

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

11 (6)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2015

**Рекомендации TRIPOD: как представлять
результаты исследований?**

**Treatment of acute ST-segment elevation myocardial
infarction in patients with COPD / Лечение острого
инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у
пациентов с ХОБЛ**

**Сопутствующие заболевания и отдаленный прогноз при
хронической ИБС (по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС)**

**Первый Российский регистр больных хронической
сердечной недостаточностью и фибрилляцией
предсердий (РИФ-ХСН)**

**Клинико-экономический анализ применения апиксабана
для лечения венозных тромбозмболических осложнений**

Поражение сердца при лимфомах

Неоатеросклероз в стенте

Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка

**Фармакоинвазивный подход к лечению пациентов
с ОКС с подъемом сегмента ST**

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

www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

**Р
Ф
К**

INTERNIST.RU

16–18
февраля
2016 г.



V Международный Интернет Конгресс специалистов по внутренним болезням

- Крупнейшее интернет-мероприятие для врачей
- Прямой эфир
- Симпозиумы международных профессиональных медицинских обществ и ассоциаций
- Все лекции имеют статус "Мастер-класс"
- Аккредитовано в системе Непрерывного медицинского образования
- Материалы Конгресса в печатном сборнике

Задайте вопрос или оставьте комментарий в прямом эфире!



ИНТЕРНЕТ СЕССИЯ

ВСЕРОССИЙСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ
ИНТЕРНЕТ-ПРОГРАММА ДЛЯ ВРАЧЕЙ

О ПРОЕКТЕ

СОБЫТИЯ

ВИДЕОАРХИВ

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

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

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2015; т.11, №6 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2015; v.11, N 6

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

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы:

Каталог агентства «Роспечать» - 20168

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

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

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

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

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

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

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 332
Тел. +7 (499) 553-68-47. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 332. Moscow 101990
Ph. +7 (499) 553-68-47. E-mail: otsec@sticom.ru

Отпечатано:

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



Столичная
Издательская
Компания

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

Директор по маркетингу и продажам *Marketing and Sales Manager*
Васильева И.В. *Vasilyeva I.V.*
Дизайн, верстка *Design, desktop publishing*
Меликян Т.Г. *Melikyan T.G.*
Администратор сайта *Website Manager*
Шипилов К.А. *Shipilov K.A.*

Номер подписан в печать 24 декабря 2015 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2015

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2015

Главный редактор Оганов Р.Г.	Editor-in-Chief Oganov R.G.
Заместители главного редактора Бойцов С. А. Марцевич С. Ю. Шальнова С. А.	Deputies Editor-in-Chief Boytsov S.A. Martsevich S.Yu. Shalnova S.A.
Ответственный секретарь Смирнова М. И.	Executive Editor Smirnova M.I.
Выпускающий редактор Лишута А. С.	Managing Editor Lishuta A. S.
Редакционная коллегия Аничков Д. А. (Москва) Ахмеджанов Н. М. (Москва) Бурцев В. И. (Москва) Васюк Ю. А. (Москва) Гиляревский С. Р. (Москва) Голиков А. П. (Москва) Горбунов В. М. (Москва) Деев А. Д. (Москва) Довгалецкий П. Я. (Саратов) Дошечин В. Л. (Москва) Драпкина О.М. (Москва) Задонченко В. С. (Москва) Закирова А. Н. (Уфа) Калинина А. М. (Москва) Колос И. П. (Москва) Конради А. О. (Санкт-Петербург) Концевая А. В. (Москва) Кутишенко Н. П. (Москва) Кухарчук В. В. (Москва) Латфуллин И. А. (Казань) Лопатин Ю. М. (Волгоград) Лукьянов М. М. (Москва) Мартынов А. И. (Москва) Матюшин Г. В. (Красноярск) Небиеридзе Д. В. (Москва) Никитин Ю. П. (Новосибирск) Перова Н. В. (Москва) Подзолков В. И. (Москва) Поздняков Ю. М. (Жуковский) Савенков М. П. (Москва) Сулимов В. А. (Москва) Ткачёва О. Н. (Москва) Фишман Б. Б. (Великий Новгород) Чазова И. Е. (Москва) Шалаев С. В. (Тюмень) Шостак Н. А. (Москва) Якусевич В. В. (Ярославль) Якушин С. С. (Рязань)	Editorial Board Anichkov D. A. (Moscow) Akhmedzhanov N. M. (Moscow) Burtsev V. I. (Moscow) Vasyuk Yu. A. (Moscow) Gilyarevskiy S. R. (Moscow) Golikov A. P. (Moscow) Gorbunov V.M (Moscow) Deev A. D. (Moscow) Dovgalevsky P. Ya. (Saratov) Doshchitsin V. L. (Moscow) Drapkina O.M. (Moscow) Zadionchenko V. S. (Moscow) Zakirova A. N. (Ufa) Kalinina A. M. (Moscow) Kolos I. P. (Moscow) Konradi A. O. (St-Petersburg) Kontsevaya A. V. (Moscow) Kutishenko N. P. (Moscow) Kukharchuk V. V. (Moscow) Latfullin I. A. (Kazan) Lopatin Yu. M. (Volgograd) Loukianov M. M. (Moscow) Martynov A. I. (Moscow) Matyushin G. V. (Krasnoyarsk) Nebieridze D. V. (Moscow) Nikitin Yu. P. (Novosibirsk) Perova N. V. (Moscow) Podzolkov V. I. (Moscow) Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky) Savenkov M. P. (Moscow) Sulimov V. A. (Moscow) Tkacheva O. N. (Moscow) Fishman B. B. (Veliky Novgorod) Chazova I. Ye. (Moscow) Shalaev S. V. (Tyumen) Shostak N. A. (Moscow) Yakusevich V. V. (Yaroslavl) Yakushin S. S. (Ryazan)

Международный редакционный совет Адамян К. Г. (Ереван, Армения) Вардас П. (Ираклион, Греция) Виджейрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия) ДеМария А. (Сан-Диего, США) Джусипов А. К. (Алматы, Казахстан) Кенда М.Ф. (Любляна, Словения) Коваленко В.Н. (Киев, Украина) Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан) Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь) Попович М. И. (Кишинев, Молдова) Пушка П. (Хельсинки, Финляндия) Стаченко С. (Эдмонтон, Канада) Цинамдзгвришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)	International Advisory Board Adamjan K. G. (Erevan, Armenia) Vardas P. (Heraklion, Greece) Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India) DeMaria A. (San Diego, USA) Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan) Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia) Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine) Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan) Mrochek A. G. (Minsk, Belarus) Popovich M. I. (Kishinev, Moldova) Puska P. (Helsinki, Finland) Stachenko S. (Edmonton, Canada) Tsinamdzgvirshvili B. V. (Tbilisi, Georgia)
--	--

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

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ

Рекомендации TRIPOD: как представлять результаты диагностических и прогностических исследований?

И.П. Колос, Д.А. Аничков, С.А. Бойцов от имени редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»558

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных хронической обструктивной болезнью легких: данные ретроспективного одноцентрового исследования (госпитальный период)

Д.Б. Немик, Г.В. Матюшин, А.В. Протопопов, С.А. Устюгов, А.В. Шульмин561

Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ИБС по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС

С.Н. Толпыгина, С.Ю. Марцевич, А.Д. Деев571

Первый российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Н.В. Романова, Ю.Ф. Осмоловская, С.П. Голицын577

Употребление алкоголя больными сердечно-сосудистыми заболеваниями (результаты анкетирования кардиологических больных в амбулаторной практике)

О.Д. Остроумова, И.Е. Николаева, С.Я. Ерегин, И.В. Покровская, К.А. Ищенко582

Нефрогенные факторы формирования резистентности к антигипертензивной терапии у больных первичной артериальной гипертензией

Н.В. Теплова, В.А. Люсов, Р.Г. Оганов, Е.М. Евсиков, Р.А. Шарипов, М.Х. Жапоева, Е.Г. Курумлиду590

Ремоделирование левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка

М.Т. Бейшенкулов, З.М. Чазымова, А.С. Абылгазиева, К.Р. Калиев595

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ**Клинико-экономический анализ применения апиксабана для лечения венозных тромбозмболических осложнений**

О.В. Шаталова601

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Спасая сердце, рискуем повредить почки (клинический случай)

В.А. Баталин, О.М. Полякова, М.В. Баталина607

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

Поражение сердца при лимфомах. Обзор литературы и описание случая клинического течения В-крупноклеточной лимфомы

