким риском скорректированной смертности через 30 дней (ОР 0,53, 95%ДИ 0,34-0,85; $p < 0,05$), 12 мес (ОР 0,55, 95%ДИ 0,38-0,78; $p < 0,05$) и инфаркта миокарда в течение 12 мес (ОР 0,63, 95%ДИ 0,42-0,94; $p < 0,05$) по сравнению с клопидогрелом. В сравнении с тикагрелором прасугрел также продемонстрировал более низкую скорректированную 30-дневную смертность (ОР 0,51, 95%ДИ 0,29-0,91; $p < 0,05$). В свою очередь при терапии тикагрелором

получен более низкий риск развития инфаркта миокарда через 30 дней (ОР 0,40, 95%ДИ 0,17-0,94) и 12 мес (ОР 0,54, 95%ДИ 0,32-0,93; $p < 0,05$) по сравнению с клопидогрелом. Риски кровотечений статистически значимо не различались среди ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов.

Результаты наиболее обсуждаемого прямого сравнения двух новых ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов были опубликованы в 2019 г. В открытом многоцентровом рандомизированном исследовании ISAR-REACT 5 [20] проведено сопоставление эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора при раннем инвазивном подходе к лечению ОКС. В исследование не включались пациенты с активным кровотечением, принимавшие антикоагулянты, с инсультом и транзиторной ишемической атакой в анамнезе, необходимостью гемодиализа, нарушениями функции печени, высоким риском брадикардии. Всего участвовало 4018 пациентов с ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST. Комбинированной первичной конечной точкой была сумма случаев смерти, инфаркта миокарда и инсульта. У пациентов, принимавших тикагрелор, частота наступления конечной точки составила 9,3% в сравнении с группой прасугрела, где ее частота составила 6,9%. Разница оказалась статистически значимой (ОР 1,36, 95%ДИ 1,09-1,70; $p = 0,006$). Частота событий первичной конечной точки эффективности в группе прасугрела оказалось меньше на 36%, при этом существенной разницы по риску кровотечений по критериям BARC между группами не было (в группе тикагрелора – 5,4% случаев, в группе прасугрела – 4,8% случаев; ОР 1,12, 95%ДИ 0,83-1,51; $p = 0,46$). Исследование имело открытый дизайн и большое количество телефонных контактов для сбора данных, но, вместе с тем, независимость и достаточный объем выборки оказались важными преимуществами в оценке результатов.

Исследование ISAR-REACT 5 продемонстрировало преимущество прасугрела перед тикагрелором по эффективности при планируемом первичном ЧКВ у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и при раннем инвазивном лечении ОКС без подъема сегмента ST.

Применение ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов в различных клинических ситуациях

Учитывая актуальность выбора препарата при двойной антиагрегантной терапии, экспертами предлагаются различные алгоритмы применения ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов при разных вариантах ОКС.

Так, у пациентов без инсульта/транзиторной ишемической атаки в анамнезе при ОКС с подъемом ST и у пациентов с ОКС без подъема ST при стратегии ЧКВ можно рассматривать прасугрел как предпочтительный, тогда как при наличии перенесенных инсульта/транзиторной ишемической атаки и консервативной тактике

у пациентов с ОКС без подъема ST показано назначение тикагрелора [21].

Что касается такой важной группы, как пациенты с сахарным диабетом, в настоящее время нет данных о предпочтительном назначении какого-либо из ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов.

В мета-анализе, сравнившем постинтервенционные исходы и кровотечения у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа, получавших тикагрелор или прасугрел, представлены данные 2004 пациентов [22]. Учитывалось большое количество клинических исходов: смерть, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые события, сопровождавшиеся летальными исходами, инфарктом миокарда и реваскуляризацией, инсульты, большие и малые кровотечения по TIMI и BARC. В окончательный анализ вошло 13 клинических исследований, 996 пациентов получали тикагрелор, 1008 – прасугрел.

По показателям смертности (ОР 1,00, 95%ДИ 0,57-1,76; $p = 0,99$), частоты развития инфаркта миокарда (ОР 0,86, 95%ДИ 0,42-1,75; $p = 0,67$), сердечно-сосудистых событий (ОР 0,73, 95%ДИ 0,42-1,27; $p = 0,27$) и инсульта (ОР 0,72, 95%ДИ 0,20-2,59; $p = 0,61$) различия между тикагрелором и прасугрелом были статистически незначимыми. Этот анализ при прямом сравнении тикагрелора с прасугрелом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа не показал также никаких статистически значимых различий по всем видам кровотечений. Таким образом, оба ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов могут использоваться у больных с сахарным диабетом 2 типа и при ЧКВ вследствие ОКС, т.к. имеют сопоставимый профиль безопасности и не различаются по неблагоприятным клиническим исходам.

Европейские рекомендации 2020 г. по ведению пациентов с ОКС без подъема ST в основных изменениях по сравнению с предыдущими руководствами указывают на возможность предпочтительного назначения прасугрела у этой категории пациентов, подвергнутых ЧКВ [11]. Назначение клопидогрела возможно только в случае недоступности прасугрела и тикагрелора. Европейские эксперты отдают возможное предпочтение прасугрелу, учитывая данные прямого сравнения с тикагрелором [20].

Возможное преимущество прасугрела в сравнении с тикагрелором или клопидогрелом может быть связано с улучшением эндотелиальной функции [23]. В рандомизированном параллельном слепом исследовании было изучено влияние клопидогрела, прасугрела или тикагрелора на функцию эндотелия и показатели воспаления у пациентов, перенесших стентирование по поводу ОКС. Первичной конечной точкой данного исследования было изменение поток-опосредованной вазодилатации через день, неделю и месяц после

ЧКВ у пациентов, рандомизированных в группы лечения прасугрелом, тикагрелором и клопидогрелом. Также в задачи исследования входило изучение влияния трех исследуемых препаратов на параметры функции эндотелия после нагрузочной дозы трех исследуемых препаратов и изменений в низкочастотной вазоконстрикции как маркера активации тромбоцитов и окислительного стресса в трех группах. Кроме того, оценивалась безопасность и переносимость клопидогрела, прасугрела и тикагрелора. Всего было включено 90 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. До проведения ЧКВ показатели вазодилатации не отличались между группами ($p=0,73$). Стентирование снижало эндотелиальную вазодилатацию в группах клопидогрела и тикагрелора (в обеих $p<0,01$), но не в группе прасугрела. При дальнейшем наблюдении прасугрел превосходил клопидогрел (ОР 2,13, 95%ДИ 0,68-3,58; $p=0,0047$) и тикагрелор (ОР 1,57, 95%ДИ 0,31-2,83; $p=0,0155$) по показателю эндотелиальной вазодилатации, а тикагрелор незначимо превосходил клопидогрел (ОР 0,55, 95%ДИ 0,73-1,82; $p=0,39$). В группе прасугрела по сравнению с группами клопидогрела и тикагрелора были ниже уровни интерлейкина-6 ($p=0,02$ и $p=0,01$, соответственно) и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ($p=0,002$ и $p=0,035$). Авторы исследования приходят к выводу, что после ЧКВ и во время последующего наблюдения прасугрел предотвращал эндотелиальную дисфункцию, связанную со стентированием, и оказался более сильным ингибитором агрегации тромбоцитов.

Вопрос об оптимальном времени назначения антитромбоцитарных препаратов при ОКС до недавнего времени оставался дискуссионным.

Раннее лечение определяет стратегию, в соответствии с которой препараты, обычно ингибиторы рецепторов P2Y₁₂, назначаются перед коронароангиографией, и если анатомия коронарных артерий неизвестна.

В рандомизированном исследовании ACCOAST [24] было изучено влияние раннего назначения прасугрела на прогноз пациентов с ОКС без подъема сегмента ST при ЧКВ. 4033 пациента были случайным образом распределены в группу раннего назначения прасугрела с нагрузочной дозой 30 мг или плацебо (контрольная группа) перед ангиографией, проводимой в течение 48 ч после рандомизации. При наличии в дальнейшем показаний к ЧКВ перед стентированием назначали дополнительно 30 мг прасугрела в группе раннего назначения и 60 мг – в контрольной группе.

Частота первичной конечной точки эффективности, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт, экстренную реваскуляризацию или необходимость в спасительной терапии ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, в

течение 7-ми дней не показала различий между двумя группами (ОР 1,02; 95%ДИ 0,84-1,25; $p=0,81$). При этом частота развития конечной точки безопасности (большие кровотечения по TIMI, связанные или нет с коронарным шунтированием) до 7 дней статистически значимо была выше в группе раннего назначения (ОР 1,90; 95%ДИ 1,19-3,02; $p=0,006$). Эти же тенденции наблюдались и на 30 день исследования.

В крупнейшем регистре по раннему назначению ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов у пациентов с ОКС без подъема ST было показано, что такая стратегия не связана со снижением частоты ишемических исходов, но сопровождается значительным повышением риска кровотечения [25].

В этом когортном исследовании использовались проспективные данные шведского регистра SCAAR [24] с участием 64857 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, перенесших ЧКВ с 2010 по 2018 гг. Пациенты были проанализированы в зависимости от того, получали ли они ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов заранее. Первичной конечной точкой была смерть от всех причин в течение 30 дней, вторичными конечными точками были смертность в течение года, тромбоз стента в течение 30 дней и внутригоспитальное кровотечение.

В общей сложности 59894 пациента (92,4%) получали предварительное лечение ингибитором P2Y₁₂, в том числе – 27867 (43,7%) клопидогрел, 34785 (54,5%) – тикагрелор и 1148 (1,8%) – прасугрел. Раннее назначение не было связано с лучшей выживаемостью в течение 30 дней (ОР 1,17; 95%ДИ 0,66-2,11; $p=0,58$) и 1 года (ОР 1,34; 95%ДИ 0,77-2,34; $p=0,30$) и снижением частоты тромбоза стента (ОР 0,81; 95%ДИ 0,42-1,55; $p=0,52$). Но раннее назначение антитромбоцитарных препаратов было связано с повышенным риском внутрибольничного кровотечения (ОР 1,49; 95%ДИ 1,06-2,12; $p=0,02$).

Также и в упомянутом ранее исследовании ISAR-REACT 5 [20] было показано, что стратегия назначения прасугрела после определения коронарной анатомии у пациентов с ОКС без подъема ST превосходила по эффективности стратегию, применявшуюся при назначении тикагрелора, который рутинно назначался предварительно. Никаких преимуществ от предварительного назначения тикагрелора в этом исследовании выявлено не было. Стратегия раннего назначения ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов может нести особые риски для некоторых категорий пациентов с другими заболеваниями (расслоение аорты, неуправляемые кровотечения и др.) Повышение риска кровотечений при раннем назначении ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов может приводить к вынужденной задержке коронарного шунтирования, если таковое необходимо.

Таким образом, при отсутствии убедительных доказательств преимуществ назначения ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов на догоспитальном этапе и известном быстром антиагрегантном действии новых мощных антитромбоцитарных препаратов, согласно Европейским рекомендациям 2020 г. по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [11] назначение нагрузочной дозы ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов показано непосредственно перед ЧКВ. В показаниях к прасугрелу присутствует возможность его назначения только при известной анатомии коронарных артерий. После появления в рекомендациях тезиса о том, что назначение ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов при ОКС без подъема сегмента ST не рекомендовано до проведения коронароангиографии и определения показаний к ЧКВ, значительно большему числу пациентов может назначаться прасугрел.

Современные рекомендации все больше расширяют границы применения прасугрела и тикагрелора в связи с их несомненной эффективностью. Так, в рекомендациях по хронической ИБС (2019 г. [26]) и по ОКС без подъема сегмента ST (2020 г. [11]) определена возможность их назначения в составе двойной анти-тромботической терапии (с прямыми пероральными антикоагулянтами [ПОАК] и тикагрелором или прасугрелом) как альтернатива тройной анти-тромботической терапии (с ПОАК, ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом) у пациентов с умеренным или высоким риском развития тромбоза стента, независимо от используемого типа стента. В целом данных клинических исследований относительно совместного применения мощных антиагрегантов с антикоагулянтами недостаточно [27,28].

Тромбоз стента и высокий риск его развития – это та клиническая ситуация, когда препаратами выбора

являются прасугрел и тикагрелор. При этом в исследовании TRITON-TIMI 38 риск тромбоза стента (определенного+вероятного) при применении прасугрела снижался более чем на 50% по сравнению с клопидогрелом [8], в исследовании PLATO определенный тромбоз стента снижался на фоне терапии тикагрелором на 33% [9]. И, наконец, в исследовании ISAR-REACT 5 прасугрел имел в сравнении с тикагрелором преимущества в снижении риска тромбоза стента, наблюдавшегося, соответственно, с частотой 0,6% и 1,1% случаев [20].

Заключение

Клинические ситуации применения анти-тромбоцитарной терапии у пациентов с коронарными вмешательствами разнообразны и требуют учета значительного количества факторов при выборе оптимального препарата. Накопленный в последние годы опыт применения и данные рандомизированных клинических исследований определяют место каждого из ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов в терапии различных групп пациентов. По многим позициям прасугрел и тикагрелор имеют равнозначные показания, но в настоящее время по профилю эффективности и безопасности определенно можно говорить о предпочтительном выборе прасугрела у пациентов с ОКС и ЧКВ.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Сервье, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Servier, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

1. Franchi F, Angiolillo D.J. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(1):30-47. DOI:10.1038/nrcardio.2014.156.
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: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehx419.
3. Patrono C., Andreotti F., Arnesen H., et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011; 32(23):2922-32. DOI:10.1093/eurheartj/ehr373.
4. Garton M. COMMIT/CCS-2 studies. *Lancet.* 2006;368(9536):642. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69235-0.
5. Sabatine M., Cannon C., Gibson C., et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1179-89. DOI:10.1056/NEJMoa050522.
6. Mehta S., Tanguay J., Eikelboom J., et al. Double-dose Versus Standard-Dose Clopidogrel and High-Dose Versus Low-Dose Aspirin in Individuals Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes (CURRENT-OASIS 7): A Randomised Factorial Trial. *Lancet.* 2010;376(9748):1233-43. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61088-4.
7. Yusuf S., Zhao F., Mehta S., et al. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients With Acute Coronary Syndromes Without ST-segment Elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502. DOI:10.1056/NEJMoa010746.
8. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-15. DOI:10.1056/NEJMoa0706482.
9. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57. DOI:10.1056/NEJMoa0904327.
10. 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.
11. 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;00:1-79. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.
12. Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K., et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the anti-platelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation.* 2009;120:2577-85. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912550.
13. Farid N., McIntosh M., Garofolo F., et al. Determination of the Active and Inactive Metabolites of Prasugrel in Human Plasma by Liquid chromatography/tandem Mass Spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2007;21:169-79. DOI:10.1002/rcm.2813.
14. Lhermusier T., Lipinski M.J., Tantry U.S., et al. Meta-analysis of direct and indirect comparison of ticagrelor and prasugrel effects on platelet reactivity. *Am J Cardiol.* 2015;115:716-23. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.12.029.

15. Lemesle G., Schurtz G., Bauters C., et al. High on-treatment platelet reactivity with ticagrelor versus prasugrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2015;13:931-42. DOI:10.1111/jth.12907.
16. Rollini F., Franchi F., Cho J.R., et al. A head-to-head pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. ticagrelor after switching from clopidogrel in patients with coronary artery disease: results of a prospective randomized study. *Eur Heart J.* 2016;37(35):2722-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehv744.
17. Motovska Z., Hlinomaz O., Kala P., et al. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(4):371-81. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.008.
18. Olier I., Sirker A., Hildick-Smith D.J.R., et al. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2018;104:1683-90. DOI:10.1136/heartjnl-2017-312366.
19. Krishnamurthy A., Keeble C., Anderson M., et al. Real-world comparison of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Open Heart.* 2019;6(1):e000951. DOI:10.1136/openhrt-2018-000951.
20. Schüpke S., Neumann F.J., Menichelli M., et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2019;381:1524-34. DOI:10.1056/NEJMoa1908973.
21. Jneid H. Ticagrelor or Prasugrel in Acute Coronary Syndromes — The Winner Takes It All? *N Engl J Med.* 2019;381(16):1582-85. DOI:10.1056/NEJMe1911207.
22. Yang H., Tang B., Xu C., et al. Ticagrelor Versus Prasugrel for the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Following Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2019;10(1):81-93. DOI:10.1007/s13300-018-0537-7.
23. Schnorbus B., Daiber A., Jurk K., et al. Effects of clopidogrel vs. prasugrel vs. ticagrelor on endothelial function, inflammatory parameters, and platelet function in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary artery stenting: a randomized, blinded, parallel study. *Eur Heart J.* 2020;41(33):3144-52. DOI:10.1093/eurheartj/ehz917.
24. Montalescot G., Bolognese L., Dudek D., et al. ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2013;369:999-1010. DOI:10.1056/NEJMoa1308073.
25. Dworeck C., Redfors B., Angeras O., et al. Association of pretreatment with P2Y12 receptor antagonists preceding percutaneous coronary intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with outcomes. *JAMA Network Open.* 2020;3(10):e2018735. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.18735.
26. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41:407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
27. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or pci in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380:1509-24. DOI:10.1056/NEJMoa1817083.
28. Lip G.Y.H., Collet J.P., Haude M., ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace.* 2019; 21:192-3. DOI:10.1093/europace/euy174.
29. Instructions for medical use of Effient®. Registration certificate LP-000675 dated 09/28/11 (reissued on 07/05/2017). [cited 20.10.2020]. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Эффиент&m=tn> (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению препарата Эффиент®. Регистрационное удостоверение ЛП-000675 от 28.09.11 (переоформлено 05.07.2017). Цитировано 20.10.2020]. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Эффиент&m=tn>.
30. Instructions for the medical use of Brilinta®. Registration certificate LP-001059 dated 10/27/11 (reissued 1/15/16) [cited 10/20/2020]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9c3ab484-23e5-4798-a2d7-34fec803d969&t= (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению препарата Брилинта®. Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 27.10.11 (переоформлено 15.01.16) [цитировано 20.10.2020]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9c3ab484-23e5-4798-a2d7-34fec803d969&t=].