И.Ю. Гадаев, В.И. Ершов, О.В. Бочкарникова, И.Я. Соколова, Д.А. Буданова, Е.С. Котова, А.С. Лишута610

CONTENTS

EDITORIAL

The TRIPOD Statement: how to present the results of diagnostic and prognostic studies

I.P. Kolos, D.A. Anichkov, S.A. Boytsov on behalf of the Editorial Board of the Journal «Rational Pharmacotherapy in Cardiology»558

ORIGINAL STUDIES

Results of treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: data of a retrospective, single-center study (in-hospital period)

D.B. Nemick, G.V. Matyushin, A.V. Protopopov, S.A. Ustyugov, A.V. Shulmin561

The influence of concomitant diseases on a long-term prognosis in patients with chronic ischemic heart disease according to the PROGNOS IBS register

S.N. Tolpygina, S.Yu. Martsevich, A.D. Deev571

The first Russian register of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): study design

S.N. Tereshchenko, I.V. Zhiron, N.V. Romanova, Yu.F. Osmolovskaya, S.P. Golitsyn577

Alcohol consumption in patients with cardiovascular diseases (results of the survey of cardiac patients in outpatient practice)

O.D. Ostroumova, I.E. Nikolaeva, S.Ya. Eregina, I.V. Pokrovskaya, K.A. Ishchenko582

Nephrogenic factors of resistance to antihypertensive treatment in patients with essential hypertension

N.V. Teplova, V.A. Lyusov, R.G. Oganov, E.M. Evsikov, R.A. Sharipov, M.H. Zhapoeva, E.G. Kurumlidu590

Left ventricular remodeling in patients with right ventricular myocardial infarction

M.T. Beyshenkulov, Z.M. Chazymova, A.S. Abylgazieva, K.R. Kaliev595

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH**Clinical and economic analysis of the use of apixaban for the treatment of venous thromboembolic events**

O.V. Shatalova601

NOTES FROM PRACTICE

There is a risk of kidney damage, while saving the heart (case report)

V.A. Batalin, O.M. Polyakova, M.V. Batalina607

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Cardiac involvement in lymphomas. Review of literature and case report of the clinical course of B-large-cell lymphoma

I.Yu. Gadaev, V.I. Ershov, O.V. Bochkarnikova, I.Ya. Sokolova, D.A. Budanova, E.S. Kotova, A.S. Lishuta610



МЕТАЛИЗЕ® СПАСАЕТ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ^{1,2}

- ✓ в любом месте
- ✓ в любых условиях
- ✓ в любое время



на правах рекламы

МЕТАЛИЗЕ® (тенектеплаза) – ТРОМБОЛИТИК №1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В США И ЕВРОПЕ³

- ✓ Позволяет начать лечение инфаркта миокарда **НА ОДИН ЧАС РАНЬШЕ⁴**
- ✓ **БОЛЕЕ 25% ПРЕРВАННЫХ ИНФАРКТОВ** при применении в течение первого часа⁵



1. Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W. et al. Circulation. 2003; 108: 135-142. 2. Danchin N. et al. Circulation. 2004; 110: 1999-1915. 3. Acute Coronary Syndrome Study. 2010 Decision Resources Inc. Исследование по острому коронарному синдрому. Ресурсы решения инс. 2010. 4. Morrison L.J. et al. JAMA. 2000; 283 (20): 2686-2692. 5. Verhaegh F.W.A. et al. Eur Heart J. 2006; 27: 961-964. Все материалы опубликованы на английском языке.

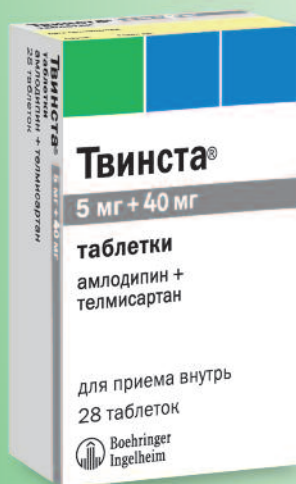
Сокращенная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МЕТАЛИЗЕ®

Рег. номер: П N016055/01. МНН: тенектеплаза. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 40 мг и 50 мг. В 1 мл разведенного раствора содержится 1000 ЕД (5 мг) тенектеплазы. Показания. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда (ОИМ). Противопоказания. Заболевания, сопровождающиеся значительными кровотечениями в течение последних 6 месяцев, геморрагический диатез, одновременный прием пероральных антикоагулянтов (международное нормализованное отношение >1,3); заболевания центральной нервной системы (ЦНС) в анамнезе (новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном и спинном мозге); тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; крупные оперативные вмешательства, биопсия паренхиматозного органа или значительная травма в течение последних 2 месяцев (в том числе травма в сочетании с ОИМ в настоящее время), недавно перенесенные черепно-мозговые травмы; длительная или травматическая сердечно-легочная реанимация (>2 мин) в течение последних 2 недель; тяжелое нарушение функции печени, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в т.ч. с варикозным расширением вен пищевода) и активный гепатит; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; аневризма артерий или наличие артериального/венозного порока развития сосудов; новообразование с повышенным риском развития кровотечения; острый перикардит и/или подострый бактериальный эндокардит; острый панкреатит; повышенная чувствительность к активному веществу (тенектеплаза), гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому вспомогательному веществу; геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе; ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в течение последних 6 месяцев. Беременность и лактация. Опыт применения МЕТАЛИЗЕ у беременных женщин отсутствует. Нет данных о выведении тенектеплазы с грудным молоком. Способ применения и дозы. Доза МЕТАЛИЗЕ рассчитывается в зависимости от массы тела, максимальная доза не должна превышать 10 000 ЕД (50 мг тенектеплазы). Необходимая доза препарата вводится путем быстрой однократной внутривенной инъекции в течение 5-10 сек. Препарат МЕТАЛИЗЕ нельзя смешивать с другими лекарственными средствами (даже с гепарином) ни во флаконе для инфузии, ни в общей системе для внутривенного введения. Препарат МЕТАЛИЗЕ несовместим с раствором декстрозы. Побочные эффекты. Наружное кровотечение (как правило, из мест пункции кровеносных сосудов); внутреннее кровотечение; в любой части или полости тела; анафилактические реакции, реперфузионные аритмии, снижение артериального давления, повышение температуры тела, жировая эмболия, которая может привести к соответствующим последствиям со стороны затронутых внутренних органов, необходимость в переливании крови. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Взаимодействия с другими препаратами. Нет данных о наличии клинически значимых взаимодействий МЕТАЛИЗЕ с другими препаратами, часто применяемыми у пациентов с ОИМ. Условия хранения. При температуре не выше 30 °С, в защищенном от света месте, недоступном для детей. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.



ДВОЙНАЯ СИЛА

БЫСТРЫЙ КОНТРОЛЬ АД¹ ЗАЩИТА ПАЦИЕНТОВ²



1. Neutel JM et al. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012;14:206-215.
2. The ONTARGET Investigators. N Engl J Med. 2008;358:1547-1559.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ТВИНСТА®

Регистрационный номер: ЛП-002012. **Группировочное название:** амлодипин + телмисартан. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ангиотензина II рецепторов антагонист). **Код АТХ:** C09DB04. **Форма выпуска:** таблетки 5 мг + 40 мг, 10 мг + 40 мг, 5 мг + 80 мг, 10 мг + 80 мг. По 7 таблеток в блистер из Ал/Ал фольги. По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Показания к применению:** артериальная гипертензия; для пациентов, АД которых недостаточно контролируется телмисартаном или амлодипином в монотерапии; для пациентов, которым показана комбинированная терапия; для пациентов, получающих телмисартан и амлодипин в виде отдельных таблеток, в качестве замены данной терапии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активным компонентам или вспомогательным веществам; повышенная чувствительность к другим производным дигидропиридина; беременность; период кормления грудью; обструктивные заболевания желчевыводящих путей; тяжелая артериальная гипотензия; обструкция выходящего тракта левого желудочка (в том числе высокая степень аортального стеноза); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после перенесенного острого инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; шок; одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²); непереносимость фруктозы и синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы или дефицит сахаразы/изомальтазы; возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** препарат принимают 1 раз в день. Внутрь, вне зависимости от приема пищи. Обычная начальная доза препарата ТВИНСТА® – 40/5 мг 1 раз в день. Пациенты, у которых необходимо более значительное снижение артериального давления, могут начинать прием препарата ТВИНСТА® в дозе 80/5 мг 1 раз в день. Через 2 недели лечения доза препарата может быть постепенно увеличена до максимальной дозы – 80/10 мг 1 раз в день. **Побочные действия:** ожидающиеся при одновременном применении телмисартана и амлодипина: головокружение, периферические отеки, сонливость, мигрень, головная боль, парестезии, вертиго, брадикардия, ощущение сердцебиения, выраженное снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, кашель, боль в животе, диарея, тошнота, повышение активности «печеночных» ферментов, кожный зуд, артралгии, судороги, миалгии, эректильная дисфункция, астения (слабость), боль в грудной клетке, повышенная утомляемость, отеки, чувство прилива крови к лицу, гипертрофия десен, сухость слизистой оболочки полости рта, цистит, депрессия, беспокойство, бессонница, понижение чувствительности или резистентность к внешним факторам, нарушение вкуса, обморок, тремор, периферическая нейропатия, рвота, диспепсия, экзема, эритема, сыпь, боль в нижних конечностях, боль в спине, никтурия, недомогание, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. **С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в инструкции по применению препарата. Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.**

**СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Анализ проблемы низкой приверженности пациентов
к посещению амбулаторных учреждений и программ
кардиореабилитации по данным опубликованных
исследований

Ю.В. Семенова, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич618

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Неоатеросклероз в стенте

А.А. Комков, В.П. Мазаев, С.В. Рязанова626

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Плейотропность статинов. имеются ли возможности
объяснения феномена?

И.А. Латфуллин, Л.Ф. Галиуллина, И.З. Рахматуллин,
В.В. Клочков, А.В. Аганов634

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка:
особенности клинического течения и возможности
диагностики

Е.А. Мершина, Р.П. Мясников, О.В. Куликова,
М.С. Харлап, С.Н. Корецкий, О.М. Ларина,
В.Е. Синицын, С.А. Бойцов638

Использование фармакоинвазивного подхода к лечению
больных с острым коронарным синдромом с подъемом
сегмента ST: современное состояние проблемы

С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина643

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

Кардиометаболические свойства телмисартана:
новые перспективы для использования

О. М. Драпкина, Е.И. Фомичева650

НАШИ УЧИТЕЛЯ

Максим Петрович Кончаловский:
терапевт, педагог, новатор

А.Л. Верткин655

ИНФОРМАЦИЯ

Указатель статей, опубликованных в журнале
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
в 2015 г.658

Подписка на журнал661

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

Analysis of the problem of low adherence
of patients to attendance at outpatient clinics
and cardiorehabilitation programs according
to the data from published studies

Yu. V. Semenova, N.P. Kutishenko, S.Yu. Martsevich618

INNOVATIVE CARDIOLOGY

Neoatherosclerosis in the stent

A.A. Komkov, V.P. Mazaev, S.V. Ryazanova626

EXPERIMENTAL STUDIES

Pleiotropic effects of statins. Are there opportunities
to explain of the phenomenon?

I.A. Latfullin, L.F. Galiullina, I.Z. Rakhmatullin,
V.V. Klochkov, A.V. Aganov634

POINT OF VIEW

The non-compact left ventricle
cardiomyopathy: clinical features
and diagnostic capabilities

E.A. Merшина, R.P. Myasnikov, O.V. Kulikova,
M.S. Kharlap, S.N. Koretskiy, O.M. Larina,
V.E. Sinitsyn, S.A. Boytsov638

Use of pharmacoinvasive approach to the treatment
of patients with ST segment elevation acute coronary
syndrome: state of the problem

S.R. Gilyarevskiy, M.V. Golshmid, I.M. Kuz'mina643

**CURRENT QUESTIONS
OF CLINICAL PHARMACOLOGY**

Cardiometabolic properties of telmisartan:
new perspectives for use

O. M. Drapkina, E.I. Fomicheva650

OUR MENTORS

Maxim Petrovich Konchalovsky:
dedicated doctor, mentor, innovator

A.L. Vertkin655

INFORMATION

Index of the papers published in the
“Rational Pharmacotherapy in Cardiology”

Journal in 2015658

Subscription to the journal661

РЕКОМЕНДАЦИИ TRIPOD: КАК ПРЕДСТАВЛЯТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ?

И.П. Колос^{1*}, Д.А. Аничков², С.А. Бойцов¹ от имени редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101000, Москва, Петроверигский пер., 10

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

Рекомендации TRIPOD предназначены для улучшения качества публикации результатов прогностических исследований. В документе описывается обоснование, подробно объясняется значение каждого пункта перечня и обсуждается, почему важна понятность изложения материала с акцентами на определение риска отклонений и клинической значимости прогностических моделей. Рекомендации упорядочивают процесс редактуры и помогают рецензентам, и, в конечном счете, читателям. Редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» надеется, что возможная публикация TRIPOD будет полезна как нашим авторам и рецензентам, так и читателям.

Ключевые слова: диагностическая модель, прогностическая модель, правила публикации.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):558-560

The TRIPOD Statement: how to present the results of diagnostic and prognostic studies

I.P. Kolos^{1*}, D.A. Anichkov², S.A. Boytsov¹ on behalf of the Editorial Board of the Journal «Rational Pharmacotherapy in Cardiology»

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

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

The TRIPOD Statement aims to improve the transparency of the reporting of a prediction model study. This document describes the rationale; clarifies the meaning of each item; and discusses why transparent reporting is important, with a view to assessing risk of bias and clinical usefulness of the prediction model. To aid the editorial process and help peer reviewers and, ultimately, readers. The editorial board of "Rational Pharmacotherapy in Cardiology" hopes that the ability to publish TRIPOD will be useful to our authors, reviewers and readers.

Keywords: diagnostic model, predictive model, publishing rules.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(6):558-560

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): docsn173@yandex.ru

В январском номере журнала *Annals of Internal Medicine* за 2015 г. и еще в девяти общемедицинских и специализированных медицинских журналах были опубликованы рекомендации по правилам представления результатов диагностических и прогностических исследований – *Transparent Reporting of a multi-variable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD)* [1]. Основная цель рекомендаций – повышение качества описания результатов исследований с использованием прогностических моделей.

Что же такое рекомендации TRIPOD?

Это документ, в котором подробно описан порядок изложения материала в рукописях, представляющих результаты исследований по разработке или проверке корректности (валидации) многофакторных диагностических и прогностическими моделей. TRIPOD – но-

вая публикация в ряду рекомендаций по представлению результатов рандомизированных клинических исследований (CONSORT [2]), наблюдательных исследований (STROBE [3]), маркерам опухолей (REMARK [4]), молекулярной эпидемиологии (STROBE-ME [5]), точности диагностических исследований (STARD [6]) и прогностических генетических исследований (GRIPS [7]). Основа документа – список (контрольный лист, checklist) из 22 пунктов (от п. №1 – название статьи до п. №22 – финансирование работы), где шаг за шагом регламентируется порядок написания рукописи. Далее в самом тексте подробное описание каждого пункта с примерами из известных журнальных публикаций. Особо хотелось бы подчеркнуть, что впервые даётся понимание о 5 типах диагностических и прогностических моделей (с и без внешней валидации).

Целевая аудитория рекомендаций TRIPOD – наши авторы, рецензенты и читатели.

Почему мы думаем, что публикация TRIPOD важна для наших авторов и читателей?

Точность диагностических методов исследования и шкал прогнозирования риска развития того или иного заболевания определяет решения, ежедневно прини-

Сведения об авторах:

Колос Игорь Петрович – к.м.н., врач-кардиолог

2 кардиологического отделения ГНИЦ ПМ

Аничков Дмитрий Александрович – к.м.н., доцент
кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор,
директор ГНИЦ ПМ

маемые в клинической практике. Основные вопросы, решаемые врачом при ведении пациентов: (1) выбор метода диагностики и своевременного лечения; (2) получен ли необходимый объем данных, чтобы объяснить пациенту, что его симптомы не связаны с грозным заболеванием? (3) как разработать план профилактики/лечения с учетом риска развития/прогрессирования заболевания?

Каким образом рассчитывается точность диагностической или прогностической модели?

Для создания модели при планировании исследования необходимо определить факторы риска или диагностические критерии, которые потенциально могут иметь значение в прогнозировании. Далее проводится набор пациентов с «целевым» заболеванием, и собирается информация об определенных ранее факторах риска, чувствительности и специфичности диагностических критериев. После сбора информации проводится статистический анализ (например, многофакторный регрессионный анализ с расчетом скорректированного отношения шансов), и выбираются наиболее значимые прогностические или диагностические факторы. На этом первый этап (разработка) может быть завершен. Для получения «рабочей» модели необходимо провести проверку ее корректности (валидизацию), это делается для того, чтобы модель стала более практичной, точной. На основании полученной в процессе разработки информации создается рабочая модель, которая повторно изучается на другой выборке (другой город, страна, клиника). Полученный результат анализируется и модель корректируется.

Зачем нужен такой «трудный» путь?

Информация о точности диагностического метода исследования или прогностической шкалы получается на основании выбора наиболее значимых диагностических и прогностических факторов только в рамках специально спланированных исследований [8]. Riley R.D. и соавт. отмечают, что роль одного фактора риска в прогнозировании часто незначительна [9]. Все широко применяемые многофакторные диагностические и прогностические модели проходят непростой этап разработки, валидизации (проверки), обновления и внедрения в клиническую практику. Это нужно для повышения точности прогнозирования, воспроизведения модели в разных популяциях, что делает модель универсальной.

Много ли разработано прогностических моделей?

В медицинской литературе появляется всё больше публикаций, посвященных прогностическим моделям [10-12]. Более того, всё чаще администрация лечебного учреждения просит аргументировать врачебные решения теми или иными шкалами риска. Для некоторых заболеваний существует большое число таких моделей с одной целевой группой пациентов и похожими исходами. Например, описано 100 прогностических моделей расчета риска развития осложнений при травмах головного мозга [13], более 100 моделей для рака предстательной железы [14], более 60 моделей описывают прогноз при раке молочной железы [15], 45 моделей риска развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете [16], более 40 моделей расчета распространенности и риска развития сахарного диабета [17] и 20 моделей риска удлинения пребывания в блоке интенсивной терапии после кардиохирургических вмешательств [18].

Как же выбрать наиболее клинически значимую модель как для повседневной практики, так и для регулирования деятельности врачей на административном уровне?

Ответ на этот вопрос лежит в оценке качества описания того, как была разработана и проверена та или иная прогностическая модель [19,20]. В ряде работ было показано, что качество публикаций с описанием разработки и проверки прогностических и диагностических моделей при разных заболеваниях в разных журналах оставляет желать лучшего [12,13,15,17,18,20-22]. Подготовить качественную публикацию с описанием разработки и проверки корректности многофакторной диагностической или прогностической модели и помогают рекомендации TRIPOD.

Редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» постарается найти возможность для перевода рекомендаций TRIPOD с подробным объяснением всех их пунктов на русский язык в одном из выпусков журнала. Редакция выражает надежду, что публикация этого документа поможет авторам повысить качество представления материала, а рецензентам и читателям – предоставит инструмент оценки качества диагностических и прогностических исследований.

Литература

1. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Ann Intern Med* 2015;162(1):55-63.
2. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332.
3. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al.; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007;335:806-8.
4. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, et al.; Statistics Subcommittee of the NCI-EORTC Working Group on Cancer Diagnostics. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK). *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1180-4.
5. Gallo V, Egger M, McCormack V, et al. Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology - Molecular Epidemiology (STROBE-ME): an extension of the STROBE statement. *Eur J Clin Invest* 2012;42:1-16.
6. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. *Radiology* 2015;28:151-516.
7. Janssens AC, Ioannidis JP, van Duijn CM, et al.; GRIPS Group. Strengthening the reporting of genetic risk prediction studies: the GRIPS statement. *Eur J Clin Invest* 2011;41:1004-9.
8. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, et al. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 2009;338:b375.
9. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, et al.; PROGRESS Group. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. *PLoS Med* 2013;10: e1001380.
10. Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, et al.; PROGRESS Group. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med* 2013;10:e1001381.
11. Reilly BM, Evans AT. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med* 2006;144:201-9.
12. Bouwmeester W, Zuijthoff NP, Mallett S, et al. Reporting and methods in clinical prediction research: a systematic review. *PLoS Med* 2012;9:1-12.
13. Perel P, Edwards P, Wentz R, Roberts I. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Med Inform Decis Mak* 2006;6:38.
14. Shariat SF, Karakiewicz PI, Margulis V, Kattan MW. Inventory of prostate cancer predictive tools. *Curr Opin Urol* 2008;18:279-96.
15. Altman DG. Prognostic models: a methodological framework and review of models for breast cancer. *Cancer Invest* 2009;27:235-43.
16. van Dieren S, Beulens JW, Kengne AP, et al. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart* 2012;98:360-9.
17. Collins GS, Mallett S, Omar O, Yu LM. Developing risk prediction models for type 2 diabetes: a systematic review of methodology and reporting. *BMC Med* 2011;9:103.
18. Ettema RG, Peelen LM, Schuurmans MJ, et al. Prediction models for prolonged intensive care unit stay after cardiac surgery: systematic review and validation study. *Circulation* 2010;122:682-9.
19. Collins GS, Moons KG. Comparing risk prediction models. *BMJ* 2012;344:e3186.
20. Siontis GC, Tzoulaki I, Siontis KC, Ioannidis JP. Comparisons of established risk prediction models for cardiovascular disease: systematic review. *BMJ* 2012;344:e3318.
21. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med* 1985; 313:793-9.
22. Collins GS, Omar O, Shanyinde M, Yu LM. A systematic review finds prediction models for chronic kidney were poorly reported and often developed using inappropriate methods. *J Clin Epidemiol* 2013;66:268-77.

Поступила: 15.12.2015

Принята в печать: 15.12.2015

RESULTS OF TREATMENT OF ACUTE ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: DATA OF A RETROSPECTIVE, SINGLE-CENTER STUDY (IN-HOSPITAL PERIOD)

D.B. Nemick^{1,2*}, G.V. Matyushin¹, A.V. Protopopov^{1,2}, S.A. Ustyugov², A.V. Shulmin¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky
Partizana Zhelezniaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

² Regional Clinical Hospital. Partizana. Zhelezniaka ul. 3a, Krasnoyarsk, 660022 Russia

Myocardial infarction significantly contributes to mortality rates in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The influence of COPD on the course of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is controversial.

Aim. To evaluate characteristics of coronary artery lesions and cardiovascular complications in STEMI patients with and without COPD depending on a reperfusion treatment method during in-hospital stay.

Material and methods. A total of 1112 cases of STEMI treatment within the first 6 hours of the symptoms onset were analyzed. All of these patients have undergone reperfusion treatment: primary percutaneous coronary intervention (PPCI) or pharmacoinvasive strategy (PIS) methods. All the patients were divided into two groups: patients without COPD (952 persons; 83.2%) and those with COPD (160 patients; 16.8%). COPD impact on in-hospital course of STEMI was assessed.

Results. The presence of COPD had no influence on STEMI in-hospital mortality. Mortality rates in patients with COPD (12 subjects; 7.5%) and without COPD (83 subjects; 8.7%) did not differ significantly ($p=0.2$). The study has demonstrated the significant influence of COPD on the patients' baseline characteristics and treatment results, which can have an impact on long-term prognosis. According to our data COPD presence was associated with more severe coronary artery lesions in both PPCI and PIS subgroups ($p<0.001$). This has determined more frequent transmural myocardial damage in STEMI patients with COPD regardless of reperfusion strategy and time factor (79% in patients with COPD and 50% in those without one, $p<0.001$). The incidence of hemorrhagic complications also didn't depend on COPD presence and remained low in all groups.

Conclusion. At COPD presence STEMI was associated with more severe coronary artery lesions and increased frequency of transmural myocardial damage and residual stenosis after thrombolytic therapy. COPD did not lead to the increase in in-hospital mortality rates in STEMI patients undergoing reperfusion treatment.

Keywords: thrombolytic therapy, acute ST-segment elevation myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, pharmacoinvasive strategy, chronic obstructive pulmonary disease.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(6):561-570

Результаты лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных хронической обструктивной болезнью легких: данные ретроспективного одноцентрового исследования (госпитальный период)

Д.Б. Немик^{1,2*}, Г.В. Матюшин¹, А.В. Протопопов^{1,2}, С.А. Устюгов², А.В. Шульмин¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Краевая клиническая больница. 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

Инфаркт миокарда вносит существенный вклад в смертность пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Влияние ХОБЛ на течение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) носит противоречивый характер.