About the Author:

Tatiana M. Uskach – MD PhD, Leading Researcher, National Medical Research Center of Cardiology; Professor, Chair of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Andrey S. Tereshchenko – PhD, Researcher, National Medical Research Center of Cardiology

Сведения об Авторе:

Ускач Татьяна Марковна – д.м.н., в.н.с., НМИЦ кардиологии; профессор, кафедра кардиологии, РМАНПО
Терещенко Андрей Сергеевич – к.м.н., н.с., НМИЦ кардиологии

Актуальные вопросы управления рисками ишемических и геморрагических событий на фоне антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом

Руфана Мамед Кызы Велиева^{1*}, Тамара Борзалиевна Печерина¹,
Антон Сергеевич Воробьев², Василий Васильевич Кашталап¹, Дарья Юрьевна Седых¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
Россия, 650002, Кемерово, Сосновы б-р, 6

² Сургутский государственный университет
Россия, 628403, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Сургут, просп. Ленина, 1

В обзорной статье на основании результатов клинических исследований и актуальных руководств позиционируется, что оптимальная продолжительность двойной антитромбоцитарной (ДАТ) или тройной антитромботической терапии (ТАТТ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) остается предметом научных дискуссий. Постулируется первостепенная необходимость адекватной оценки баланса ишемического и геморрагического рисков. Основой надлежащей клинической рискометрии являются валидизированные шкалы риска у пациентов с ОКС. Однако в актуальных клинических рекомендациях не предложена универсальная шкала для оценки комплекса рисков ишемических событий и кровотечений у всех пациентов с ОКС. Одна из вероятных причин – отсутствие международных клинических исследований, посвященных этому вопросу. Декларируется перспективность разработки и внедрения локальных шкал оценки рисков. Применение таких шкал позволит оптимизировать оценку как рисков ишемических, так и геморрагических событий у пациентов после ОКС, что необходимо для определения оптимальной по содержанию и продолжительности ДАТ или ТАТТ. До разработки такой шкалы у всех категорий пациентов с ОКС представляется использование помимо рутинных шкал оценки риска (GRACE, CRUSADE), «новых» систем клинической рискометрии: PRECISE DAPT и DAPT. Шкала PRECISE DAPT может применяться у всех пациентов с ОКС на стационарном этапе лечения с целью выявления исходного риска внебольничных геморрагических событий в течение первых 12 мес и для определения показаний для сокращения времени приема ДАТ. Шкала DAPT должна применяться по истечении 12 мес приема ДАТ у пациентов после ОКС без перенесенных ишемических событий с целью определения показаний для ее пролонгирования.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антитромбоцитарная терапия, геморрагические и ишемические события, рискометрия.

Для цитирования: Велиева Р.М., Печерина Т.Б., Воробьев А.С., Кашталап В.В., Седых Д.Ю. Актуальные вопросы управления рисками ишемических и геморрагических событий на фоне антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):1024-1030. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-10.

Actual Issues of Ischemic and Hemorrhagic Events Risk Management During Antithrombotic Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome

Rufana M. Velieva^{1*}, Tamara B. Pecherina¹, Anton S. Vorobiev², Vasily V. Kashtalap¹, Daria Yu. Sedykh¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Sosnoviy bulv. 6, Kemerovo, 650002 Russia

² Surgut State University

Lenina pr. 1, Surgut, 628403 Russia

Today, optimal duration of double antiplatelet (DAPT) and triple antithrombotic therapy (TATT) in patients with acute coronary syndrome (ACS) remains the subject of scientific and practical discussion on possibilities of ischemic and hemorrhagic risks assessment. Good clinical risk metrics is based on validated risk scales. However, actual clinical guidelines do not provide a universal and generally accepted scale for assessing the balance of risks of ischemic events and bleeding. Is very necessary to determine the optimal content and DAPT or TATT duration is the existence of validated risk assessment scales would allow to optimize the accuracy of risk assessment of ischemic and hemorrhagic events in patients after ACS. One of the probable reasons is absence of validation of existing scales for each specific population of patients with ACS. In this regard, the use of «new» risk assessment systems: PRECISE DAPT and DAPT, in addition to the routine risk assessment scales (GRACE, CRUSADE), could become optimal in all ACS patient categories. In order to identify the initial risk of community-acquired hemorrhagic events during the first 12 months all patients with ACS at the inpatient stage of treatment is used the PRECISE DAPT score. In order to determine the need for prolongation of the standard DAPT. It should be used after 12 months of receiving DAPT in survivors of ACS patients without ischemic events, must be used the DAPT score.

Keywords: acute coronary syndrome, antiplatelet therapy, hemorrhagic and ischemic events, risk assessment.

For citation: Velieva R.M., Pecherina T.B., Vorobiev A.S., Kashtalap V.V., Sedykh D.Y. Actual Issues of Ischemic and Hemorrhagic Events Risk Management During Antithrombotic Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):1024-1030. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-10.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): velieva.rufana@mail.ru

Received/Поступила: 03.02.2020

Accepted/Принята в печать: 08.06.2020

Введение

Острые и хронические коронарные синдромы занимают лидирующие позиции среди причин смертности населения в России и в мире. Результаты крупных клинико-эпидемиологических исследований свидетельствуют о крайне высоких рисках развития как ранних, так и поздних ишемических событий среди пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) [1]. Известно, что эффективная вторичная профилактика клинических событий у пациентов, перенесших острое сердечно-сосудистое событие, имеет определяющее значение в оптимизации течения и прогноза ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Существующие превентивные стратегии основываются на активном применении инвазивных методов лечения в ранние сроки ОКС, проведении высокоинтенсивной гиполипидемической терапии, двойной антиагрегантной терапии (ДАТ), профилактике постинфарктного ремоделирования миокарда [3].

К настоящему времени пройден длительный путь по разработке и внедрению эффективных средств антиагрегантной терапии (АТТ) у пациентов, перенесших ОКС: от монотерапии препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) до ставшей уже стандартной ДАТ или даже тройной антиагрегантной терапии в особых группах больных (фибрилляция предсердий, ФП) [4]. АСК в качестве медикаментозного препарата для профилактики атеротромбоза была предложена не так давно, в конце 80-х годов XX столетия, а ее клиническая эффективность впервые была доказана в исследовании Physicians Health Study [5]. В 2002 г. были представлены результаты метаанализа 287 рандомизированных исследований (135 тыс. пациентов), в котором было показано, что при назначении АСК риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с подтвержденным коронарным атеросклерозом снижался на 25%. Дальнейшие клинические исследования показали нецелесообразность использования АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф из-за преобладающего риска геморрагических осложнений [5].

Двойная антиагрегантная терапия

Недостаточная эффективность использования монотерапии АСК у пациентов с ИБС и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (например, при ОКС или после выполнения чрескожных коронарных вмешательств [ЧКВ]) потребовала поиска новых подходов к АТТ. Далее наступила эра ДАТ, которая представляет собой применение комбинации АСК с другим антиагрегантным препаратом тиагрипидинового ряда. К тиагрипидин-селективным ингибиторам аденозиндифосфат-индуцируемой агрегации тромбоцитов относятся необратимые (клопи-

догрел, прасугрел), и обратимые антагонисты (тикагрелор и кангрелор). Первым препаратом из этой группы был тиклопидин, однако ввиду ряда фармакологических ограничений данный препарат не получил широкого применения в лечении пациентов с ОКС. Клопидогрел – наиболее изученный антиагрегантный препарат группы тиагрипидинов, профиль эффективности и безопасности которого последовательно изучен в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ): CURE, CREDO, CLARITY, COMMIT, CHARISMA. Этот препарат получил широкое распространение с середины 90-х годов, после публикации результатов исследования CAPRIE. Однако ключевым для широкого распространения использования этого препарата в составе ДАТ явились результаты исследования CURE, в котором проводилось сравнение эффективности ДАТ (АСК+клопидогрел) и монотерапии АСК у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST (ОКСбпST). Было показано, что в группе пациентов с приемом ДАТ отмечалось значимое снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на 20% [6].

В другом исследовании – CHARISMA – приняли участие 15603 пациентов в возрасте от 45 лет и старше, около 20% включенных относились к группе с высоким риском развития ИБС, инсульта и смерти от ССЗ, а более 3/4 участников исследования имели установленное ССЗ (50% – ИБС, 35% – цереброваскулярную болезнь, 23% – симптомный периферический атеросклероз). В данном исследовании изучались преимущества дополнительного назначения клопидогрела (75 мг/сут) больным, получавшим АСК (75-150 мг/сут), в отношении снижения риска развития вышеуказанных состояний (7802 пациентов получали ДАТ, 7801 пациентов – плацебо и АСК). Результаты показали, что назначение клопидогрела в дополнение к терапии АСК не привело к значимому снижению комбинированного риска ИБС, инсульта и смерти от ССЗ (6,8% в группе ДАТ и 7,3% в группе монотерапии АСК, $p=0,22$, средний период наблюдения 28 мес), а частота вторичных конечных точек эффективности (включавшей комбинацию всех атеротромботических событий и реваскуляризаций) составила 16,7% в группе клопидогрела и 17,9% в группе монотерапии АСК. Анализ подгрупп показал 20% относительный рост частоты достижения первичных конечных точек у бессимптомных больных, рандомизированных к приему ДАТ (6,6% к 5,5% в группе монотерапии АСК; $p=0,20$), повышение риска смерти от всех причин (5,4% против 3,8% в группе монотерапии АСК; $p=0,04$), смерти от ССЗ (3,9% к 2,2% в группе монотерапии АСК соответственно; $p=0,01$). В то время как в группе симптомных больных отмечалось снижение частоты первичных конечных точек на

фоне приема клопидогрела (6,9% к 7,9% в группе монотерапии АСК; $p=0,046$), без существенного влияния на смертность от ССЗ. Частота развития кровотечений (умеренных и тяжелых по GUSTO) была значительно выше в группе пациентов, получавших ДАТ, по сравнению с группой, получавшей только АСК. Анализ подгрупп показал статистически значимое возрастание частоты умеренных кровотечений на фоне приема ДАТ только в группе симптомных больных (2,1% к 1,3% монотерапии АСК соответственно; $p<0,001$) [7]. Тем не менее, несмотря на очевидные позитивные эффекты в отношении улучшения исходов пациентов с ОКС, некоторые аспекты фармакодинамики клопидогрела, а также наличие феномена лекарственной резистентности на фоне различий в генотипе CYP2C19, потребовали поиска других, более эффективных антитромботических препаратов, а также усовершенствования стратегий антитромботической профилактики.

На сегодняшний день, помимо клопидогрела, хорошо изучен и активно применяется у больных ОКС в России в составе ДАТ тикагрелор. Преимущества его над клопидогрелом в отношении антитромбоцитарной эффективности были показаны в РКИ PLATO у пациентов с ОКС [9]. Все включенные в исследование PLATO пациенты (18624) с различными формами ОКС принимали АСК, далее они были рандомизированы в группы приема клопидогрела или тикагрелора на срок до 12 мес [8]. Было показано преимущество тикагрелора над клопидогрелом как в отношении снижения частоты развития комбинированной «первичной конечной точки» (инфаркт миокарда [ИМ], инсульта, смерти от всех причин; 9,8% в группе тикагрелора против 11,7% в группе клопидогрела), так и в отношении абсолютного снижения частоты развития сердечно-сосудистой смерти и повторного ИМ независимо от стратегии ведения у пациентов с ОКСбпST. По результатам этого РКИ значимых различий в частоте крупных кровотечений по классификации PLATO в обеих группах (11,2% в группе тикагрелора против 11,6% в группе клопидогрела, $p=0,43$) установлено не было. Однако в группе тикагрелора отмечался значимый прирост частоты серьезных кровотечений, неассоциированных с коронарным шунтированием, (4,5% в группе тикагрелора против 3,8% в группе клопидогрела, $p=0,03$).

Еще одним антиагрегантным препаратом, применяемым в составе ДАТ, является прасугрел. Его эффективность и безопасность изучалась в ряде крупных клинических исследований: TRITON-TIMI 38, TRILOGY ACS, ACCOAST, TL-PAS. Однако наиболее позитивным для препарата было исследование TRITON-TIMI 38 [9]. В данном исследовании пациенты с ОКС, ранее не получавшие ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоци-

тов, были рандомизированы к приему прасугрела или клопидогрела в дополнение к АСК. В ходе исследования было показано преимущество прасугрела в отношении уменьшения частоты комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых событий, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт; 9,3% в группе прасугрела против 11,2% в группе клопидогрела). В аспекте геморрагических осложнений прием прасугрела сопровождался значимым увеличением крупных кровотечений как ассоциированных, так и неассоциированных с коронарным шунтированием, а также увеличением жизнеугрожающих (1,4% в группе прасугрела против 0,9% в группе клопидогрела) и фатальных (0,4% в группе прасугрела против 0,1% в группе клопидогрела) геморрагических событий.

Еще одним представителем нетиенопиридиновых блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов является кангрелор (не зарегистрирован в России). Наличие внутривенной короткодействующей формы введения и обратимость действия позволило эффективно использовать этот препарат при хирургической реваскуляризации миокарда. Клинические эффекты кангрелора оценивались в трех крупных РКИ (CHAMPION-PCI, CHAMPION-PLATFORM и CHAMPION-PHOENIX). В действующих рекомендациях указывается, что кангрелор может применяться у пациентов, не получавших ранее ингибиторы P2Y₁₂ при ЧКВ или в случае наличия у пациентов дефектов абсорбции пероральных препаратов [10].

Таким образом, препаратами первой линии в составе ДАТ в России являются тикагрелор или прасугрел в различных клинических ситуациях, в случае невозможности назначения которых предпочтение отдается клопидогрелу.

Антитромботическая терапия

Действительно сложным вопросом для практикующего врача является назначение АТТ у пациентов с ИБС и ФП. Частота коморбидности ИБС и ФП по данным различных источников составляет от 17,0% до 46,5% [11]. Известно, что до 10,0% пациентов с ФП подвергаются ЧКВ. Это, в свою очередь, требует назначения агрессивных схем АТТ (одновременное назначение пероральных антикоагулянтов и дезагрегантов), что сопровождается повышением риска геморрагических событий. При этом реализованный риск развития кровотечений у этих пациентов означает ухудшение как раннего, так и отдаленного прогноза. Так, в исследованиях REPLACE-2, ACUITY, HORIZONS-AMI было показано двукратное повышение риска смерти у пациентов с ОКС, перенесших любое геморрагическое событие в течение месяца после ЧКВ. Именно вследствие этого во всех современных рекомендациях по

ведению пациентов с ОКС с назначением ДАТ определена стратегия максимального избегания риска кровотечений [12]. Критическое повышение риска геморрагических событий при долговременном назначении агрессивных схем АТТ (сочетание ДАТ+пероральные антикоагулянты) у пациентов с ОКС и ФП было доказано в клиническом исследовании WOEST [14]. Так, по данным этого исследования было отмечено более чем двукратное увеличение частоты развития геморрагических осложнений в группе тройной АТТ в течение 12 мес (44,9% в группе тройной АТТ и 19,5% - в группе клопидогрел+варфарин), без значимых различий между группами в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений. В этой связи был сделан вывод, что прием клопидогрела без АСК в дополнение к варфарину у пациентов с ФП и ОКС сопровождался значимым снижением риска геморрагических событий, без увеличения частоты повторных ишемических событий после ЧКВ [13]. Таким образом, два дезагреганта в сочетании с пероральным антикоагулянтом (особенно – с варфарином) статистически значимо повышают риск развития кровотечений, и такой комбинации следует избегать у пациентов с высоким риском кровотечений.

Ранее было показано, что у пациентов с ФП препараты из группы пероральных антикоагулянтов прямого действия (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) в целом более эффективны по ряду позиций в отношении риска системных эмболий и статистически значимо более безопасны в отношении риска кровотечений по сравнению с варфарином. Эти данные, как считают эксперты, можно успешно транслировать и на АТТ у пациентов с ОКС и ФП. Подтверждением этому постулату послужили и результаты недавних РКИ PIONEER AF-PCI (для ривароксабана), REDUAL-PCI (для дабигатрана), а также AUGUSTUS (для апиксабана). Во всех трех исследованиях показано, что оптимальным в отношении баланса ишемического и геморрагического рисков у пациентов с ОКС и ФП, перенесших ЧКВ, является использование комбинации перорального антикоагулянта прямого действия с ингибитором P2Y₁₂ тромбоцитарных рецепторов [12, 14, 15].

В отношении существующих подходов к оценке риска ишемических событий у пациентов с ОКС следует отметить, что в настоящее время известны результаты около 35 международных РКИ, посвященных ДАТ, которые включали более 225 000 пациентов. На сегодняшний день под стандартной ДАТ при ОКС понимается продолжительность ее приема не менее 12 мес [12]. Однако оптимальная продолжительность ДАТ по-прежнему остается предметом научно-практических дискуссий, ввиду необходимости тщательной оценки баланса ишемического и геморрагического рисков у каждого пациента с ОКС. Европейские реко-

мендации обосновывают возможность сокращения сроков ДАТ у пациентов с ОКС и высоким риском кровотечений до 3-6 мес для максимального снижения риска кровотечений. В основе индивидуализированного выбора рациональных сроков ДАТ должна лежать комплексная и неоднократная оценка баланса рисков у каждого конкретного пациента с ОКС с использованием валидизированных шкал.

Оценка риска ближайших и отдаленных рисков ишемических событий и кровотечений

В настоящее время для оценки риска ближайших и отдаленных рисков ишемических событий у пациентов с ОКС используется ряд шкал: GRACE, GRACE 2.0, TIMI, PROCAM [16, 17], но они имеют ряд ограничений и недостатков. Так, по точности прогноза шкала TIMI уступает шкале GRACE, а шкала GRACE 2.0 (без класса Killip острой сердечной недостаточности и уровня креатинина) довольно часто занижает имеющийся риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС. Применение шкалы PROCAM в рутинной клинической практике затруднительно ввиду отсутствия ее валидации на российской популяции пациентов с ОКС и необходимости определения около 20 лабораторных показателей.

Тем не менее, установленный по любой шкале высокий риск ишемических событий подразумевает необходимость максимально раннего инвазивного ведения пациентов с ОКС, а также назначение агрессивной ДАТ в ранние сроки. Преимущества в этом случае имеют «новые» дезагреганты (тикагрелор и прасугрел) при назначении вместе с АСК на протяжении 12 мес после эпизода ОКС в случае отсутствия высокого риска кровотечений.

При этом, если у пациента с ОКС сохраняется в динамике наблюдения высокий риск развития ишемических событий, ему может потребоваться продление ДАТ свыше 12 мес, что подтверждено данными ряда крупных регистровых исследований, одним из которых является международный регистр APOLLO, объединивший популяцию более 150 тыс. пациентов. По данным этого регистра установлено, что до 40% повторных ИМ развиваются в период времени от 2 до 5 лет после первого эпизода ОКС [18]. Впервые польза продления ДАТ свыше 12 мес была показана в крупном многоцентровом исследовании DAPT [12, 19].

Всего в исследование было включено 25682 пациентов, которых была назначена ДАТ по поводу имплантации одобренных FDA голометаллических или стентов с лекарственным покрытием (в 50% случаев чрескожное коронарное вмешательство выполнялось по поводу ОКС). Группа пациентов (n=9961), комплаентных к приему ДАТ и не перенесших за истекший год неблагоприятных сердечно-сосудистых событий,

кровотечений (умеренных/больших по критериям GUSTO), были рандомизированы в соотношении 1:1 к приему АСК+тиенопиридина (65% – клопидогрел, 35% – прасугрел) или АСК+плацебо в течение следующих 18 мес [12].

Было определено, что продление ДАТ до 30 мес сопровождалось снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и cerebrovascularных событий на 53% (в группе продленной ДАТ их частота была 4,3%, в группе АСК+плацебо – 5,9%). Частота ИМ в группе продленной ДАТ составила 2,0%, в группе монотерапии АСК – 4,1%. Необходимо отметить, что частота ИМ, не связанного с тромбозом ранее имплантированного стента, составила в группе пролонгированной ДАТ 1,8%, а в группе монотерапии АСК – 2,9%. В обеих группах частота сердечно-сосудистых смертей и инсульта оказалась сопоставимой. При этом значимых различий между группами по частоте развития тяжелых кровотечений, оцененным по критериям GUSTO или летальных кровотечений, оцененных по критериям BARC, не выявлено.

Одним из практических результатов проведения исследования DAPT стала разработка одноименной шкалы, которая позволяет оценить целесообразность продления ДАТ свыше 12 мес у пациентов после ОКС и ЧКВ. Шкала DAPT включает оценку девяти факторов, с последующим присвоением соответствующего значения для каждого фактора от -2 до 2 баллов. Было отмечено, что в группе пациентов, набравших ≥ 2 баллов оказалась максимально выраженной польза от продления ДАТ более 12 мес без увеличения риска кровотечений, а у пациентов с ≤ 2 баллами значимо повышался риск больших кровотечений при продлении ДАТ до 30 мес (3,2% при ДАТ против 1,2% при монотерапии АСК) без значимого влияния на снижение частоты ишемических событий [12, 19]. В настоящее время шкала DAPT рекомендована с определенной спецификой к пролонгированию ДАТ свыше 12 мес у лиц с ОКС.

В большей степени укрепили позицию пролонгирования ДАТ свыше 12 мес результаты РКИ PEGASUS-TIMI-54 [23]. В этом исследовании пациенты с перенесенным ИМ от 1 до 3 лет до включения, имеющие один и более дополнительный фактор ишемического риска (возраст старше 65 лет наличие сахарного диабета, перенесенный ранее ИМ, многососудистое поражение коронарного русла, клиренс креатинина < 60 мл/мин), были рандомизированы в группы к приему: монотерапии АСК+плацебо; АСК+тикагрелор 90 мг 2 р/сут; АСК+тикагрелор 60 мг 2 р/сут в течение времени наблюдения в 16-47 мес (в среднем до 36 мес). Так, отмечено снижение частоты развития «первичной конечной точки» (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта) в обеих группах тикагрелора, без значимых

различий в частоте развития фатальных или внутричерепных кровотечений среди трех исследуемых групп больных [13, 21]. Оптимальной дозировкой тикагрелора в составе пролонгированной признана 60 мг 2 р/сут (именно эта позиция вошла в актуальные Европейские клинические руководства по ДАТ 2017 г.) [12]. Тем не менее, даже такой подход значительно увеличивает риск геморрагических событий. Более того, как отмечалось ранее, состоявшееся «большое» кровотечение также значительно ухудшает прогноз пациента после ОКС и требует отмены ААТ. В этой ситуации необходимость эффективной оценки баланса ишемического и геморрагического рисков также демонстрирует свою востребованность.

Известными шкалами оценки риска кровотечений в настоящее время являются: широко используемая HAS-BLED у пациентов с ФП (в том числе при ОКС); CRUSADE у пациентов с ОКСбпСТ; а также ACTION и REACH, которые наиболее часто применяются у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST.

Шкала CRUSADE была разработана для пациентов с ОКСбпСТ, направленных для проведения коронарографии. К факторам риска развития кровотечения по шкале CRUSADE относятся: уровень гематокрита $< 36\%$, снижение клиренса креатинина, увеличение частоты сердечных сокращений, уровень систолического артериального давления < 110 и > 180 мм рт.ст., признаки застойной сердечной недостаточности, указания на предшествующие заболевания сосудов, наличие сахарного диабета. У пациентов, набравших более 40 баллов по данной шкале, риск развития жизнеугрожающих госпитальных геморрагических событий очень высокий [21].

Другим важным инструментом для стратификации риска геморрагических осложнений у пациентов с ИМ (как с подъемом, так и без подъема ST) является шкала ACTION [21], разработанная на основе одноименного регистра, включившего 90273 пациентов. В группу высокого риска кровотечений по данной шкале относятся пациенты, набравшие > 40 баллов в конечном счете.

Что касается шкалы REACH, то она применима только у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST для оценки риска «больших» геморрагических осложнений в последующие 2 года наблюдения [20, 21].

В 2017 г. был предложен новый инструмент для оценки риска внебольничных кровотечений – шкала PRECISE-DAPT, которая была внесена в рекомендации ESC 2017 г. по ДАТ [22]. В ходе исследования пациенты с ИБС, перенесшие ЧКВ в плановом, экстренном или неотложном порядке были рандомизированы к приему ДАТ: длительной (12-24 мес) и короткой (3-6 мес). В 88% случаев компонентом ДАТ был клопидогрел. В этом исследовании и на основании валидиза-

ции шкалы на популяциях пациентов из исследования PLATO и регистра BernPCI были установлены пять главных прогностических факторов развития внебольничных геморрагических осложнений (возраст, клиренс креатинина, уровни лейкоцитов и гемоглобина, наличие в анамнезе любых спонтанных кровотечений) [12,22]. Критериями высокого риска кровотечений по шкале является сумма баллов >25. Продление ДАТ у данной группы пациентов сопряжено с возрастанием риска кровотечений без влияния на прогноз в отношении снижения риска ишемических событий. Эта шкала в настоящее время применяется, в том числе, для обоснования сокращения сроков приема ДАТ после ОКС до 3-6 мес. Что касается пациентов низкого риска развития кровотечений по шкале PRECISE-DAPT (набравших <25 баллов), то стандартная продолжительность ДАТ у них и последующее продление ассоциируется со значимым снижением комбинированной конечной точки эффективности (ИМ, инсульт, тромбоз стента, экстренная реваскуляризация) без увеличения частоты развития кровотечений. Следует обратить внимание на то, что шкала PRECISE-DAPT не содержит в себе возможностей расчета риска кровотечений при одновременном приеме антикоагулянта, так как данные пациенты не включались в исследование, и она не применима у пациентов с ФП и ОКС [12].

Таким образом, в настоящее время не существует универсальной и общепринятой шкалы оценки баланса рисков ишемических событий и кровотечений. Вероятно, необходимо валидизировать известные шкалы для каждой конкретной популяции пациентов с ОКС в целях определения оптимального сочетания

имеющихся шкал для локальной практики. Более того, вполне целесообразным выглядит периодическая переоценка риска ишемических и геморрагических событий у пациентов после ОКС для назначения оптимальной по содержанию и продолжительности ДАТ и максимального улучшения прогноза без провоцирования развития кровотечений.

Заклучение

В заключение следует сказать, что в условиях дефицита доказательной базы предпочтительный практический подход может быть следующим: у всех пациентов с ОКС, помимо рутинных шкал оценки риска (GRACE, CRUSADE), необходимо использовать «новые» системы рискметрии: PRECISE DAPT и DAPT, изученные у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству. Шкала PRECISE DAPT должна оцениваться у всех пациентов с ОКС (не требующих длительной антикоагулянтной терапии) на стационарном этапе лечения, чтобы выявить исходный риск геморрагических событий в течение 12 мес, а по истечении 12 мес приема ДАТ у выживших пациентов после ОКС без перенесенных ишемических событий необходимо повторно определить баланс ишемических и геморрагических рисков с помощью шкалы DAPT.

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. Erilkh A.A. Review of the new clinical guidelines of the European Cardiological Society in 2017 on the use of double antiplatelet therapy. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):8-11 (In Russ.) [Эрлих А.В. Обзор новых клинических руководств Европейского Кардиологического Общества 2017 г. по использованию двойной антитромбоцитарной терапии. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):8-11].
2. Timmis A., Townsend N., Gale C., et al. Atlas Writing Group. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39(7):508-79. DOI:10.1093/eurheartj/ehx628.
3. Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. Results from real clinical practice. *Russian Cardiological Journal*. 2018;(10):127-35 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Кашталеп В.В. Двойная антитромбоцитарная терапия у пациентов с острым коронарным синдромом. Результаты реальной клинической практики. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;(10):127-35]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-10-127-135.
4. Patrono C., Ciabattini G., Patrignani P., Pugliese F., Filabozzi P., Catella F., Davi G., Forni L. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation*. 1985;72(6):1177-84. DOI:10.1161/01.CIR.72.6.1177.
5. Grosser N., Schröder H. Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide-cGMP pathway. *Arterios Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1345. DOI:10.1161/01.ATV.0000083296.57581.AE.
6. Mehta S.R., Yusuf S. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study investigators. CURE trial programme: rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2033-41. DOI:10.1053/eurhj.2000.2474.
7. Bhatt D.L., Topol E.J. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J*. 2004;148(2):263-8. DOI:10.1016/j.ahj.2004.03.028.
8. Steg P.G., James S., Harrington R.A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122(21):2131-41. DOI:10.1136/bmj.d3527.
9. Jacobsson F., Swahn E., Wallentin L., Ellborg M. Safety profile and tolerability of intravenous AR-C69931MX, a new antiplatelet drug, in unstable angina pectoris and non-Q-wave myocardial infarction. *Clin Ther*. 2002;24(5):752-65. DOI:10.1016/S0149-2918(02)85149-9.
10. Kastrati A., Ndrepepa G. Cangrelor – A Champion Lost in Transaction. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2382-4. DOI:10.1056/nejme0910677.
11. Michniewicz E., Młodawska E., Lopatowska P., et al. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease Double trouble. *Adv Med Sci*. 2017;63(1):30-5. DOI:10.1016/j.advm.2017.06.005.
12. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P. 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.
13. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15. DOI:10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
14. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513-24. DOI:10.1056/NEJMoa1708454.
15. Peterson E.D., Pokorney S.D. New treatment options fail to close the anticoagulation gap in atrial fibrillation. *JACC*. 2017;69(20):2485-7. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.541.
16. D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Moretti C., et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(3):507-14. DOI:10.1016/j.cct.2012.01.001.

18. Assmann G., Cullen P., Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310-5. DOI:10.1161/hc0302.102575.
19. Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V. The patient after myocardial infarction: how to reduce a risk of recurrent ischemic event? *Cardiosomatics*. 2015;6(2):12-9 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? *Кардиосоматика*. 2015;6(2):12-9].
20. Mauri L., Yeh R.W., Kereiakes D.J. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1373-4. DOI:10.1056/nejmc1501195.
21. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Braunwald E., et al. Design and rationale for the prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin – thrombolysis in myocardial infarction 54 (PEGASUS/IMI 54) trial. *Am Heart J*. 2014;167(4):437-44. DOI:10.1056/nejmc1501195.
22. Flores-Rios X., Couto-Mallón D., Rodríguez-Garrido J., et al. Comparison of the performance of the CRUSADE, ACUITY-HORIZONS, and ACTION bleeding risk scores in STEMI undergoing primary PCI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(1):19-26. DOI:10.1177/2048872612469885.
23. Costa F., van Klaveren D., James S., et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: A pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025-34. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30397-5.

About the Authors:

Velieva Rufana Mamed Kyzy – MD, Postgraduate Student, Cardiologist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Pecherina Tamara Borzaliyevna – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis; Senior Lecturer, Scientific and Educational Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Vorobyov Anton Sergeevich – MD, PhD, Leading Researcher, Scientific and Educational Department; Associate Professor, Cardiology Chair, Medical Institute, Surgut State University

Kashtalap Vasily Vasilievich – MD, Head of the Laboratory of Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Sedykh Daria Yuryevna – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Pathophysiology laboratory of multifocal atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Сведения об Авторах:

Велиева Руфана Мамед Кызы – аспирант, врач-кардиолог, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Печерина Тамара Борзалиевна – к.м.н., с.н.с., лаборатория патофизиологии мультифокального атеросклероза; старший преподаватель, научно-образовательный отдел, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Воробьев Антон Сергеевич – к.м.н., в.н.с., научно-образовательный центр; доцент, кафедра кардиологии, медицинский институт, Сургутский государственный университет

Кашталап Василий Васильевич – д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Седых Дарья Юрьевна – к.м.н., н.с., лаборатория патофизиологии мультифокального атеросклероза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Пожилой коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий: что важно знать, и на что необходимо обращать внимание при назначении антикоагулянтов?

Татьяна Валентиновна Павлова*

Самарский государственный медицинский университет
Россия, 443070, Самара, ул. Аэродромная, 43

Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и сопутствующими заболеваниями является сложной клинической задачей. Высокий риск кардиоэмболических инсультов и системных тромбоэмболических осложнений, исходно характерный для пациентов ФП, еще более возрастает при сочетании с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек (ХБП). С другой стороны, наличие коморбидности повышает и риск кровотечений. Пожилой возраст также является фактором, увеличивающим вероятность развития как тромботических, так и геморрагических осложнений. Вследствие этого выбор конкретного антикоагулянта должен основываться на наличии серьезной доказательной базы, полученной при проведении рандомизированных клинических исследований (РКИ) и в условиях ежедневной клинической практики. Оральный антикоагулянт прямого действия ривароксабан по результатам РКИ ROCKET AF в подгруппе больных в возрасте 75 лет и старше продемонстрировал тенденцию к снижению риска тромбоэмболических осложнений на 20% по сравнению с варфарином. Безопасность ривароксабана оценивалась в программе XANTUS POOLED. По итогам наблюдения в течение 12 мес более чем у 96% пациентов не наблюдалось ни одного нежелательного явления, а количество пациентов с развившимися большими кровотечениями составило 1,5%. К настоящему моменту опубликованы данные нескольких больших мета-анализов, которые свидетельствуют о снижении у пациентов частоты развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме ривароксабана. В исследовании ROCKET AF у пациентов с ХБП была изучена специальная доза ривароксабана – 15 мг/сут. Этот подход не только позволил доказать эффективность и безопасность ривароксабана в данной когорте пациентов, но и в дальнейшем, в условиях реальной клинической практики, обеспечить простой и удобный алгоритм подбора дозы этого препарата у больных ХБП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коморбидность, пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, когнитивные нарушения, ривароксабан, апиксабан, дабигатран.

Для цитирования: Павлова Т.В. Пожилой коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий: что важно знать и на что необходимо обращать внимание при назначении антикоагулянтов? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):1031-1038. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-05.

An Elderly Comorbid Patient with Atrial Fibrillation: What is Important to Know and What Should be Considered When Prescribing Anticoagulants?