Цель. Изучить особенности поражения коронарного русла, сердечно-сосудистые осложнения при ИМнСТ у больных ХОБЛ и без таковой на госпитальном этапе в зависимости от метода реперфузионной терапии.

Материал и методы. Проанализировано 1112 случаев лечения пациентов с ИМнСТ в первые 6 ч от начала симптоматики. Всем этим больным была проведена реперфузионная терапия с помощью первичного чрескожного коронарного вмешательства (пЧКВ) или фармакоинвазивной стратегии (ФИС). Из общего числа больных была выделена группа пациентов без ХОБЛ (952 пациента; 83,2%) и с ХОБЛ (160 пациентов; 16,8%). Проведена оценка влияния ХОБЛ на течение госпитального периода ИМнСТ.

Результаты. Наличие ХОБЛ не повлияло на госпитальную летальность при ИМнСТ. Летальность больных с ХОБЛ (12 больных; 7,5%) и без ХОБЛ (83 больных; 8,7%) достоверно не отличалась ($p=0,2$). В исследовании было продемонстрировано важное влияние ХОБЛ на исходные характеристики пациентов, результаты лечения, которые могут оказать влияние на долгосрочный прогноз. По нашим данным, наличие ХОБЛ ассоциировалось с более тяжелым поражением коронарного русла как при пЧКВ, так и при ФИС ($p<0,001$). Указанные данные, не коррелируя с временным фактором и видом выбранной реперфузионной стратегии, обусловили более частое трансмуральное поражение миокарда у больных ХОБЛ и ИМнСТ (79% с ХОБЛ и 50% без ХОБЛ, $p<0,001$). Частота геморрагических осложнений также не зависела от наличия ХОБЛ, оставаясь на низком уровне во всех группах.

Заключение. ИМнСТ при наличии ХОБЛ сопровождается более тяжелым поражением коронарного русла, увеличением частоты резидуального стеноза после тромболитической терапии, а также увеличением частоты трансмурального поражения миокарда. ХОБЛ не приводит к увеличению летальности в госпитальном периоде при ИМнСТ и проведенной реперфузионной терапии.

Ключевые слова: Тромболитическая терапия, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, фармакоинвазивная стратегия, хроническая обструктивная болезнь легких.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):561-570

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

Modern approaches to ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) management specify the choice of optimal reperfusion therapy for each patient, depending on the time of symptoms onset, expected time of infarct-related artery patency and patient's baseline characteristics [1,2].

Современные подходы к лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) регламентируют выбор оптимальной реперфузионной терапии для каждого конкретного пациента в зависимости от времени возникновения симптомов, предполагаемого времени до открытия инфаркт-связанной артерии и исходных характеристик пациента [1,2].

Author's information:

Dmitriy B. Nemick – MD, assistant of the Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Gennady V. Matyushin – MD, PhD, Professor, Head of the same Department

Alexey V. Protopopov – MD, PhD, Professor of the Department of Radiology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Sergey A. Ustyugov – MD, PhD, Head of the Cardiology Unit №3, Regional Clinical Hospital

Andrey V. Shulmin – MD, PhD, Head of the Department of Public Health and Healthcare with Social Work Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Сведения об авторах:

Немик Дмитрий Борисович – ассистент кафедры кардиологии и функциональной диагностики КрасГМУ им. проф.

В. Ф. Войно-Ясенецкого

Матюшин Геннадий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. той же кафедрой

Протопопов Алексей Владимирович – д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики КрасГМУ им. проф.

В. Ф. Войно-Ясенецкого

Устюгов Сергей Александрович – к.м.н., зав. отделением кардиологии №3 ККБ

Шульмин Андрей Владимирович – д.м.н., зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом социальной работы КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) make a special group. Large-scale epidemiological studies have demonstrated coronary insufficiency but not the respiratory one to be the leading cause of COPD patients' mortality [3].

According to population studies data COPD patients have a 2-3 fold increased cardiovascular death risk [4].

Results of large-scale studies estimating COPD influence on STEMI patients are ambiguous [5].

Treatment of STEMI patients with COPD is at the present time understudied. According to modern conception, primary percutaneous coronary intervention (PPCI) is the principal method of reperfusion therapy in STEMI patients [6,7]. At that, sometimes it is necessary to recourse to pharmacoinvasive strategy (PIS), the efficacy and safety of which in COPD patients is poorly studied [8]. Despite available data, COPD prognostic value in different strategies of reperfusion in patients with myocardial infarction has not been determined [9,10].

Our study demonstrates the results of follow-up of patients with STEMI and COPD treated with both methods of reperfusion during in-hospital stay.

The aim of the study: to evaluate characteristics of coronary artery lesions and cardiovascular complications in STEMI patients with and without COPD depending on reperfusion treatment method during in-hospital stay.

Material and methods

Single-centre observational retrospective study of STEMI treatment in patients with and without COPD has been conducted.

A total of 1112 STEMI patients were admitted to the Territorial Clinical hospital of Krasnoyarsk city within the first 6 hours of the symptoms onset from 2010 to 2012 years. All of these patients had undergone reperfusion treatment (PPCI or PIS). All the patients (Fig. 1) were divided into a main group – patients with COPD (n=160), and a control group – patients without COPD (n=952).

Особую группу больных представляют пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ является не дыхательная недостаточность, а осложнения коронарной недостаточности [3].

Согласно данным популяционных исследований, у больных ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти повышен в 2-3 раза [4].

Результаты крупных исследований, оценивающих влияние ХОБЛ у пациентов с ИМпСТ, носят неоднозначный характер [5].

В настоящее время лечение ИМпСТ у пациентов с ХОБЛ малоизучено. Согласно современным представлениям, основным методом реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ является первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ) [6,7]. Вместе с тем, в ряде случаев приходится прибегать к фармакоинвазивной стратегии (ФИС), эффективность и безопасность которой у больных с ХОБЛ мало изучена [8]. Несмотря на имеющиеся данные литературы, прогностическое влияние ХОБЛ при различных стратегиях реперфузии у больных с инфарктом миокарда (ИМ) не определено [9,10].

В нашей работе приведен результат наблюдения за пациентами с ИМпСТ и ХОБЛ в госпитальном периоде с применением обеих методик реперфузионного лечения.

Цель работы – изучить особенности поражения коронарного русла, сердечно-сосудистые осложнения при ИМпСТ у больных ХОБЛ и без таковой на госпитальном этапе в зависимости от метода реперфузионной терапии.

Материал и методы

Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование лечения ИМпСТ у больных с ХОБЛ и без таковой.

За период с 2010 по 2012 гг. в Краевую клиническую больницу г. Красноярск поступило 1112 пациентов с ИМпСТ в первые 6 ч от начала симптоматики. Всем этим больным была проведена реперфузионная терапия (пЧКВ или ФИС). Из общего числа больных (рис. 1) была выделена группа пациентов с ХОБЛ (основная группа; n=160) и без таковой (контрольная группа; n=952).

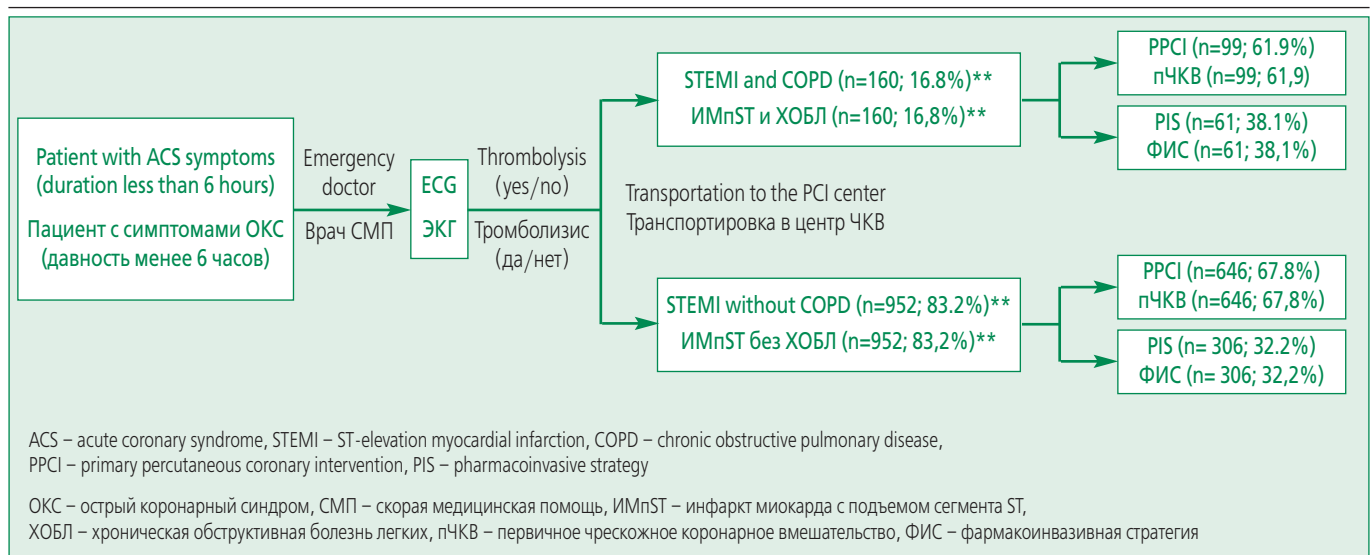


Figure 1. Retrospective study (“case-control”)

Рисунок 1. Ретроспективное исследование («случай – контроль»)

Inclusion criteria:

- Verified STEMI;
- Less than 6 hours after symptoms onset;
- Availability of estimated data in medical records;
- Coronary angiography (CAG) performance within the first 12 hours of the symptoms onset.