Tatiana V. Pavlova*

Samara State Medical University

Aerodromnaya ul. 43, Samara, 443070 Russia

Anticoagulant therapy in elderly patients with atrial fibrillation and concomitant diseases is often the challenge for clinicians. The high risk of stroke is inherent in atrial fibrillation, and it increases when combined with coronary heart disease and chronic kidney disease. On the other hand, the comorbidity increases the risk of bleeding. Older age is also the risk factor of thrombotic and hemorrhagic complications. As a consequence, the choice of specific anticoagulant should be based on a solid evidences, obtained both from randomized clinical trials and from daily clinical practice. In the ROCKET AF trial the direct oral anticoagulant rivaroxaban showed a tendency to reduce the risk of thromboembolism by 20% compared with warfarin in the patients aged 75 years and older. The safety of rivaroxaban has been evaluated in the XANTUS POOLED program. According to the follow-up results for 12 months, more than 96% of patients didn't have any adverse event, and the number of patients with major bleeding was 1.5%. Several meta-analyses reported a reduction of cardiovascular complications in patients treated by rivaroxaban. In the ROCKET AF trial, a "renal" dose of rivaroxaban (15 mg OD) was studied in patients with chronic kidney disease. The efficacy and safety of rivaroxaban were validated in this patients, and a simple algorithm for selecting the dose of this drug in patients with chronic kidney disease was provided.

Keywords: atrial fibrillation, comorbidity, elderly, cardiovascular therapy, chronic kidney disease, cognitive deterioration, rivaroxaban, apixaban, dabigatran.

For citation: Pavlova T.V. An Elderly Comorbid Patient with Atrial Fibrillation: What is Important to Know and What Should be Considered When Prescribing Anticoagulants? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):1031-1038. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-05.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): ptvsam63@mail.ru

Received/Поступила: 27.11.2020

Accepted/Принята в печать: 02.12.2020

Введение

В 2020 г. ежегодный конгресс Европейского общества кардиологов (ESC) впервые проходил в онлайн-формате в связи с пандемией COVID-19. Однако на конгрессе традиционно были представлены несколько обновленных руководств, в том числе, и по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [1]. Данный документ предлагает обозначать концепцию лечения больных ФП акронимом «СС To ABC». Первая буква «С» (Confirm) означает необходимость верификации ФП, и в рекомендациях впервые определены точные критерии диагностики данной аритмии (эпизод нерегулярного ритма с отсутствием зубцов Р, зарегистрированный на 12-канальной электрокардиограмме (ЭКГ) и продолжающийся ≥ 30 секунд – класс рекомендаций I, уровень доказательств – B). Вторая буква «С» (Characterise) обозначает необходимость детальной характеристики ФП посредством оценки следующих четырех пунктов:

1. Риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) с использованием шкалы CHA2DS2-VASc;
2. Тяжести симптомов ФП по шкале EHRA;
3. Бремени ФП, что подразумевает характеристику причин возникновения пароксизмов, их продолжительность, а также оценку факторов, способствующих их прекращению;
4. Тяжести сопутствующих заболеваний и факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Проводить такую оценку рекомендуется у всех пациентов с ФП. Следующие буквы – «To ABC» обозначают необходимость старта терапии ФП (Т – Treat), которая включает три обязательных компонента – ABC. Первый из них, «А» (anticoagulation/avoid stroke) – назначение антикоагулянтной терапии при повышенном риске развития ТЭО. Второй компонент, «В» (better symptom control) – тщательный контроль симптомов аритмии. И третий компонент, «С» (comorbidities/cardiovascular risk factor management) – контроль сопутствующих заболеваний и факторов риска. При этом эксперты делают акцент на совместном принятии решений о выборе терапии врачом и пациентом.

Таким образом, новая версия европейских рекомендаций рассматривает процесс ведения пациентов с ФП с точки зрения холистического подхода к диагностике и лечению, при этом оценка коморбидности и целостный подход к защите пациента являются ключевыми в улучшении прогноза. Влияние на клинические исходы в первую очередь оказывают такие факторы, как пожилой возраст и связанные с ним когнитивные нарушения, а также некоторые сопутствующие заболевания, зачастую встречающиеся у пациентов старших возрастных групп – ишемическая болезнь сердца и хроническая

болезнь почек. Вследствие этого выбор конкретного антикоагулянтного препарата в каждом случае должен быть сделан на основании доказательств его эффективности и безопасности. В данной статье представлен обзор литературных источников по данной проблеме.

Особенности выявления бессимптомной ФП в пожилом возрасте

К настоящему моменту опубликованы результаты ряда исследований, которые свидетельствуют о значительной распространенности бессимптомных форм ФП, в том числе, среди лиц старших возрастных групп. Так, целью шведского популяционного скринингового регистра STROKESTOP являлось определение распространенности нелеченой ФП с использованием периодических записей ЭКГ среди лиц в возрасте 75-76 лет и изучение возможности начала лечения оральными антикоагулянтами [2]. В целом в исследование было включено 7173 жителя в возрасте 75-76 лет, что составило половину населения данной возрастной группы в двух регионах Швеции. На момент обследования ФП уже была диагностирована у 9,3% больных ($n=666$), однако 149 из них не получали лечения оральными антикоагулянтами (ОАК). Участникам без предшествующего диагноза ФП выполнялись периодические записи ЭКГ в течение 2 нед. Было установлено, что 218 человек (3,0%) имели бессимптомную ФП, которая была диагностирована впервые. Однако только у 37 из них ФП была выявлена при записи первой ЭКГ. Использование повторной записи ЭКГ увеличивало вероятность обнаружения бессимптомной ФП в 4 раза. Более 90% участников с ранее не диагностированной ФП согласились на инициацию терапии ОАК. По итогам исследования STROKESTOP общая распространенность ФП в возрастной популяции 75-76 лет составила 12,3%.

Целью следующего этапа исследования, STROKESTOP II, было изучение распространенности не диагностированной ФП у лиц высокого риска в возрасте 75-76 лет с использованием N-концевого натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) и записи ЭКГ [3]. Все лица в возрасте 75-76 лет из Стокгольмского региона ($n=28712$) были рандомизированы в соотношении 1:1 для приглашения на программу скрининга ФП или для использования в качестве контрольной группы. Участникам без известной ФП определяли уровень NT-proBNP, на основании которого обследованные лица были распределены на две группы – низкого и высокого риска ФП (уровень NT-proBNP < 125 нг/л и ≥ 125 нг/л, соответственно). Группе высокого риска был предложен расширенный ЭКГ-скрининг, тогда как в группе низкого риска запись ЭКГ выполнялась однократно, и только в одном отведении. Всего в дан-

ном этапе исследования приняли участие 6868 человек. Наиболее частой сопутствующей патологией являлись артериальная гипертензия (АГ; 57,2%) и другие ССЗ (15,0%), при этом в группе высокого риска ФП они встречались чаще, чем в группе низкого риска (соответственно 52,4% и 49,1% для АГ, $p=0,009$ и 15,3% и 10,8% для других ССЗ, $p<0,001$). Впервые ФП была обнаружена у 2,6% всех участников, при этом в группе высокого риска ФП была диагностирована у 4,4% обследованных лиц, из них у 18% – уже на первой ЭКГ. В группе низкого риска ФП на индексной ЭКГ была диагностирована только у одного пациента. Лечение ОАК было начато у 94,5% участников с впервые диагностированной ФП.

Результаты исследований STROKESTOP I и STROKESTOP II наглядно демонстрируют целый ряд закономерностей, характерных для популяции лиц старших возрастных групп: это и высокая распространенность ФП, и отсутствие адекватного лечения. При этом у значительной части больных ФП протекает бессимптомно, и может быть диагностирована только при активном обследовании. Однако необходимо помнить, что вероятность регистрации пароксизма ФП увеличивается при использовании серии записей ЭКГ, а также при проведении длительного мониторинга ЭКГ. Важнейшим итогом обоих исследований является высокая готовность пожилых пациентов с ФП принимать ОАК с целью защиты от ТЭО. Кроме того, исследование STROKESTOP II еще раз подтвердило, что при наличии сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) встречаемость ФП повышается.

Необходимость активного выявления пациентов с асимптомной формой ФП диктуется и современными статистическими данными о том, что у данной группы больных прогноз значительно хуже в сравнении с пациентами с типичными формами ФП. Для асимптомной ФП установлено трехкратное увеличение отношения шансов (ОШ) развития ССО (ОШ 3,12; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,50-6,45), а также более чем двукратное повышение риска общей смертности (ОШ 2,96; 95%ДИ 1,89-4,64) [4,5]. Однако однократного измерения ЭКГ может быть недостаточно для выявления у пациента имеющейся ФП, а это значит, что «не диагностированные» пациенты не начнут вовремя принимать антикоагулянтную терапию и, следовательно, не будут защищены от инсульта. Именно поэтому в Евразийских клинических рекомендациях по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2019) указано, что систематический ЭКГ скрининг для выявления ФП может быть использован у пациентов с высоким риском инсульта или в возрасте старше 75 лет (класс рекомендаций IIb, уровень доказательств – В) [6]. В руководстве ESC [1] класс данной рекомендации повышен до уровня IIa.

Пациентам, которые уже перенесли транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или ишемический инсульт, рекомендован скрининг ФП с помощью регистрации кратковременной ЭКГ с последующим мониторингом ЭКГ в течение как минимум 72 ч (класс рекомендаций I, уровень доказательств – В) [1,6]. Опубликованы результаты нескольких работ, которые подтверждают данные о том, что частота выявления ФП при длительном холтеровском мониторинге выше, чем при суточном наблюдении [7,8]. Таким образом, к настоящему моменту клиническая польза длительного мониторинга ЭКГ в выявлении не диагностированной ФП у лиц, перенесших ТИА или инсульт, не вызывает сомнения. Диагностическая ценность данного исследования в других популяциях пациентов изучена недостаточно. В данном контексте интересными представляются результаты работы, выполненной М. Jawad-Ul-Qamar с соавт. [9]. В исследование было включено 476 пациентов (средний возраст $54,6\pm 17$ лет) без установленного диагноза ФП, направленных на ЭКГ исследование из первичного звена здравоохранения врачами различных специальностей. Впервые ФП была обнаружена у 8,8% пациентов, и 95,2% из них была начата терапия ОАК. Многомерный логистический анализ с поправкой на возраст, пол и продолжительность мониторинга установил, что с впервые выявленной ФП ассоциированы следующие клинические параметры: АГ (ОШ 2,54; 95%ДИ 1,08-8,61; $p=0,034$), анамнез инсульта или ТИА (ОШ 4,14; 95%ДИ 1,81-13,01; $p=0,001$), пороки аортального или митрального клапанов (ОШ 5,07; 95%ДИ 2,48-18,70; $p<0,001$), наличие жалоб на сердцебиение (ОШ 2,86; 95%ДИ 1,33 до 10,44; $p=0,015$). Таким образом, верификация диагноза ФП является непременным условием успешной терапии и, соответственно, своевременного назначения ОАК, что особенно важно для пожилых пациентов и больных с сопутствующими заболеваниями.

Эффективность и безопасность ривароксабана у пожилых пациентов с ФП

Пожилым возрастом является фактором риска развития как ТЭО, так и геморрагических осложнений. Доля пациентов старших возрастных групп была максимальной в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ROCKET AF с ПОАК ривароксабаном: ≥ 65 лет – 77%, ≥ 75 лет – 44%. Медиана возраста пациентов в данном РКИ составила 73 года [10]. Ривароксабан в популяции безопасности на фоне лечения, в сравнении с антагонистом витамина К (АВК) варфарином снижал риск инсульта и системных ТЭО на 21% (отношение рисков [ОР] 0,79; 95%ДИ 0,65-0,95; p (для превосходства)=0,02) при сопоставимом риске больших или клинически значимых малых кровоте-

ний (ОР 1,03; 95%ДИ 0,96-1,11; $p=0,44$). Фатальные кровотечения регистрировались реже на 50% в группе ривароксабана по сравнению с группой варфарина (ОР 0,50; 95%ДИ 0,31-0,79; $p=0,003$). Частота внутричерепных кровотечений была также статистически значимо ниже в группе ривароксабана, чем в группе АВК варфарина – на 33% (ОР 0,67; 95%ДИ 0,47-0,93; $p=0,02$). При этом профили эффективности и безопасности ривароксабана не зависели от возраста пациентов.

В исследовании ROCKET AF изначально был запланирован вторичный анализ эффективности и безопасности ривароксабана в подгруппе больных в возрасте ≥ 75 лет, где ривароксабан продемонстрировал тенденцию к снижению риска инсульта и системных ТЭО на 20% по сравнению с варфарином (ОР 0,80; 95%ДИ 0,63-1,02). У больных ФП моложе 75 лет ОР инсульта и системных ТЭО составил 0,95 (95%ДИ 0,76-1,19; $p=0,31$), а риск больших кровотечений был схожим у пациентов в возрасте < 75 лет и ≥ 75 лет, и был сопоставим с таковым в группе варфарина (ОР 0,96; 95%ДИ 0,78-1,19 и ОР 1,11; 95%ДИ 0,92-1,34, соответственно; $p=0,34$) [11]. Таким образом, благоприятный профиль ривароксабана при сравнении с варфарином сохраняется по мере увеличения возраста пациентов.

Результаты, полученные в РКИ ROCKET AF, были подтверждены данными из реальной клинической практики. Исследовательская программа XANTUS POOLED включала 11 121 пациентов с ФП из 47 стран, средний возраст которых составил $70,5 \pm 10,5$ лет. Необходимо особо отметить, что дизайн этого исследования был проспективным, что говорит о высокой степени убедительности и надежности полученных данных. Проспективные исследования позволяют оценить, насколько данные РКИ могут быть воспроизведены в реальной практике, при этом по сравнению с ретроспективными наблюдательными исследованиями имеют низкий риск систематических ошибок. В качестве первичных исходов в исследовании XANTUS POOLED оценивались большие кровотечения, нежелательные явления (НЯ)/серьезные НЯ и смерть от всех причин. В итоге более чем у 96% пациентов за весь период терапии (12 мес) не наблюдалось ни одного негативного исхода, а количество пациентов с развившимися большими кровотечениями составило 1,5% [12]. Приверженность к лечению ривароксабаном была высокой – 77,4% пациентов принимали препарат более года, что могло быть связано с простой и удобной схемой приема (1 р/сут). По данным опросника, заполнявшегося в ходе исследования, около 73% пациентов были удовлетворены лечением. Высокая приверженность к лечению пациентов может быть еще одним подтверждением благоприятного

профиля эффективности и безопасности ривароксабана. Еще одно проспективное исследование SAFIR AC включало 1045 пациентов с ФП, получавших ривароксабан, средний возраст которых составил 86 лет. Результаты показали, что в данной возрастной группе ривароксабан статистически значимо снижал риск больших кровотечений – на 47% (ОР 0,53; 95%ДИ 0,33-0,85; $p<0,01$) и внутричерепных кровотечений – на 74% (ОР 0,26; 95%ДИ 0,09-0,80; $<0,05$) в сравнении с АВК [13].

С.И. Coleman и соавт. выполнили ретроспективный анализ электронных баз данных US MarketScan data за период с ноября 2011 г. по март 2016 г. с целью оценки эффективности и безопасности ривароксабана в условиях реальной клинической практики у пациентов старше 80 лет (средний возраст – 84 года). Риск развития инсультов и системных ТЭО был ниже в группе ривароксабана (ОР 0,61; 95%ДИ 0,39-0,93), а частота больших кровотечений была сопоставима с группой варфарина (ОР 0,96; 95%ДИ 0,74-1,23) [14]. Анализ, проведенный В.К. Martinez с соавт., также был выполнен на основании электронных баз данных US MarketScan data за период с ноября 2011 г. по декабрь 2016 г., однако он включал «хрупких» пациентов с ФП, не получавших ранее ОАК [15]. Больные, принимавшие апиксабан ($n=2700$), дабигатран ($n=2784$) и ривароксабан ($n=5270$), сравнивались с пациентами, принимавшими варфарин, в соотношении 1:1. По результатам двухлетнего наблюдения ни апиксабан, ни дабигатран не показали снижения риска развития инсульта и системной эмболии (ОР 0,78; 95%ДИ 0,46-1,35 и ОР 0,94; 95%ДИ 0,60-1,45) или большого кровотечения (ОР 0,72; 95%ДИ 0,49-1,06 и ОР 0,87; 95%ДИ 0,63-1,19) в сравнении с варфарином. При этом применение ривароксабана было ассоциировано со статистически значимым снижением ОР возникновения инсульта или системной эмболии через 2 года на 32% (ОР 0,68; 95%ДИ 0,49-0,95) без значимого изменения риска развития большого кровотечения (ОР 1,07; 95%ДИ 0,81-1,32). Особо следует подчеркнуть, что средний возраст больных данной группы составил 85 лет.

Таким образом, эффективность и безопасность ривароксабана у пожилых пациентов с ФП, в том числе, и в возрастной группе > 80 лет, доказаны как в РКИ ROCKET AF, так и в целом ряде исследований из реальной клинической практики, включая проспективные исследования, что говорит о надежности и высоком качестве полученных данных. Тем не менее, несмотря на убедительные данные о пользе антикоагулянтной терапии, практикующие врачи зачастую избегают назначения препаратов данного класса или необоснованно снижают их дозу, чаще всего – из-за пожилого возраста пациентов или высокого риска кровотечений [16]. Однако одна из новых рекомендаций,

принятых ESC в 2020 г., утверждает, что в отсутствие абсолютных противопоказаний к приему ОАК, уровень риска кровотечений не должен сам по себе влиять на принятие решения о назначении терапии ОАК для профилактики инсульта (класс рекомендаций III) [1]. Данная рекомендация основана на том, что выраженность риска развития инсульта, как правило, превалирует над риском кровотечений, особенно у пожилых пациентов. Так, согласно данным шведского когортного исследования, включавшего 159013 пациентов с ФП, принимавших ОАК, даже при высоких баллах по шкале HAS-BLED риск ТЭО был выше, чем риск кровотечений [17]. Поэтому большое количество баллов по шкале HAS-BLED само по себе не должно быть причиной для отказа от лечения ОАК. С целью снижения риска геморрагических осложнений рекомендуется своевременно выявлять факторы, провоцирующие развитие кровоточивости, и модифицировать их (класс рекомендаций IIa) [1].

Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с ФП и ИБС

Лечение пожилых больных с ФП является сложной задачей, и подразумевает анализ множества параметров, влияющих на течение заболевания. Прогноз пациента зависит от различных факторов риска, и необходимо помнить о том, что пациенты старших возрастных групп нуждаются в защите не только от инсульта, но и от коронарных эпизодов, прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) и других неблагоприятных событий, связанных с сопутствующими заболеваниями. Именно поэтому одним из важных компонентов целостного подхода к лечению ФП является оценка коморбидности пациента, наличие которой, в том числе, может влиять и на выбор антикоагулянтной терапии.

Одним из заболеваний, наиболее часто сопутствующих ФП, является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Согласно метаанализу четырех РКИ, изучавших ОАК прямого действия (ПОАК) у 71683 пациентов с ФП, летальные исходы были зарегистрированы у 6206 больных, при этом в 46% случаев – вследствие заболевания сердца [18]. Также было установлено, что умершие пациенты были старше, и имели такие сопутствующие заболевания, как сердечная недостаточность, сахарный диабет и хроническая болезнь почек. Следовательно, целесообразным следует считать выявление среди всех пациентов с ФП тех больных, у которых вероятность развития ССО особенно высока. Провести подобный скрининг позволяет шкала 2MACE, которая была создана по результатам проспективного наблюдательного когортного исследования с участием 1019 больных с ФП [19]. Шкала включает 5 пунктов с балльной оценкой каждого из них:

наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда и/или реваскуляризации миокарда (1 балл), метаболический синдром (2 балла), возраст ≥ 75 лет (2 балла), хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ (1 балл), анамнез ТЭО (1 балл). Возможный диапазон набранных баллов – от 0 до 7. Наилучшее сочетание специфичности и чувствительности в прогнозировании риска развития ССО у больных с ФП было получено при достижении ≥ 3 баллов (ОР 3,92; 95%ДИ 2,41-6,40; $p < 0,001$). Использование данной шкалы в ежедневной клинической практике поможет выявить пациентов с ФП, подверженных риску ССО, и назначить им антикоагулянт с доказанным благоприятным кардиоваскулярным профилем.

Однако практикующим врачам очень важно помнить, что из всех ПОАК наиболее убедительные данные в снижении сердечно-сосудистых рисков как у больных с синусовым ритмом и атеросклеротическим поражением артерий различных локализаций, так и при сочетанном течении ИБС и ФП имеются именно у ривароксабана. Результаты нескольких мета-анализов убедительно свидетельствуют о наличии у ривароксабана способности влиять на частоту развития ССО. Мета-анализ, выполненный К.Н. Мак и соавт., включал 138948 больных с разными нозологическими формами из 28 РКИ (в том числе, 6 с участием пациентов с ФП) и оценивал влияние нескольких антикоагулянтов (ксимелагатран, дабигатран, ривароксабан и апиксабан) на риск развития инфаркта миокарда (ИМ) или острого коронарного синдрома (ОКС) [20]. По результатам исследования было установлено, что в сравнении с компаратором риск развития ИМ/ОКС был выше у пациентов, принимавших дабигатран (ОШ 1,30; 95%ДИ 1,04-1,63, $p = 0,021$), в то время как назначение ривароксабана сопровождалось снижением риска возникновения ИМ/ОКС на 22%, ОР 0,78, 95%ДИ 0,69-0,89; $p < 0,001$. Мета-анализ, выполненный S. Chatterjee и соавт., включал 53827 пациентов с разными нозологическими формами из 9 РКИ (в том числе, 1 с участием пациентов с ФП). Его результаты показали, что на фоне применения ривароксабана риск возникновения ИМ был статистически значимо ниже по сравнению с препаратами, использованными в контрольной группе (ОР 0,82; 95%ДИ 0,72-0,94; $p = 0,004$) [21]. Мета-анализ Y.K. Loke и соавт. включал 24410 пациентов из 27 РКИ, включая 4 исследования у пациентов с ФП. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение ривароксабана по сравнению с контрольной группой (плацебо, гепарин или АВК) было связано с более низким коронарным риском (ОР 0,8; 95% ДИ 0,72-0,93) [22].

Ривароксабан также способен оказывать протективное действие на сердечно-сосудистую систему и в

сравнении с варфарином. Данный эффект объясняется тем, что АВК подавляют не только активацию витамина К-зависимых факторов свертывания крови, но также и синтез целого ряда функциональных внепеченочных витамин К-зависимых белков, что сопровождается нежелательными побочными эффектами. В частности, блокада К-зависимого матричного Gla-белка приводит к нарушению обмена кальция, следствием чего является системная кальцификация сосудов. К настоящему моменту целый ряд исследований подтверждает наличие данной закономерности [23-25]. Например, в РКИ, выполненном J. Lee с соавт. [25], применение варфарина в сравнении с приемом ривароксабана у пациентов с ФП было статистически значимо ассоциировано с увеличением общего объема атеросклеротической бляшки (коэффициент регрессии 45,33; 95%ДИ 9,15-81,52; $p=0,015$) и степени ее кальцификации (коэффициент регрессии β 24,25; 95%ДИ 2,95-45,55; $p=0,026$), независимо от возраста, пола, индекса массы тела, наличия сопутствующих заболеваний (АГ, сахарный диабет), исходного уровня липидов низкой плотности, курения в настоящее время, семейного анамнеза и приема статинов. Таким образом, у пациентов с ФП и установленным ССЗ, а также с высоким риском развития ССО, целесообразным представляется назначение ривароксабана, что может благоприятно влиять на прогноз данных больных.

Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с ФП и хронической болезнью почек

Одним из заболеваний, достаточно часто сопутствующих ФП, является хроническая болезнь почек (ХБП). В ряде популяционных исследований было показано, что частота ФП повышается пропорционально ухудшению функции почек. Например, среди участников исследования REGARDS ($n=26\,917$; популяционная когорта афроамериканцев и белых жителей США >45 лет) распространенность ФП составила 1% у лиц без ХБП, 2,8% – у пациентов с ХБП 1-2 стадии, 2,7% – при ХБП 3 стадии, 4,2% – при ХБП 4-5 стадии, а ОШ развития ФП, скорректированное по возрасту, расе и полу, составило 2,67 (95%ДИ 2,04-3,48), 1,68 (95%ДИ 1,26-2,24) и 3,52 (95%ДИ 1,73-7,15), соответственно [26]. В исследование ARIC было включено 10328 пациентов, которые наблюдались в среднем в течение 10 лет [27], по итогам наблюдения развитие ФП было зарегистрировано у 788 пациентов (7,6%). После корректировки по таким факторам риска, как возраст, систолическое артериальное давление, индекс массы тела, сахарный диабет, ОР развития ФП при ХБП 2, 3 и 4 стадий составил 1,29 (95%ДИ 1,05-1,58), 1,70 (95%ДИ 1,31-2,20) и 3,41 (95%ДИ 2,18-5,32), соответственно, в сравнении с лицами без дисфункции почек. Кроме того, сочетанное течение ХБП и ФП со-

провождается повышением риска смерти на 66% в сравнении с пациентами с ФП без ХБП [28], при этом основными причинами были осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [29].

Следует подчеркнуть, что изначально только дизайн РКИ ROCKET AF с ривароксабаном предусматривал назначение специальной «почечной» дозировки препарата при уровне клиренса креатинина <50 мл/мин. Данный подход не только позволил доказать эффективность и безопасность ривароксабана в когорте пациентов с ХБП, но и в дальнейшем, в условиях реальной клинической практики, обеспечить простой и удобный алгоритм подбора дозы этого препарата у больных с ХБП. Кроме того, в РКИ ROCKET AF была выделена группа больных (26,3%), у которых в течение исследования произошло снижение клиренса креатинина более, чем на 20% от исходного уровня, то есть было зарегистрировано ухудшение фильтрационной функции почек [30]. Пациенты с ухудшением фильтрационной функции почек в сравнении с больными с сохраненной функцией почек имели повышенный риск сосудистой смерти (ОР 1,47; 95%ДИ 1,05-2,06; $p=0,026$), комбинированной конечной точки, включавшей инсульт, системные эмболии, сосудистую смерть и ИМ (ОР 1,40; 95%ДИ 1,13-1,73; $p=0,0023$), а также смерти от всех причин (ОР 1,49; 95%ДИ 1,12-1,98; $p=0,0067$), при этом различия по частоте кровотечений не было.

Представленные выше данные подтверждают появившиеся в последние годы сообщения о негативном влиянии варфарина на почечную функцию. Более того, в клиническую практику был введен термин «варфарин-ассоциированная нефропатия», под которой подразумевают увеличение уровня креатинина $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,535$ мкмоль/л) при повышении в пределах недели после повышения МНО >3 без очевидных признаков кровотечения [31]. Среди основных причин ее развития рассматриваются геморрагическое повреждение почечных канальцев с последующим развитием их некроза, и нарушение обмена кальция, приводящее к кальцификации почечных артерий [32,33].

Преимущество ПОАК в сравнении с варфарином в отношении влияния на почечную функцию было подтверждено исследованием X. Yao с соавт., целью которого было сравнение влияния четырех ОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан и варфарин) на следующие почечные исходы: снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) на $\geq 30\%$, удвоение уровня креатинина сыворотки крови, острое повреждение почек (ОПП) и развитие терминальной ХБП [34]. В анализ было включено 9769 пациентов с ФП, которые начали принимать один из ОАК с 1 октября 2010 г. по 30 апреля 2016 г. Длительность наблюдения составила 2 года. Объединенный анализ

влияния ПОАК на изучаемые почечные показатели установил, что их прием уменьшает риск снижения рСКФ на $\geq 30\%$ (ОР 0,77; 95%ДИ 0,66-0,89; $p < 0,001$), удвоения креатинина (ОР 0,62; 95%ДИ 0,40-0,95; $p = 0,03$) и ОПП (ОР 0,68; 95%ДИ 0,58-0,81; $p < 0,001$) по сравнению с варфарином. Однако сопоставление каждого из прямых ОАК с варфарином показало, что ривароксабан обладал максимальным протекторным действием на почечную функцию: на фоне его приема преимущество было установлено по трем из четырех изучаемых параметров (снижение рСКФ $\geq 30\%$, удвоение креатинина в сыворотке и ОПП). При этом дабигатран ассоциировался с более низким риском снижения рСКФ и ОПП на ≥ 30 , а апиксабан не имел статистически значимой связи ни с одним из почечных исходов.

Следовательно, учитывая накопленные к настоящему времени данные о результатах применения ривароксабана у пациентов с ФП и ухудшением фильтрационной функции почек у пациентов с ХБП целесообразно рассмотреть применение ривароксабана. Эти результаты отражены в рекомендациях АСС по ФП (2019) [35].

Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с ФП и когнитивной дисфункцией

У лиц пожилого возраста достаточно часто является когнитивная дисфункция разной степени выраженности. Кроме того, ФП является независимым предиктором развития когнитивной дисфункции и деменции, что подтверждено данными многочисленных исследований [36,37]. Механизмы развития когнитивных нарушений, формирующихся на фоне ФП, включают изменение гемодинамики, приводящее к гипоперфузии головного мозга, активацию процессов воспаления сосудистой стенки, бессимптомную церебральную ишемию вследствие субклинических микроэмболий, а также частое сочетание ФП с АГ, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и перенесенным инсультом [38]. Наличие когнитивной дисфункции и деменции у пациентов с ФП снижает вероятность успешной терапии вследствие забывчивости и, следовательно, ведет к низкой приверженности к приему рекомендованных лекарственных препаратов, что было установлено в ряде исследований [39,40]. Эти особенности пожилых пациентов с когнитивной дисфункцией необходимо учитывать при выборе антикоагулянта. Однократный режим дозирования ривароксабана может повысить приверженность пожилых пациентов с ФП к лечению, а календарная упаковка помогает как не пропустить очередной прием данного препарата, так и не принять его дважды в течение суток. Учитывая то, что высокая приверженность пациентов с ФП антикоагулянтному лечению яв-

ляется необходимым условием эффективной и безопасной профилактики инсульта и системных ТЭО, наличие данных возможностей является чрезвычайно важным для улучшения прогноза больных данного профиля.

Заключение

В течение последних десятилетий отмечается неуклонный рост заболеваемости ФП, что обусловлено увеличением продолжительности жизни населения в большинстве стран мира, а также широкой распространенностью факторов риска развития данной аритмии. Соответственно, нарастает и частота наиболее грозных осложнений ФП – инсультов и системных ТЭО. Ситуацию усугубляет и достаточно высокая встречаемость бессимптомных форм ФП, что не только значительно затрудняет верификацию диагноза, но и ухудшает прогноз таких больных. Обновленная версия рекомендаций Европейского общества кардиологов, опубликованная в августе 2020 г., рассматривает ведение пациентов с ФП с точки зрения холистического подхода, и содержит ответы на целый ряд вопросов по диагностике и лечению данного контингента больных. В частности, рекомендации констатируют, что уровень риска кровотечений не должен сам по себе влиять на принятие решения о начале антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта. В случае высокого риска развития геморрагических осложнений необходимо выявлять и модифицировать факторы, способствующие их возникновению. Выбор конкретного антикоагулянта должен основываться на наличии серьезной доказательной базы, полученной как при проведении рандомизированных клинических исследований, так и в условиях ежедневной клинической практики. Кроме того, у каждого из лекарственных средств должна быть серьезная доказательная база в отношении таких сложных подгрупп пациентов, как пожилые лица, больные с высоким риском ССО, сниженной почечной функцией, наличием когнитивных нарушений. Все эти факторы должны быть учтены при выборе конкретного антикоагулянтного препарата. Оральный антикоагулянт прямого действия ривароксабан показал преимущества по эффективности и безопасности в сравнении с варфарином в отношении таких сложных с точки зрения длительного ведения групп пациентов, как пожилые больные, имеющие большое количество сопутствующих заболеваний – ИБС или высокий риск развития ССО, заболевания периферических артерий, ХБП. Кроме того, однократный режим дозирования и календарная упаковка способны повысить приверженность к лечению ривароксабаном даже у пациентов с ФП и когнитивными нарушениями, и, следовательно, улучшить их прогноз.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Bayer, but it did not affect his own opinion of the authors.