The COPD diagnosis was determined in all the patients (1112 people) on the ground of anamnestic data and spirometry data ($FEV_1/FVC < 70\%$). Depending on the COPD presence the patients were divided into control and main groups.

STEMI was diagnosed on the prehospital stage by the following signs features:

- Symptoms of myocardial ischemia;
- Diagnostically significant ST segment elevation (newly revealed ST segment elevation by 0.1 mV in all leads except for V2-V3, in which elevation by ≥ 0.2 mV in men and ≥ 0.15 mV in women was taken into consideration.

CAG was performed by the radial access in most of the cases; the presence of intracoronary thrombosis was also assessed during this procedure.

After making a prehospital diagnosis a doctor of ambulance team took a decision of thrombolytic therapy (TLT) initiation and transportation of a patient to the PCI center (Fig. 1).

Prehospital TLT was performed by emergency doctor with a single intravenous bolus of tissue plasminogen activator (tenecteplase) in a weight-dependent dose.

After TLT patients were transported to the PCI center for CAG conduction. In the PCI center repeated ECG and patient’s clinical status were assessed. In minimal “door-to balloon” time patients of the both groups were conveyed to the X-ray operating room.

Критерии включения:

- Верифицированный ИМпСТ;
- Давность от начала симптомов менее 6 ч;
- Наличие оцениваемых данных в медицинской документации;
- Проведение коронароангиографии (КАГ) в течение первых 12 ч от начала симптомов.

Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании анамнестических данных о наличии заболевания и данных спирометрии ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$) у всех пациентов (1112 пациентов). В зависимости от наличия ХОБЛ пациенты разделены в основную или контрольную группы.

ИМпСТ диагностировался догоспитально по наличию следующих признаков:

- Симптомы ишемии миокарда;
- Диагностически значимый подъем сегмента ST (новое повышение сегмента ST на 0,1 мВ во всех отведениях за исключением V2-V3, где учитывается подъем $\geq 0,2$ мВ у мужчин, $\geq 0,15$ мВ у женщин).

КАГ в большинстве случаев проводилась радиальным доступом. При проведении КАГ также оценивалось наличие интракоронарного тромбоза.

После установления диагноза на догоспитальном этапе врачом бригады скорой медицинской помощи (СМП) принималось решение о проведении тромболитической терапии (ТЛТ) и транспортировки пациента в центр ЧКВ (рис. 1).

Догоспитальная ТЛТ проводилась тканевым активатором плазминогена (тенектеплаза) в виде однократного внутривенного болюса в весозависимой дозировке. ТЛТ проводилась врачом бригады СМП.

После проведения ТЛТ пациенты транспортировались в центр ЧКВ для проведения КАГ. В центре ЧКВ проводилась оценка повторной ЭКГ и клинического статуса. Максимально сокращая задержку «дверь-баллон», в обеих группах пациенты направлялись в ангиолабораторию.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients (n=1112)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных (n=1112)

Parameter Параметр	STEMI with COPD ИМнST и ХОБЛ (n=160)	STEMI without COPD ИМнST без ХОБЛ (n=952)	p
Young age (under 44 years), n (%) Молодой возраст (до 44 лет), n (%)	19 (11.8)	44 (4.6)	0.022
Middle age (45-59 years), n (%) Средний возраст (45-59 лет), n (%)	70 (43.7)	288 (30.2)	>0.05
Late adulthood (60-74 years), n (%) Пожилый возраст (60-74 лет), n (%)	42 (26.2)	371 (38.9)	>0.05
Old age (above 75 years), n (%) Старческий возраст (старше 75 лет), n (%)	17 (10.6)	219 (23)	0.022
Men, n (%) Мужчины, n (%)	132 (82.5)	600 (63)	0.001
Hypertension, n (%) Артериальная гипертензия, n (%)	130 (81.2)	802 (84.3)	>0.05
Verified diagnosis of IHD, n (%) Верифицированный диагноз ИБС, n (%)	60 (37.5)	395 (41.4)	>0.05
History of myocardial infarction, n (%) Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	41 (25.6)	136 (14.2)	0.05
History of stroke, n (%) ОНМК в анамнезе, n (%)	11 (6.8)	61 (6.4)	>0.05
Diabetes mellitus, n (%) Сахарный диабет, n (%)	14 (8.7)	83 (8.7)	>0.05
History of PCI, HB, n (%) ЧКВ, КШ (в анамнезе), n (%)	15 (9.3)	63 (6.6)	>0.05
Current smokers, n (%) Курение (в настоящее время), n (%)	149 (93.1)	141 (14.8)	0.001
IHD – ischemic heart disease, PCI – percutaneous coronary intervention, HB – heart bypass ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование			

As for the rest patients' management at prehospital and in-hospital stages was completely in line with guidelines for STEMI treatment and did not differ in both groups. The incidence of beta-blockers prescription was also similar in both groups.

Statistical analysis

Student's t-test was used for evaluation and comparison of normally distributed quantitative variables. For quantitative variables with non-normal distribution Mann-Whitney test was used. The results were considered statistically significant at the $p < 0.05$. Statistical analysis of the results was carried out by the SPSS Statistics 20.0 (IBM, USA).

Results

Table 1 presents clinical and demographic characteristics of the patients.

The COPD group was characterized by the prevalence of smoking (93.1%) men (82.5%) of a younger age with more frequent history of MI (25.6%). Difference in age reflects shorter life expectancy for smokers.

В остальном ведение пациентов на догоспитальном и госпитальном этапах полностью соответствовало рекомендованным стандартам лечения пациентов ИМнST и не отличалось в обеих группах. Частота назначения бета-адреноблокаторов также не отличалась между группами.

Статистический анализ

При оценке и сравнении количественных характеристик, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для количественных характеристик, имеющих ненормальное распределение, применялся критерий Манна-Уитни. В качестве уровня статистической значимости использовалась величина $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM, США).

Результаты

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

В группе с ХОБЛ преобладали курящие (93,1%) мужчины (82,5%), более молодого возраста, с большей частотой ИМ в анамнезе (25,6%). Возрастная разница отражает меньшую

Table 2. Key time intervals

Таблица 2. Ключевые временные интервалы

Time intervals, minutes Временной интервал	STEMI with COPD ИМнСТ и ХОБЛ (n=160)		STEMI without COPD ИМнСТ без ХОБЛ (n=952)	
	pPCI / пЧКВ (n=99)	PIS / ФИС (n=61)	pPCI / пЧКВ (n=646)	PIS / ФИС (n=306)
"symptom-to-PMC" «симптом-ПМК»	120.0	40.0***	120.0	60.0***
"door of reception ward-to needle" «дверь приемного покоя-игла»	44.0	58.0	46.0	50.0
"PMC-to needle" «ПМК-игла»	86.0	136***	54	127***
time before the reperfusion (balloon or TLT) время до реперфузии (баллон или ТЛТ)	216.0	70.0***	184.0	90.0***
***p<0.001 as compared with similar value in the PPCI subgroup. PMC – primary medical contact, TLT – thrombolytic therapy. Data is shown as median ***p<0.001 по сравнению с аналогичным значением в подгруппе с пЧКВ ПМК – первичный медицинский контакт, ТЛТ – тромболитическая терапия. Данные представлены в виде медианы				

Majority of the patients had comorbidities. Hypertension and history of ischemic heart disease were the most frequent ones (>80% and >37%, respectively). Prevalence of diabetes mellitus, history of stroke and revascularization surgery was comparable.