PP-XAR-RU-0663-1

References / Литература

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Eur Heart J. 2020;ehaa612. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Svennberg E., Engdahl J., Al-Khalili F., et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. Circulation. 2015;131(25):2176-84. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343.
- Gudmundsdottir K., Fredriksson T., Svennberg E., et al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study. Europace. 2020;22(1):24-32. DOI:10.1093/europace/eu255.
- Boriani G., Laroche C., Diemberger I., et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. Am J Med. 2015;128:509-518. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.11.026.
- Siontis K.C., Gersh B.J., Killian J.M., et al. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: characteristics and prognostic implications. Heart Rhythm. 2016;13:1418-24. DOI:10.1016/j.hrthm.2016.03.003.
- Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Eurasian Cardiology Journal. 2019;(4):4-85 (In Russ.) [Толицын С.П., Панченко Е.П., Крощаева Е.С., с соавт. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Евразийский Кардиологический Журнал. 2019;(4):4-85].
- Grond M., Jauss M., Hamann G., et al. Improved Detection of Silent Atrial Fibrillation Using 72-Hour Holter ECG in Patients With Ischemic Stroke. 2013;44(12):3357-64. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.001884.
- Wachter R., Gröschel K., Gelbrich G., et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AF RANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2017;16(4):282-90. DOI:10.1016/S1474-4422(17)30002-9.
- Jawad-Ul-Qamar M., Chua W., Purmah Y., et al. Detection of unknown atrial fibrillation by prolonged ECG monitoring in an all-comer patient cohort and association with clinical and Holter variables. Open Heart. 2020;7:e001151. DOI:10.1136/openhrt-2019-001151.
- Patel MR., Mahaffey KW., Garg J., et al. for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
- Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). Circulation. 2014;130(2):138-46. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
- Kirchhof P., Radaideh G., Kim Y.H., et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. JACC. 2018;72(2):141-53. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.058.
- Hanon O., Vidal J.S., Pisica-Donose G., et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. Heart. 2020 Dec 1;heartjnl-2020-317923. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317923.
- Coleman C.I., Weeda E.R., Nguyen E., et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients 80+ years of age with non-valvular atrial fibrillation. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2018;4(4):328-9. DOI:10.1093/ehjqcco/qcx044.
- Martinez B.K., Sood N., Bunz T., et al. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2018;7(8):e008643. DOI:10.1161/JAHA.118.008643.
- Yao X., Shah N., Sangaralingham L., et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2017;69(23):2779-90. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.600.
- Friberg L., Rosenqvist M., Lip G., Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. Circulation. 2012;125(19):2298-307. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079.
- Gómez-Outes A., Lagunar-Ruiz J., Terleira-Fernández A.I., et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. Am Coll Cardiol. 2016;68(23):2508-21. DOI:10.1016/j.jacc.2016.09.944.
- Pastori D., Farcomeni A., Poli D., et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. Intern Emerg Med. 2016;11(2):199-204. DOI:10.1007/s11739-015-1326-1.
- Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. BMJ Open. 2012;2(5):pii:e001592. DOI:10.1136/bmjopen-2012-001592.
- Chatterjee S., Sharma A., Uchino K., et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. Coron Artery Dis. 2013;24(8):628-35. DOI:10.1097/MCA.000000000000031.
- Loke Y.K., Pradhan S., Ka-Yan Yeong J., et al. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(4):707-17. DOI:10.1111/bcp.12376.
- Weijls B., Blaauw Y., Rennenberg R.J., et al. Patients using vitamin K antagonists show increased levels of coronary calcification: an observational study in low-risk atrial fibrillation patients. Eur Heart J. 2011;32:2555-62. DOI:10.1093/eurheartj/ehr226.
- Andrews J., Psaltis P.J., Bayturan O., et al. Warfarin use is associated with progressive coronary arterial calcification: insights from serial intravascular ultrasound. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:1315-23. DOI:10.1016/j.jcmg.2017.04.010.
- Lee J., Nakanishi R., Li D., et al. Randomized trial of rivaroxaban versus warfarin in the evaluation of progression of coronary atherosclerosis. Am Heart J. 2018;206:127-30. DOI:10.1016/j.ahj.2018.08.007.
- Baber U., Howard V.J., Halperin J.L., et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011;4:26-32. DOI:10.1161/CIRCEP.110.957100.
- Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K., et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation. 2011;123(25):2946-53. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982.
- Bansal N., Fan D., Hsu C., et al. Incident Atrial Fibrillation and Risk of Death in Adults With Chronic Kidney Disease. Journal of the American Heart Association. 2014;3(5):e001303. DOI:10.1161/JAHA.114.001303.
- Wizemann V., Tong L., Satayathum S., et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. Kidney International. 2010;77(12):1098-106. DOI:10.1038/ki.2009.477.
- Fordyce C.B., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y., et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin Clinical Perspective: Insights From ROCKET AF. Circulation. 2016;134(1):37-47. DOI:10.1161/CIR.0000000000000763.
- Brodsky S.V., Collins M., Park E., et al. Warfarin therapy that results in an international normalization ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. Nephron Clin Pract. 2010;115:c142-6. DOI:10.1159/000312877.
- Brodsky S.V., Nadasdy T., Rovin B.H., et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. Kidney Int. 2011;80:181-9. DOI:10.1038/ki.2011.44.
- Chatrou M.L., Winklers K., Hackeng T.M., et al. Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. Blood Rev. 2012;26(4):155-66. DOI:10.1016/j.blre.2012.03.002.
- Yao X., Tangri N., Gersh B., et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017;70(21):2621-32. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
- 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. Heart Rhythm. 2019;16(8):e66-e93. DOI:10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
- Diener H.-C., Hart R.G., Koudstaal P.J., et al. Atrial Fibrillation and Cognitive Function. J Am Coll Cardiol. 2019;73(5):612-9. DOI:10.1016/j.jacc.2018.10.077.
- Da Silva M.L., Miranda C.M., Liu T., et al. Atrial Fibrillation and Risk of Dementia: Epidemiology, Mechanisms, and Effect of Anticoagulation. Frontiers in Neuroscience. 2019;13:18. DOI:10.3389/fnins.2019.00018.
- Rivard L., Khairy P. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation. Can J Cardiol. 2017;33(12):1556-64. DOI:10.1016/j.cjca.2017.09.024.
- Salas M., Veld B.A., Linden P.D. Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: The Rotterdam Study. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2001;70(6):561-6. DOI:10.1067/mcp.2001.119812.
- El-Saifi N., Moyle W., Jones C., Tuffaha H., et al. Medication Adherence in Older Patients With Dementia: A Systematic Literature Review. Journal of Pharmacy Practice. 2018;31(3):322-34. DOI:10.1177/0897190017710524.

About the Author:

Tatiana V. Pavlova – MD, Professor, Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University

Сведения об Авторе:

Павлова Татьяна Валентиновна – д.м.н., профессор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, СамГМУ

Рогов Виталий Аркадьевич

(01.10.1957 – 16.11.2020)



16 ноября 2020 г. ушел из жизни доктор медицинских наук, профессор кафедры нефрологии и гемодиализа ФПОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Виталий Аркадьевич Рогов, основатель и издатель журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии».

В 1981 г. В.А. Рогов окончил Первый Московский Медицинский институт им. И.М. Сеченова по специальности «лечебное дело». В 1981-83 гг. обучался в клинической ординатуре ВКНЦ АМН СССР (академическая группа академика АМН СССР Е.М. Тареева в клинике терапии и профболезней 1-го ММИ). В 1983-86 гг. – аспирант проблемной лаборатории нефрологии 1-го ММИ. С 1986 г. работал в той же лаборатории (в последующем – отдел нефрологии НИЦ ММА им. И.М. Сеченова) младшим научным сотрудником, а в 1987-97 гг. – старшим научным сотрудником.

Работу в лаборатории (отделе) нефрологии В.А. Рогов совмещал с преподавательской работой ассистента на кафедре нефрологии и гемодиализа ФППОВ с момента организации кафедры в 1990 г. С 1996 г. – он доцент, а с 2000 г. – профессор этой же кафедры. В 1987 г. успешно защитил кандидатскую, а в 1999 г. – докторскую диссертации.

Виталий Аркадьевич Рогов был опытным врачом-нефрологом с большим стажем работы, признанным специалистом в области заболеваний почек у беременных.

Он – автор более 130 печатных работ и свидетельств на изобретения, до последнего времени продолжал работу в качестве профессора кафедры нефрологии и гемодиализа ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

В.А. Рогов проявил себя и успешным топ-менеджером в ряде крупных фармацевтических компаний, принимая активное участие в создании стратегий формирования их имиджа. Круг его интересов был весьма разнообразен. Это организация и проведение симпозиумов и конференций, активное участие в междуна-

родных конференциях, разработка и осуществление образовательных программ для врачей, управление и поддержание высокого уровня отношений с профессиональными ассоциациями (Всероссийским Научным Обществом Кардиологов).

В 2005 г. В.А. Рогов вместе с академиком Р.Г. Огановым и при активном участии профессоров С.Ю. Марцевича и С.А. Шальной учредают журнал «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», и этому журналу Виталий Аркадьевич отдавал весь свой опыт ученого и высококлассного организатора. Он создал великолепную команду, обладая способностью сплачивать коллектив, находить единомышленников. Формировал концепцию издания и координировал всю работу коллективов редакции и издательства.

Вместе с главным редактором академиком Р.Г. Огановым Виталий Аркадьевич участвовал в обсуждении путей развития журнала. Журнал стал одним из лидеров среди кардиологических журналов России, войдя в крупнейшие международные базы цитирования (Scopus, Web of Science и др.).

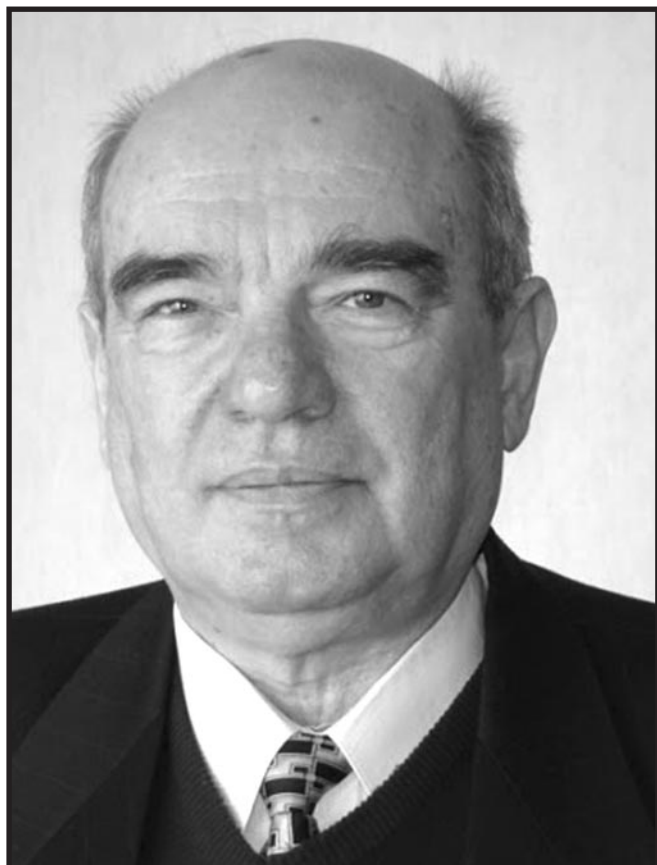
В.А. Рогов был интеллектуалом и трудоголиком, обладал высокой внутренней культурой, личным обаянием, активной жизненной позицией. Он обладал способностью убеждать, способностью принимать верные решения и нести за них ответственность.

Виталий Аркадьевич мог прекрасно организовать свое время, всегда везде успевал, и, за что бы ни брался, делал все на высоком уровне. Был интеллигентным, доброжелательным, деликатным человеком.

В.А. Рогов – из семьи потомственных врачей. Он был прекрасным семьянином: любил жену, дочерей, внука.

Сотрудники Столичной Издательской Компании, редакция и редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» выражают соболезнования родным и близким Виталия Аркадьевича в связи с тяжелой невосполнимой утратой и скорбят вместе с ними.

*Нам будет очень его не хватать.
В память о Виталии Аркадьевиче мы будем продолжать его дело.*



Бритов Анатолий Николаевич

(15.01.1934-03.12.2020)

Редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» с глубоким прискорбием сообщает, что 3 декабря 2020 г. ушел из жизни видный советский и российский кардиолог, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, член научного совета Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, член правления Российского кардиологического общества, Российского научного общества терапевтов, Московского общества кардиологов, член Европейского общества кардиологов, Американского и Европейского обществ гипертонии, член правления ассоциации по изучению артериальной гипертонии им. Г.Ф. Ланга и А.Л. Мясникова; член редколлегий журналов «Профилактическая медицина», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Российского кардиологического журнала», член редакционного совета журнала «Клиническая медицина».

Бритов Анатолий Николаевич родился 15 января 1934 г. в Москве. В 1959 г. окончил лечебный факультет 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова (ныне РНИМУ им. Н.И. Пирогова).

С 1959 по 1963 г. обучался в клинической ординатуре и очной аспирантуре на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета 2-го МОЛГМИ, руководимой академиком АМН СССР, профессором Павлом Евгеньевичем Лукомским. В 1965 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную клинической и биохимической дифференциальной диагностике острого инфаркта миокарда. С 1963 по 1971 гг. – ассистент, а 1971-1979 гг. – доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. В 1976-1979 гг. Анатолий Николаевич руководил курсом профессиональных заболеваний, а с 1979 по 1988 гг. – был заведующим лабораторией профилактики артериальной гипертонии Института профилактической кардиологии ВКНЦ АМН СССР. В период 1980-84 гг. А. Н. Бритов был координатором Всесоюзной кооперативной программы по профилактике артериальной гипертонии на промышленных предприятиях в 23 городах СССР, и по итогам этой программы Анатолий Николаевич и его сотрудники подготовили инструкцию к приказу Минздрава СССР по контролю артериальной гипертонии на территории всей страны. Благодаря проделанной работе в 1987-1989 гг. в СССР был самый низкий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за несколько десятилетий. В 1985 г. А.Н. Бритов успешно

защитил докторскую диссертацию на тему «Вторичная профилактика артериальной гипертонии в организованных популяциях».

Научные труды А.Н. Бритова широко известны не только в России, но и за рубежом. Анатолий Николаевич стоял у истоков профилактической кардиологии; принимал активное участие в организации 1-го Всемирного конгресса по профилактической кардиологии в Москве в 1985 г.

В 1985-1987 гг. проводилось международное эпидемиологическое исследование INTERSALT, в котором Анатолий Николаевич был ответственным исполнителем от России – в ходе исследования было показано, что избыточное потребление поваренной соли является одним из ведущих факторов риска артериальной гипертонии. В течение последних 15 лет Анатолий Николаевич руководил научными исследованиями по грантам РФФИ. Его научные интересы были направлены на изучение влияния социально-экономических и психологических факторов на сердечно-сосудистую систему в популяционных исследованиях, также он уделял большое внимание патогенетическим и клиническим аспектам артериальной гипертонии. Им опубликовано более 250 научных работ, под его руководством защищены 19 кандидатских и 8 докторских диссертаций. А.Н. Бритов награжден серебряной медалью ВДНХ СССР, медалями «Ветеран труда», «В память 850-летия Москвы».

С 1988 по 2020 гг. Анатолий Николаевич работал в Национальном медицинском исследовательском

центре терапии и профилактической медицины; с 1988 по 2006 гг. – руководитель отдела профилактики внутренних заболеваний, с 2007 по 2013 гг. – ведущий научный сотрудник отдела разработки клинических методов вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), с 2013 г. – руководитель лаборатории профилактики артериальной гипертонии отдела первичной профилактики ХНИЗ, с 2018 г. А.Н. Бритов – ведущий научный сотрудник отдела первичной профилактики ХНИЗ в системе практического здравоохранения, при этом одновременно, по совместительству работает профессором кафедры кардиологии факультета последипломного образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова, и его яркие лекции неизменно привлекали пристальное внимание и пользовались большим успехом у слушателей.

Анатолий Николаевич был добрым, отзывчивым, жизнерадостным человеком. Он помогал многим сотрудникам Центра в сложных жизненных ситуациях и словом, и делом. Он был главой большой семьи: любил проводить свободное время с внуками и правнуком.

Весь коллектив Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины и редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» скорбят и выражают искренние соболезнования родным и близким.

Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2020 г.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Кошельская О.А., Сулова Т.Е., Кологривова И.В., Марголис Н.Ю., Журавлева О.А., Харитонов О.А., Винницкая И.В. — Метаболические, воспалительные и визуальные биомаркеры в оценке анатомического стеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца — 1, 4
- Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. — Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет — 1, 10
- Зарудский А.А., Гаврилова А.А., Филиниченко Т.С. — Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике по данным Наблюдательного Исследования по Контролю Антикоагулянтной терапии у пациентов с Фибрилляцией Предсердий (НИКА-ФП) — 1, 19
- Мешков А.Н., Ершова А.И., Шальнова С.А., Алиева А.С., Бажан С.С., Барбараш О.Л., Богданов Д.Ю., Викторова И.А., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Калачикова О.Н., Концевая А.В., Либис Р.А., Медведева И.В., Невзорова В.А., Прищепа Н.Н., Ротарь О.П., Серебрякова В.Н., Трубаева И.А., Черных Т.М., Шутмова Е.А., Драпкина О.М., Бойцов С.А. — Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников — 1, 24
- Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Аничков Д.А., Кондратьева Т.Б. — Инфекционный эндокардит у пожилых — сравнительный анализ клиники, течения и исходов — 2, 166
- Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Агеев Ф.Т., Аникин Г.С., Ахметзянова Э.Х., Безуглова Е.И., Бекоева А.Б., Боровкова Н.Ю., Виноградова Н.Г., Горбунова Е.В., Горячева А.А., Жугрова Е.С., Кисляк О.А., Кляшев С.М., Кузьмин В.П., Липченко А.А., Матюшин Г.В., Михайлова Е.А., Невзорова В.А., Обрезан А.Г., Петричко Т.А., Петрова М.М., Рейдер Т.Н., Репин А.Н., Садовой В.И., Санина Н.П., Скрипченко А.В., Стрюк Р.И., Фаянс И.В., Хаишева Л.А., Хасанов Н.Р., Хохлов Р.А., Царева Е.Е., Черкашина А.Л., Шапошник И.И., Шелестова И.А., Шепель Р.Н., Ших Е.В., Яхонтов Д.А. — Эффекты телмисартана и его комбинаций на динамику офисного артериального давления: результаты проспективного наблюдательного исследования ТАЙНА — 2, 175
- Соболева Г.Н., Гостищев Р.В., Рогоза А.Н., Коткина Т.И., Самко А.И., Карпов Ю.А. — Влияние фармакологического прекондиционирования никорандилом перед плановым чрескожным коронарным вмешательством на отдаленный прогноз больных стабильной ишемической болезнью сердца — 2, 191
- Скирдено Ю.П., Николаев Н.А. — Алгоритм выбора антикоагулянта для больных фибрилляцией предсердий — 2, 199
- Измозерова Н.В., Попов А.А., Бахтин В.М., Шамбатов М.А. — Клинический профиль и медикаментозная терапия амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией — 2, 206
- Федоришина О.В., Протасов К.В., Торунова А.М. — Лекарственная коррекция сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией: результаты 52-недельного проспективного исследования АРТЕРИЯ-АГ — 2, 213
- Мостафа Ш., Санад У., Элькешк Э., Шавки М., Магди М. — Влияние размера и количества стентов на улучшение систолической функции левого желудочка после планового чрескожного коронарного вмешательства в краткосрочном периоде — 3, 342
- Ломакин Н.В., Бурячковская Л.И., Золин Д.А., Казей В.И. — Проспективное инициативное одноцентровое открытое пострегистрационное сравнительное исследование лабораторной эффективности различных форм ацетилсалициловой кислоты в кардиопротективной дозе с различным составом вспомогательных веществ: результаты исследования СФАИРОС — 3, 348
- Туктаров А.М., Филиппов А.Е., Обрезан А.А., Куколь Л.В. — Возможности контурного анализа пульсовой волны в диагностике раннего сосудистого старения — 3, 356
- Болдуева С.А., Леонова И.А., Захарова О.В. — Эффективность триметазидина и сулодексидина у больных с микроваскулярной стенокардией — 3, 363
- Калинкина Т.В., Ларева Н.В., Чистякова М.В., Горбунов В.В. — Взаимосвязь дисфункции эндотелия с развитием диастолической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью — 3, 370
- Ахильгова З.М., Алмазова И.И., Габитова Н.Х., Котаева Е.А., Автандилов А.Г. — Динамика сосудистой жесткости и эндотелиальной функции при комбинированном лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса — 3, 377
- Аргунова Ю.А., Зверева Т.Н., Помешкина С.А., Иванова А.В., Поликутина О.М., Груздева О.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. — Оптимизация комплексной программы реабилитации пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при выполнении коронарного шунтирования — 4, 508
- Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К., Гатаулин Р.Г., Оганесян К.А., Лобова Н.В., Джафарова З.Б. — Изменение жесткости сосудистой стенки у больных с ожирением и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий — 4, 516
- Фараг Ш.И., Арафа У.С., Хасан А.А.Э., Машхур Х.М., Бендари А.М. — Реальная оценка профиля международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих антагонисты витамина К — 4, 522
- Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Давиташвили С.А., Лишута А.С., Сафарян А.С. — Изучение возможности оптимизации алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике — 4, 528
- Фоломеева Л.И., Филиппов Е.В. — Структурные и функциональные изменения миокарда у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий — 4, 536
- Курехян А.С., Смирнова М.И., Горбунов В.М., Кошелевская Я.Н., Деев А.Д., Лукьянов М.М. — Частота и характеристики фенотипов артериального давления у больных с артериальной гипертензией и хроническими болезнями органов дыхания (исследование данных амбулаторной практики кардиолога) — 4, 542
- 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 — 5, 670
- 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 — 5, 678
- 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) — 5, 686
- Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутищенко Н.П. — Фармакоэкономический анализ терапии воспроизведенными препаратами статинов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (по данным исследования ПРИОРИТЕТ) — 5, 693
- 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 — 5, 699
- Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е., Трегубов А.В. — Приверженность врачей рекомендациям по применению пероральных антикоагулянтов — 5, 706
- 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 — 5, 713