Key time intervals depending on the reperfusion method in the studied groups are listed in Table 2. Both groups revealed smaller time interval from primary medical contact to reperfusion in case of PIS. Time interval from door of reception ward to coronary angiography did not differ in all of the groups.

We have conducted comparative evaluation of in-hospital results of two reperfusion approaches to treatment of STEMI patients with COPD in "real life" practice. In-hospital mortality was considered as a primary end point. Mean bed-day index in both groups (STEMI patients with and without COPD) was 12.2 and 12.5 days, respectively (p>0.05). This index reflects mean duration of follow-up in the study.

According to primary CAG data an occlusion of infarct-related artery was significantly more often revealed at PPCI performance (69%) as compared with PIS (39%) regardless of lung pathology presence (PIS: 35.5% in patients without COPD and 36.1% in those with COPD; PPCI: 63.7% and 68.7%, respectively; p<0.001).

The efficacy of thrombolysis was assessed by both ECG and angiography data. TLT was considered to be successful at ST segment resolution by 50% of initial level and at the absence of infarct-related artery occlusion. 63% of the PIS-treated patients met these criteria.

It's worth mentioning, that the group of PIS-treated patients without COPD was characterized by best parameters of baseline blood flow in infarct-related artery (p<0,001; Table 3).

продолжительность жизни в популяции курящих пациентов.

Сопутствующие заболевания были найдены у большинства больных. Чаще встречалась артериальная гипертензия (>80%) и ишемическая болезнь сердца в анамнезе (>37%). Встречаемость сахарного диабета, перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, ранее перенесенных реваскуляризирующих операций была сопоставима.

Ключевые временные интервалы в изучаемых группах в зависимости от метода реперфузии представлены в табл. 2. В обеих группах при ФИС наблюдалось меньшее время до первичного медицинского контакта и до реперфузии. Время от двери приемного покоя до КАГ не отличалось во всех группах.

Проведена сравнительная оценка госпитальных результатов двух реперфузионных подходов в лечении пациентов с ХОБЛ и ИМнСТ в реальной клинической практике. Первичной конечной точкой определена госпитальная летальность. Средний показатель койко-дня в обеих группах (у больных с ИМнСТ с ХОБЛ и больных ИМнСТ без ХОБЛ) составил 12,2 и 12,5 дней, соответственно (p>0,05). Этот показатель отражает среднюю продолжительность наблюдения в исследовании.

По данным первичной КАГ при проведении пЧКВ значительно чаще (69%) по сравнению с ФИС (39%) отмечена окклюзия инфаркт-зависимой артерии вне зависимости от наличия патологии легких (ФИС: 35,5% у пациентов без ХОБЛ и 36,1% с ХОБЛ; пЧКВ: 63,7% и 68,7%, соответственно; p<0,001).

Эффективность тромболитической терапии оценивалась по совокупным данным ЭКГ и ангиографии. ТЛТ считалась успешной при резолуции сегмента ST на 50% от исходного и при отсутствии окклюзии инфаркт-зависимой артерии. Данным критериям при ФИС удовлетворяло 63% пациентов.

Table 3. The extent of infarct-related artery lesion

Таблица 3. Объем поражения инфаркт-зависимой артерии

The extent of lesion Объем поражения	STEMI with COPD ИМнST и ХОБЛ (n=160)		STEMI without COPD ИМнST без ХОБЛ (n=952)	
	pPCI / пЧКВ (n=99)	PIS / ФИС (n=61)	pPCI / пЧКВ (n=646)	PIS / ФИС (n=306)
IRA occlusion Окклюзия ИЗА	68 (68.7%)	22 (36.1%)*	363 (63.7%)	107 (35.5%)*
Residual stenosis (more than 50%-stenosis of IRA) Резидуальный стеноз (стеноз ИЗА более 50%)	28 (28.3%)	38 (62.3%)*	187 (32.8%)	153 (50.8%)*
IRA was patent (less than 50%-stenosis) ИЗА проходима (стеноз менее 50%)	3 (3.0%)	1 (1.6%)*	20 (3.5%)	41 (13.6%)*
*p<0.05, ***p<0.001 as compared with the similar value in the PPCI subgroup IRA – infarct-related artery				
*p<0.05, ***p<0.001 по сравнению с аналогичным значением в подгруппе с пЧКВ ИЗА – инфаркт-зависимая артерия				

Table 4. The extent of coronary arteries lesions in the groups

Таблица 4. Объем поражения коронарного русла в группах

Infarct-related artery Инфаркт-зависимая артерия	STEMI with COPD ИМнST и ХОБЛ (n=160)		STEMI without COPD ИМнST без ХОБЛ (n=952)	
	pPCI / пЧКВ (n=99)	PIS / ФИС (n=61)	pPCI / пЧКВ (n=646)	PIS / ФИС (n=306)
Left main coronary artery, n (%) Ствол левой коронарной артерии, n (%)	6 (6.1)	0***	14 (2.2)	3 (1.0)***
Anterior interventricular artery, n (%) Передняя межжелудочковая артерия, n (%)	51 (51.5)	24 (39.3)	292 (45.2)	127 (41.5)
Right coronary artery, n (%) Правая коронарная артерия, n (%)	34 (34.3)	33 (54.1)*	294 (45.5)	141 (46.1)*
Circumflex artery, n (%) Огибающая артерия, n (%)	18 (18.2)	6 (9.8)	120 (18.6)	49 (16.0)
Syntax Score				
<22 scores by the Syntax scale, n (%) Шкала Syntax<22 баллов, n (%)	77 (77.8)	57 (93.4)*	538 (83.5)	274 (89.8)*
22-32 scores by the Syntax scale, n (%) Шкала Syntax 22-32 балла, n (%)	17 (17.2)	2 (3.3)*	80 (12.4)	29 (9.5)*
>32 scores by the Syntax scale, n (%) Шкала Syntax>32 баллов, n (%)	5 (5.1)	2 (3.3)	26 (4.0)	2 (0.7)
*p<0.05, ***p<0.001 as compared with the similar value in the PPCI subgroup				
*p<0.05, ***p<0.001 по сравнению с аналогичным значением в подгруппе с пЧКВ				

We have also carried out topical diagnosis of infarct-related artery lesion in the groups and assessed the lesions of coronary arteries by the Syntax Score scale (Table 4). The COPD patients in the PPCI subgroup had the highest incidence of significant left main coronary artery lesions and the highest score by the Syntax Score scale as compared with the patients without COPD. The COPD patients in the PIS subgroup also demonstrated more severe coronary artery lesions. Regardless of COPD presence the patients in the PPCI subgroup had more significant coronary artery lesions as compared with the PIS one, which was due to the maintenance of infarct-relat-

Стоит отметить, что наилучший показатель исходного кровотока в инфаркт-зависимой артерии отмечался в группе ФИС без сочетания с ХОБЛ ($p<0,001$; табл. 3).

При изучении топической диагностики оценивалось поражение инфаркт-зависимой артерии в группах, а также проведена оценка поражения коронарных артерий по шкале Syntax Score (табл. 4). В подгруппе пЧКВ при наличии ХОБЛ отмечена наибольшая частота значимого поражения ствола левой коронарной артерии в сравнении с больными без ХОБЛ, а также высокого балла по Syntax Score. При ФИС наличие ХОБЛ также было ассоциировано с более тяжелым поражением коронарного русла. При этом вне зависимости от наличия ХОБЛ при пЧКВ в сравнении с ФИС

Table 5. In-hospital complications in the groups

Таблица 5. Осложнения госпитального этапа в группах

Index Показатель	STEMI with COPD ИМнST и ХОБЛ (n=160)		STEMI without COPD ИМнST без ХОБЛ (n=952)	
	pPCI / пЧКВ (n=99)	PIS / ФИС (n=61)	pPCI / пЧКВ (n=646)	PIS / ФИС (n=306)
Major bleedings, n (%)				
Большие кровотечения, n (%)	0	0	7 (1.1)	3 (1.0)
Ischemic stroke, n (%)				
ОНМК (по ишемическому типу), n (%)	1 (1.0)	0	4 (0.6)	0
Recurrent myocardial infarction, n (%)				
Рецидив ИМ, n (%)	0	0	9 (1.4)	2 (0.7)
Ventricular fibrillation, n (%)				
Фибрилляция желудочков, n (%)	10 (10.1)	2 (3.3)*	41 (6.3)	10 (3.3)
Pulmonary edema, n (%)				
Отек легких, n (%)	5 (5.1)	1 (1.6)**	28 (4.3)	2 (0.7)**
Cardiogenic shock, n (%)				
Кардиогенный шок, n (%)	11 (11.1)	1 (1.6)*	51 (7.9)	12 (3.9)*
*p<0.05, **p<0.01 as compared with the similar value in the PPCI subgroup				
*p<0.05, **p<0.01 по сравнению с аналогичным значением в подгруппе с пЧКВ				
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ – инфаркт миокарда				

ed artery occlusion at the moment of CAG performance.