- 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 – 5, 721
- Скрипникова И.А., Колчина М.А., Косматова О.В., Мягкова М.А., Новиков В.Е., Исаякина О.Ю., Драпкина О.М. Оценка доклинических проявлений атеросклероза коронарных и периферических артерий и параметров костной прочности у женщин – 6, 868
- Фараг Ш.И., эль-Раббат Х.Э., эль-Авади М.А., Сабри А.М. Роль speckle-tracking эхокардиографии в оценке ремоделирования левого желудочка после инфузии стрептокиназы у пациентов с острым передним инфарктом миокарда – 6, 876
- Нигматулова М.Д., Клейменова Е.Б., Яшина Л.П., Отделенов В.А., Пающик С.А., Конова О.Д., Сычев Д.А. Соблюдение клинических рекомендаций по предоперационной оценке и коррекции сердечно-сосудистого риска при внекардиальных хирургических вмешательствах – 6, 881
- Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Перверзева К.Г., Загребельный А.В., Окшина Е.Ю., Якусевич В.В., Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Гомова Т.А., Федотова Е.Е., Валиахметов М.Н., Михин В.П., Масленикова Ю.В., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.В., Таций Ю.Е., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА) – 6, 888
- Исаякина О.Ю., Розанов В.Б., Александров А.А., Котова М.Б. Ассоциация курения с показателями структуры и функции сосудов у мужчин среднего возраста – 6, 899
- Гиларов М.Ю., Константинова Е.В., Ковалец П.В., Сливин А.В., Удовиченко А.Е., Нестеров А.П., Светлова О.Н., Свет А.В. Какие факторы ассоциированы с развитием контраст-индуцированной нефропатии у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике? – 6, 908
- Раззакова Ч.М., Зиганшина Л.Е. Мониторинг цен на кардиоваскулярные лекарства как инструмент анализа эффективности государственных мер по обеспечению доступности лекарств на региональном уровне – 6, 916
- КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ**
- Никитин А.Э., Аверин Е.Е., Рожков Д.Е., Созыкин А.В., Проценко Г.А. – Опыт применения алирокумаба для достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний – 1, 33
- Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Игнатенко Г.А., Гасендик Е.С., Харченко А.В., Поваляева И.Б. – Снижение эффективности варфарина в результате межлекарственного взаимодействия (клинический случай) – 1, 40
- Драпкина О.М., Зейнапур А.А., Клевина А.С., Васильева О.Б. – Боли за грудиной у пациента с известной ишемической болезнью сердца. Всегда ли рецидив стенокардии? – 1, 46
- Кочетков А.И., Лопухина М.В., Котаева Е.А., Кириченко А.А., Остроумова О.Д. – Возможности фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл в лечении впервые выявленной артериальной гипертензии у пациентки среднего возраста (клинический пример) – 2, 221
- Благова О.В., Коган Е.А., Седов В.П., Лутохина Ю.А., Недоступ А.В., Отт А.В., Дашинмаева Л.М., Заклязьминская Е.В. – Кардиомиопатия с рестриктивно-гипертрофическим фенотипом и первоначальным морфологическим диагнозом «амилоидоз» как проявление болезни Данона у женщины – 2, 231
- Мясников Р.П., Куликова О.В., Мешков А.Н., Киселева А.В., Шумарина А.О., Корещий С.Н., Жарикова А.А., Дивашук М.Г., Харлап М.С., Сердюк С.Е., Мершина Е.А., Силицын В.Е., Бойцов С.А., Драпкина О.М. – Новый вариант в гене MYH7 у пациентов с семейной формой некомпактной кардиомиопатии с доброкачественным течением – 3, 383
- Иванова Н.В., Зиминова В.Ю., Битакова Ф.И., Гришкин Ю.Н., Сайганов С.А. – Инфекционный эндокардит при болезни Уиппла (Whipple's disease). Клинический случай – 3, 392
- Новоселова А.А., Якушин С.С. – Тромбоз механического клапана сердца: трудности диагностики на примере клинического случая с летальным исходом – 3, 399
- 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 (рецидивирующий инфекционно-иммунный): особенности течения заболеваний, роль базисной терапии (Часть I) – 4, 550
- Цыганкова О.В., Батлук Т.И., Латынцева Л.Д., Ахмерова Е.В., Ахмеджанов Н.М. – В «лабиринте» рефрактерной артериальной гипертензии. Фокус на первичный гиперальдостеронизм – 4, 557
- 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) – 5, 730
- 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 – 5, 737
- Черепанова Н.А., Муллоа 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) – 5, 742
- Копылов В.Ю. Изучение функционального состояния проксимальных почечных канальцев у пациентов с бессимптомной хронической сердечной недостаточностью на фоне дислипидемии и его коррекция при лечении симвастатином – 6, 925
- Недогода С.В., Санина Т.Н., Цома В.В., Ледаева А.А., Чумачек Е.В., Саласюк А.С., Власов Д.С., Бычкова О.И. Оптимизация контроля артериального давления и органопротекции с помощью фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией – 6, 931
- СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ**
- Кириллова И.Г., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Удачка Е.В., Маркелова Е.И., Горбунова Ю.Н., Корсакова Ю.О., Глухова С.Н. – Хроническая сердечная недостаточность у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противоревматической терапии – 1, 51
- Остроумова О.Д., Голобородова И.В. – Клинические и патофизиологические аспекты влияния антикоагулянтов на костную ткань – 3, 404
- Дадаева В.А., Александров А.А., Орлова А.С., Драпкина О.М. – Сон и ожирение: механизмы взаимосвязи – 4, 564
- Сумин А.Н. – Актуальные вопросы оценки и коррекции риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях – 5, 749
- Батушин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы – 6, 938
- ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ**
- Лукьянов М.М., Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Худяков М.Б., Окшина Е.Ю., Кудряшов Е.В. – Пациенты с сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа по данным регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН: характеристика мультиморбидности и исходов, оценка потенциального эффекта дапаглитозина в российской клинической практике – 1, 59
- Суворова Е.И., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. – Ассоциация объема потребления медицинских услуг и частоты случаев временной нетрудоспособности с основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации по данным популяционного исследования – 1, 69
- Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Тарасов В.И., Викторова И.А., Редько А.Н., Прищепа Н.Н., Якушин С.С., Драпкина О.М. – Скорость клубочковой фильтрации, ее ассоциации с факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты исследования ЭССЕ-РФ-2 – 2, 240
- Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Быкова И.С., Кашталап В.В., Эрлих А.Д. – Особенности факторов риска, течения инфаркта миокарда и тактики ведения пациентов молодого возраста по данным двух госпитальных регистров – 2, 250
- Андреев Е.Ю., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Перверзева К.Г., Диндикова В.А., Маковеева А.Н., Кудряшов Е.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М.

- Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторно-поликлинической практике: демографические характеристики, факторы риска и приверженность медикаментозному лечению (данные регистра РЕКВАЗА) — 2, 258
- Баланова Ю.А., Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Муканеева Д.К., Худяков М.Б., Драпкина О.М. — Экономический ущерб от артериальной гипертензии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации — 3, 415
- Калинина А.М., Антонов К.А., Горный Б.Э., Дубовой И.И., Драпкина О.М. — К вопросу о качестве диспансеризации: диагностическая значимость опросного метода выявления вероятности кардио-церебральных симптомов — 3, 424
- 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., Трубаева 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 — 5, 759
- 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 — 5, 770
- 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 — 5, 780
- 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 — 5, 787
- Концевая А.В., Долудин Ю.В., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Региональные особенности госпитализаций и обращений за амбулаторной медицинской помощью при артериальной гипертензии с позиции концепции ВОЗ по заболеваниям, которые должны контролироваться на уровне оказания амбулаторной помощи — 6, 948
- Швабская О.Б., Карамнова Н.С., Измайлова О.В. Здоровое питание: новые рационы для индивидуального использования — 6, 958
- Баланова Ю.А., Концевая А.В., Карамнова Н.С., Муканеева Д.К., Драпкина О.М. Меры популяционной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, направленные на снижение потребления соли: международный опыт и перспективы внедрения в Российской Федерации — 6, 966
- СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ**
- Марцевич С.Ю., Жаркова Е.Д., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Загребельный А.В. — Попытка привести качество терапии больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца в соответствие с современными клиническими рекомендациями (исследование ALIGN): дизайн и первые результаты — 1, 75
- Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Золотарева Н.П., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Старцев Д.А., Благодатских С.В. — Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: динамика клинико-демографических характеристик и тактика догоспитального и госпитального лечения выживших пациентов, перенесших острый коронарный синдром, за 4-летний период — 2, 256
- Марцевич С.Ю. — Лечение больных с COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: не забывать о принципах доказательной медицины — 2, 273
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П., Калайджян Е.П., Каспарова Э.А., Загребельный А.В., Лукина Ю.В., Евдаков В.А. — Основные сердечно-сосудистые осложнения и показатели смертности в течение первых полутора лет после перенесенного острого инфаркта миокарда: данные проспективного амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ — 3, 432
- Марцевич С.Ю., Гусейнова Э.Т., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Благодатских С.В. — Оценка приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: дизайн и первые результаты исследования COMPLIANCE — 4, 571
- 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 — 5, 798
- Васюкова Н.О., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Звонарева О.И., Марцевич С.Ю. Исследование TRUST: участие в рандомизированных контролируемых исследованиях и последующая приверженность к посещению лечебных учреждений и приему лекарственных препаратов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Часть II. Оценка качества терапии — 6, 977
- ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ**
- Драпкина О.М., Кабурова А.Н. — Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии — 2, 277
- Шепель Р.Н., Драпкина О.М. — Ангиогенез у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: фокус на эндотелиальный фактор роста сосудов, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета — 3, 439
- Караганов К.С., Лишута А.С., Беленков Ю.Н. — Использование метода усиленной наружной контрпульсации в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца — 4, 579
- Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. — Эпикардальная жировая ткань как новая цель терапевтических вмешательств — 4, 585
- Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Фролова А.С. — Телоциты и фибрилляция предсердий: от фундаментальных исследований к клинической практике — 4, 590
- ТОЧКА ЗРЕНИЯ**
- Остроумова О.Д., Черняева М.С., Сычев Д.А. — Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп — 1, 82
- Родионов А.В. — Высокая вариабельность артериального давления — дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений — 1, 94
- Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Доценко Ю.В., Курочкин М.С., Ломакин Н.В. — Клиническое значение блокады тромбина с помощью малых (2,5мг) доз ривароксана у больных ишемической болезнью сердца — 1, 99
- Миклишанская С.В., Соломасова Л.В., Мазур Н.А. — Ожирение и механизм его отрицательного влияния на структуру и функцию сердца — 1, 108
- Сапельников О.В., Куликов А.А., Черкашин Д.И., Гришин И.Р., Николаева О.А., Акчуринов Р.С. — Фибрилляция предсердий: механизмы развития, подходы и перспективы терапии — 1, 118
- Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Платонова Е.В. — Многообразие современных методов измерения артериального давления и рекомендации Европейского общества гипертонии 2018 года — 1, 126
- Закиров Н.Х., Кеворков А.Г., Расулов А.Ш., Турсунов Э.Я. — Вариабельность и турбулентность ритма сердца в прогнозе жизнеугрожающей желудочковой аритмии у пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда — 1, 133
- Лобастов К.В., Счастливцев И.В. — Актуальный статус прямых оральных антикоагулянтов при лечении венозных тромбозомболических осложнений у онкологических больных — 2, 286
- Дробот Н.В., Гусейнова Э.Ш., Пироженов А.А. — Особенности подходов к антикоагулянтной терапии коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий, сахарным диабетом и нарушением функции почек — 2, 296
- Татарский Б.А., Казеннова Н.В., Напалков Д.А. — Риск инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих прямой ингибитор тромбина: мифы и реальность — 2, 301
- Акашева Д.У., Драпкина О.М. — Средиземноморская диета: история, основные компоненты, доказательства пользы и возможность применения в российской реальности — 2, 307
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. — Лечение артериальной гипертензии: есть ли место для персонализации подхода в рамках современных рекомендаций? — 3, 449

- Сафарян А.С., Саргсян В.Д., Небиеридзе Д.В. — Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния (Часть 2) — 3, 457
- Канорский С.Г. — Ишемическая болезнь сердца с высоким риском осложнений: как идентифицировать таких пациентов и выбирать тактику ведения — 3, 465
- Сумин А.Н. — Новый диагностический алгоритм при обследовании больных с подозрением на хронический коронарный синдром: вопросы остаются? — 3, 474
- Гафурова Н.М., Ших Е.В., Остроумова О.Д. — Современные клинико-фармакологические подходы к применению петлевых диуретиков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью — 4, 595
- Журавлева М.В., Лучинина Е.В., Шелехова Т.В., Сереброва С.Ю., Белков С.А., Дмитриев А.И., Городецкая Г.И. — Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Взгляд клинического фармаколога — 4, 601
- Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шибанова И.А. — Сердечно-сосудистая коморбидность: пациент с ишемической болезнью сердца и атеросклерозом периферических артерий. Как выявить и управлять рисками ишемических событий? — 4, 607
- Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Буторов В.Н., Кроткова И.Ф. — Как выбрать оптимальную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов первой линии? Преимущества комбинации амлодипина и телмисартана — 4, 614
- Демидова Т.Ю., Кисляк О.А. — Особенности течения и лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа — 4, 623
- Марцевич С.Ю. — И вновь продолжается спор: какой прямой антикоагулянт более эффективен и безопасен при назначении больным с фибрилляцией предсердий — 4, 635
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М. — Фибрилляция предсердий: связь с физической активностью и эффекты кардиореабилитации — 5, 804
- Стрыгин А.В., Толкачев Б.Е., Стрыгина А.О., Доценко А.М. — Клинико-фармакологические подходы к назначению ряда антигипертензивных препаратов центрального действия при неконтролируемой артериальной гипертензии — 5, 815
- Комлев А.Е., Саидова М.А., Имаев Т.Э., Шитов В.Н., Акчуринов Р.С. — Гемодинамические варианты тяжелого аортального стеноза — 5, 822
- Ларина В.Н., Мкртычев Д.С., Кузнецова В.А., Тяжелников А.А. — Возможные подходы к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний — 5, 831
- Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Применение пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами: что нового? — 6, 984
- Кочетков А.И. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертензии: есть ли различия? — 6, 994
- Клименко А.А., Демидова Н.А., Шостак Н.А., Анищенко М.О. Тромботическое поражение легочного сосудистого русла у больных, перенесших тромбоэмболию легочной артерии — 6, 1002

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

- Переверзев А.П., Шевченко Д.А., Филиппова А.В., Кириченко А.А., Кроткова И.Ф., Остроумова О.Д. — Левокарнитин в лечении полиморбидных пациентов — 1, 139
- Симакова М.А., Моисеева О.М. — Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы в терапии пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: новые данные — 2, 317
- Гиларевский С.Р. — Назначение лекарственных препаратов по показаниям, не указанным в инструкции («off-label»): сложная проблема современной клинической практики — 2, 324
- Гайсенко О.В. — Лекарственные взаимодействия и побочные эффекты совместного назначения хлорохина/гидроксихлорохина и азитромицина: к вопросу рациональной фармакотерапии пациентов с COVID-19 противовирусными препаратами — 3, 481

- Кочетков А.И., Батюкина С.В., Остроумова О.Д., Назранова М.Ю. — Возможности фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в церебропротекции: фокус на комбинацию амлодипина и рамиприла — 3, 487
- Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. — Значение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике нарушений сердечного ритма — 3, 498
- Лебедев П.А., Гаранин А.А. — От низкодозовых фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов до мультитаргетной терапии сердечно-сосудистых заболеваний — 4, 638
- Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Ших Е.В., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Демченкова Е.Ю. — Ингибиторы PCSK9 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями: рекомендации и вопросы обеспечения — 4, 644
- Остроумова О.Д., Аляутдинова И.А., Кочетков А.И., Литвинова С.Н. — Фелодипин в лечении артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — 4, 654
- Кобалава Ж.Д., Кохан Е.В. — Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия: время анти-«липотензивной» терапии? — 5, 842
- Савинова А.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Бочанова Е.Н., Насырова Р.Ф. — Фармакокинетика и фармакогенетика аписабана — 5, 852
- Филиппов Е.В. Стратегия переключения в ведении пациентов с легочной артериальной гипертензией. Результаты исследования REPLACE — 6, 1009
- Ускач Т.М., Терещенко А.С. Современная антитромбоцитарная терапия при чрескожном коронарном вмешательстве. Как сделать правильный выбор? — 6, 1017
- Велиева Р.М., Печерина Т.Б., Воробьев А.С., Кашталап В.В., Седых Д.Ю. Актуальные вопросы управления рисками ишемических и геморрагических событий на фоне антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом — 6, 1024
- Павлова Т.В. Пожилой коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий: что важно знать, и на что необходимо обращать внимание при назначении антикоагулянтов? — 6, 1031

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

- Ежов М.В., Катапано А., Эскобар К., Кухарчук В.В., Воевода М.И., Драпкина О.М., Шальнова С.А., Стародубова А.В., Гуревич В.С., Шапошник И.И., Большакова О.О., Ойроткина О.Ш., Алиева А.С. — Роль препаратов на основе красного дрожжевого риса в немедикаментозной коррекции дислипидемии при низком и среднем кардиоваскулярном риске (заключение экспертов) — 1, 147

АКТУАЛЬНОЕ ИНТЕРВЬЮ

- Небиеридзе Д.В. — Гиперурикемия — как фактор сердечно-сосудистого риска — 1, 156

ЮБИЛЕИ

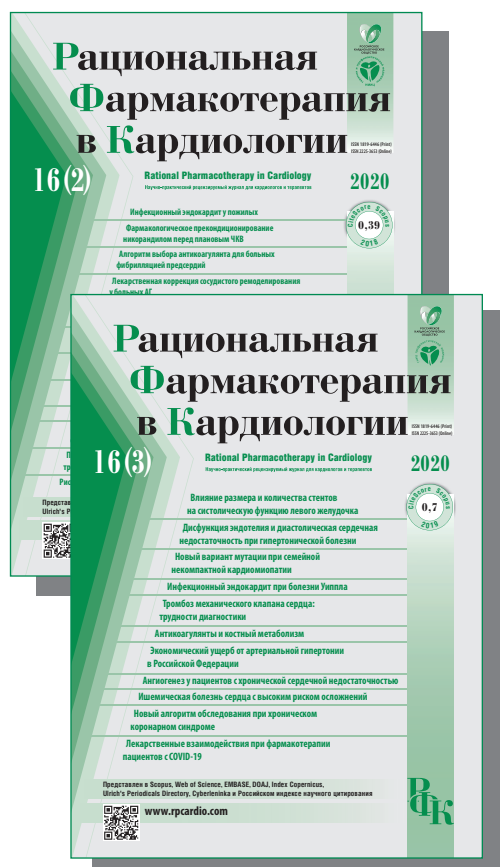
- Юрий Исаевич Гринштейн. К 70-летию со дня рождения — 2, 335
- К 70-летию профессора Андрея Аполлоновича Кириченко — 4, 663

НЕКРОЛОГ

- Оганов Рафаэль Гегамович (09.12.1937-24.09.2020) — 5, 861
- Рогов Виталий Аркадьевич (01.10.1957-17.11.2020) — 6, 1039
- Бритов Анатолий Николаевич (15.01.1934-03.12.2020) — 6, 1041

ИНФОРМАЦИЯ

- Бутина Е.К. — Отчет о работе редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2019 году — 1, 158
- Перечень бесплатных лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, не являющихся льготниками — 1, 159



Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
на первое полугодие 2021 г. вы можете не только с помощью:

- 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.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

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.

Кассир

Плательщик (подпись) _____



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

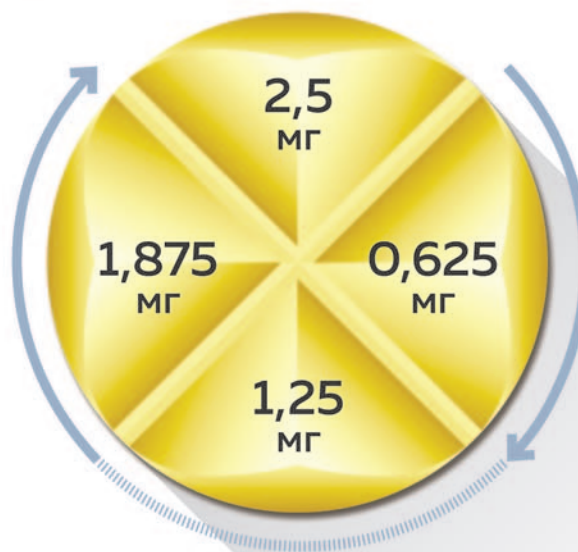
ИНДАП®

индапамид

таблетка 2,5 мг

NEW*

-  специфическая вазодилатация¹
-  субклиническое диуретическое действие¹
-  метаболически нейтральный¹
-  способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка сердца¹
-  снижает риск развития инсульта и деменции²
-  однократный прием¹
-  таблетка, делимая на 4 равные части¹



ЛП-005712 от 09.08.2019

Делимая таблетка для моно- и комбинированной терапии АГ. Возможность индивидуального подбора дозы

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Индап®.
2. Остроумова О.Д., Черняева М.С. Антигипертензивные препараты в профилактике когнитивных нарушений и деменции: фокус на антагонисты кальция и диуретики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):79-91.

* Новая форма выпуска препарата Индап® в России.

 **PRO.MED.CS**
Praha a.s.

Уполномоченный представитель держателя
регистрационного удостоверения в России:
ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, 15, стр. 1
Тел./факс: 8 (495) 679-07-03, 8 (985) 993-04-15
E-mail: info@promedcs.ru; www.promedcs.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

реклама

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОКС/ЧКВ С ПОЗИЦИИ АНТИАГРЕГАНТА 1-Й ЛИНИИ¹



Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с ОКС, которым проводится ЧКВ³



Более выраженное действие по сравнению с клопидогрелом
в снижении частоты ПКТ и ВКТ с 3-го дня и до 450 дней²



Среди пациентов, которым показан прасугрел (Эффиент®) 10 мг, нет отличий от терапии
клопидогрелом 75 мг по риску «больших» по классификации TIMI, не связанных с АКШ кровотечений²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав.* Прасугрел гидрохлорид 5,49/10,98 мг соответствует прасугрелу (основанию) 5,00/10,00 мг. **Показания к применению.*** Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ): пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда (ИМ); без подъема сегмента ST (ИМБПСТ), которым проводится ЧКВ. Пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМСПСТ), которым проводится первичное или отложенное ЧКВ. Для предупреждения тромбоза стента при ОКС. **Способ применения и дозы.*** Внутрь, независимо от приема пищи. Недопустимо ломать таблетку перед приемом. Прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с НС/ИМБПСТ, которым проводится коронарная ангиография в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время ЧКВ. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом, включая Эффиент®, может привести к повышенному риску тромбоза, ИМ или смерти вследствие основного заболевания. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела < 60 кг: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Поддерживающая доза 10 мг не рекомендуется. Пациенты в возрасте ≥ 75 лет: применение лекарственного препарата Эффиент®, как правило, не рекомендуется, если лечение считается необходимым, то прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг, далее назначается ежедневная поддерживающая доза 5 мг. Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы не требуется (класс А и В по шкале Чайлд-Пью). Дети и подростки: не рекомендуется, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны. **Противопоказания.*** Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту, входящему в состав препарата; состояния с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например при язвенной болезни; транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; планируемое срочное аортокоронарное шунтирование (АКШ), поскольку это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендуется (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела. **Особые указания.*** Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП — серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Хирургическое вмешательство: пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении прасугрела при планировании хирургических вмешательств или назначении новых лекарственных препаратов. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. Риск кровотечения: у пациентов с ИМБПСТ, принимавших нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией, увеличивался риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу прасугрела во время ЧКВ. Пациентов следует предупреждать о возможном увеличении времени кровотечения на фоне приема прасугрела (в комбинации с АСК) и необходимости информировать врача о любых возникших кровотечениях. Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек: сообщалось о случаях у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиазидиридам в анамнезе. Лактаза. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией принимать препарат не следует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.*** Варфарин: с особой осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): в связи с возможностью увеличения риска кровотечения применение прасугрела на фоне постоянной терапии НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) должно проводиться с особой осторожностью. Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6: прасугрел — слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасугрел на 23% снижал эффект гидроксифлу-

пропиона — метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным, только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, циклофосфамид или эфавиренз). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментами цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450. Также можно одновременно применять с АСК, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы, и с блокаторами H2-гистаминовых рецепторов. **Беременность* и период грудного вскармливания.*** Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком. В период грудного вскармливания применение препарата не рекомендуется. Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций.*** Не установлено. **Побочное действие.*** Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении ОКС). Кровотечения, не связанные с АКШ: «большие» кровотечения по классификации TIMI (угрожающие жизни, в том числе фатальные; клинически выраженные внутричерепные кровотечения; требующие интродуплированных препаратов; требующие хирургического вмешательства; требующие переливания крови (≥ 4 единиц)); «малые» кровотечения по классификации TIMI. Кровотечения, связанные с АКШ: «малые» кровотечения по классификации TIMI, большие кровотечения по классификации TIMI (фатальные, повторная операция, переливание ≥ 5 единиц крови, кровоизлияние в мозг). Побочные реакции геморрагического характера. Часто: гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, экхимозы, гематурия, гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции, ушиб. Нечасто: внутриглазное кровоизлияние, кровохарканье, ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровавый стул (гематокезия), забрюшинное кровотечение, подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры. Нежелательные реакции негеморрагического характера. Часто: анемия, кожная сыпь. Редко: тромбоцитопения. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе. Нежелательные реакции, выявленные методами сбора спонтанных сообщений. Редко: реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. Очень редко: тромбоцитопеническая пурпура. **Передозировка.*** Фармакологические свойства.* Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y₁₂ к аденозиндифосфату и ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. **Форма выпуска.*** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-000675.

АО «Сервье», Россия, 125196, г. Москва, Лесная ул., дом 7, этаж 7, 8, 9.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.servier.ru

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.
** Исследование Тритон-Тими 38.

АКШ — аортокоронарное шунтирование, БКТ — вторичные конечные точки (выявленный/возможный тромбоз стента, смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, ишемическая реваскуляризация целевого сосуда в течение 30 дней или повторная госпитализация по причине коронарно-ишемических событий), ОКС — острый коронарный синдром, ПКТ — первичные конечные точки (нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистой причины), ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Эффиент®
прасугрел таблетки

1. Двойная антитромботическая терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года, Российский кардиологический журнал. 2018; 23(8): 113-163. 2. Antman E. M., Wiviott S. D., Murphy S. A. et al. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol. 2008; 51 (21): 2028-2033/Antman E. и соавт. Ранние и отдаленные преимущества прасугрела в лечении пациентов с ОКС и ЧКВ, исследование Тритон-Тими 38. Журнал Американского колледжа кардиологов. 2008; 51(21): 2028-2033. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эффиент® ЛП-000675 от 05.07.17.

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.

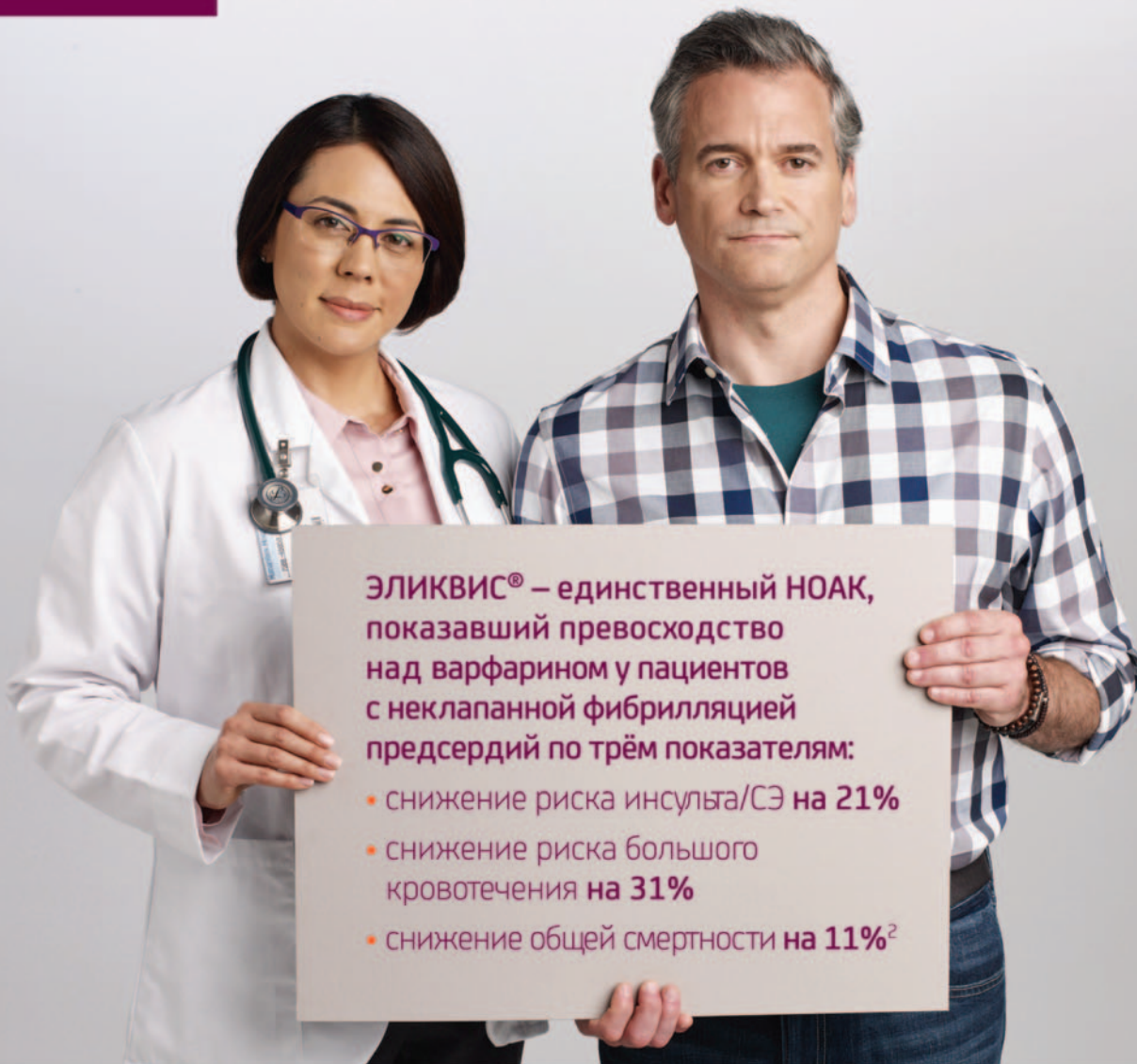
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; РГЦ – растворимая гуанилатциклаза.

АО «БАЙЕР», Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

РЕКЛАМА

от 07 октября 2020 года

ПРОСТОЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ РЕЖИМ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ВСЕХ ПОКАЗАНИЯХ¹



**ЭЛИКВИС® – единственный НОАК,
показавший превосходство
над варфарином у пациентов
с неклапанной фибрилляцией
предсердий по трём показателям:**

- снижение риска инсульта/СЭ на **21%**
- снижение риска большого кровотечения на **31%**
- снижение общей смертности на **11%**²

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®. МНН: аликсабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг аликсабана. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: – 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 хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; – Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к аликсабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженная внутрисклеральная или интравитреальная изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии аликсабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Частыми нежелательными реакциями были кровотечения: различные локализации (носовые, желудочно-кишечные, ректальные,

кровоотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести в воде, водной дисперзии, яблочном соке или 5% водном растворе декстрозы и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной дисперзии, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу аликсабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагулянтного эффекта возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, возможно применение нагрузочной дозы аликсабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационные удостоверения: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции. Дата версии: 31.05.2019.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®. 2. Granger C.B. et al. N Engl J Med. 2011; 365: 981–992.



ООО «Пфайзер Инновации»

Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.ru

Реклама



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет – сайте www.pfizermedinfo.ru

PP-ELI-RUS-0774 19.11.2019