The COPD patients significantly more often had transmural myocardial damage (Q-wave MI) both in the PPCI subgroup [79.8% (n=79) vs 52.5% (n=339) in patients without COPD; p<0.001] and in the PIS subgroup [78.7% (n=48) in COPD patients vs 48.4% (n=148) in patients without COPD; p<0.001].

Table 5 presents brief description of complications. The incidence of cardiovascular events exceeded mean values for patients with STEMI. Acute heart failure of Killip class III and IV occurred more often in the PPCI subgroup than in the PIS one (p=0.002). Ventricular fibrillation was also more prevalent at PPCI performance (p=0.049). At that, there was no significant association between these events and COPD presence.

Safety criteria were evaluated by the incidence of hemorrhagic complications.

In general, mortality rates did not differ significantly in the group of COPD patients (n=12; 7.7%) and in the one without COPD (n=83; 8.7%) (p=0.2). In the PIS subgroup patients without COPD showed 4.3% mortality rate and the COPD patients – 1.6% (p=0.002). Time interval to reperfusion was prolonged in the PPCI subgroup which resulted in the increase of mortality rate up to 11.1% in the patients with COPD and to 10.9% in those without (p<0.05). These data positively correlated with the incidence rate of in-hospital complications (pulmonary edema, cardiogenic shock and ventricular fibrillation). Distinctions between two reperfusion approaches (PPCI and PIS) turned out to be statistically significant regardless of COPD presence (p=0.027).

отмечалось более тяжелое поражение коронарного русла, что связано с сохранением окклюзии инфаркт-зависимой артерии на момент проведения КАГ.

В группе пациентов с ХОБЛ значимо чаще встречалось трансмуральное поражение миокарда (ИМ с зубцом Q) как при пЧКВ [79,8% (n=79) против 52,5% (n=339) у пациентов без ХОБЛ; p<0,001], так и при ФИС [78,7% (n=48) у пациентов с ХОБЛ против 48,4% (n=148) без ХОБЛ; p<0,001].

Краткая характеристика осложнений представлена в табл. 5. Частота сердечно-сосудистых осложнений превышала средние значения для пациентов с ИМнST. Развитие острой сердечной недостаточности 3 и 4 градации по Killip наблюдалось чаще в группе пЧКВ, чем при ФИС (p=0,002). Фибрилляция желудочков также чаще встречалась при пЧКВ (p=0,049). При этом значимой зависимости указанных осложнений от наличия ХОБЛ получено не было.

Критерии безопасности оценивались по частоте геморрагических осложнений.

В целом летальность больных с ХОБЛ (n=12; 7,5%) и без ХОБЛ (n=83; 8,7%) значимо не отличалась (p=0,2). Летальность при ФИС составила 4,3% у пациентов без ХОБЛ, и 1,6% у пациентов с ХОБЛ (p=0,002). В подгруппе больных с пЧКВ наблюдалось увеличение времени до реперфузии, и, как следствие, увеличение летальности до 10,9% у пациентов без ХОБЛ, и 11,1% – с ХОБЛ (p<0,05). Данные напрямую коррелируют с частотой госпитальных осложнений (отека легких, кардиогенного шока и фибрилляции желудочков). Различия оказались статистически значимыми между двумя реперфузионными подходами (пЧКВ и ФИС) вне зависимости от наличия ХОБЛ (p=0,027).

Discussion

According to the data from different authors, 11.8% of men and 8.5% of women above 40 years suffer from COPD. However in the population of patients with STEMI COPD incidence rate achieves 20-40%. This is determined by general risk factors, primarily by smoking in both groups [11].

True prevalence of COPD in MI patients is understudied. According to the results of study of this pathology in Russian population, about 20% of patients initially have anamnestic data consistent with COPD, and in another 20% the diagnosis may be newly verified by the results of pulmonary function tests: spirometry with bronchodilator test and body plethysmography [12].

Sung et al. had demonstrated the influence of COPD on the incidence of cardiovascular events in STEMI patients. In the group of 1554 examined patients the history of COPD was present in 9.7% of people. Total index of reinfarctions and readmissions due to heart failure decompensation was higher in the COPD group ($p=0.012$). The same situation was with the duration of hospital stay ($p=0.003$). At that, mortality rates did not differ in both groups [13].

According to the study carried out in Great Britain in 2003-2013, mortality rates in MI patients (more than 300 000 patients) were higher in those with concomitant COPD both during a hospital stay (4.6% and 3.2%, respectively) and 180 days afterwards (12.8% and 7.7%, respectively). Increase in relative risk (RR) of death in case of combination of STEMI with COPD was 1.24 [95% confidence interval (CI) 1.1-1.4] and did not change after the elimination of other in-hospital factors and secondary prevention. At that, time delay to reperfusion, type of reperfusion therapy and particularities of secondary prevention have an impact on clinical outcomes in STEMI patients with COPD [14].

In some authors' opinion STEMI patients with COPD have worse in-hospital clinical outcomes. However, it is still unclear whether it is due to age, comorbidities, inadequate treatment or pathogenetic features of the disease itself [15, 16].

Among patients (a total of 3670 people) enrolled into the FAST-MI registry, only 5% (179 patients) had a history of COPD. This group of patients was also characterized by frequent presence of diabetes mellitus, previous stroke, heart and renal failure. They received β -blockers less often and underwent coronary angiography and myocardial revascularization more rarely. At that, in-hospital mortality in COPD patients was two times higher than in patients without pulmonary pathology (12.8% and 5.2%, respectively; $p<0.0001$). The five-year survival rate revealed the same correlation (58% and 28%, respectively; $p<0.001$). After adjusting for other risk factors, the

Обсуждение

По данным разных авторов, ХОБЛ развивается у 11,8% мужчин и 8,5% женщин в возрасте старше 40 лет. Однако в популяции пациентов с ИМпСТ частота ХОБЛ достигает 20-40%. Этому способствует наличие общих факторов риска, и в первую очередь, курения в обеих группах больных [11].

Истинная распространенность ХОБЛ у пациентов с ИМ малоизучена. Так, по данным изучения этой патологии на российской популяции, около 20% пациентов исходно имеют анамнестические данные, указывающие на ХОБЛ, и еще у 20% пациентов диагноз впервые может быть верифицирован по данным изучения функции внешнего дыхания методом спирографии с бронходилатационным тестом и бодиплетизмографией [12].

По данным Sung и соавт. было показано влияние ХОБЛ у пациентов с ИМпСТ на частоту сердечно-сосудистых событий. В группе из 1554 исследуемых частота ХОБЛ в анамнезе составила 9,7%. Суммарный показатель частоты повторных инфарктов и повторной госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности был выше в группе ХОБЛ ($p=0,012$). То же касалось и длительности госпитализации ($p=0,003$). В то же время летальность в обеих группах не отличалась [13].

По данным, полученным в Великобритании с 2003 по 2013 гг. у пациентов с ИМ (более 300000 пациентов), летальность была выше при сочетании с ХОБЛ, как в стационаре (4,6% и 3,2%), так и в течение 180 дней (12,8% и 7,7%). Увеличение относительного риска (ОР) смерти в случаях ИМпСТ и ХОБЛ составило 1,24 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,1-1,4] и не менялось после устранения влияния других госпитальных факторов и вторичной профилактики. При этом влияние временных задержек до реперфузии, вид реперфузионной терапии и особенности вторичной профилактики влияют на показатели клинических исходов после ИМпСТ у пациентов с ХОБЛ [14].

В литературе имеется мнение, что пациенты с ХОБЛ имеют худшие клинические исходы после ИМпСТ на госпитальном этапе. Однако остается неясным, связано ли это с возрастом, сопутствующими заболеваниями, неадекватным лечением или патогенетическими особенностями самого заболевания [15, 16].

Среди включенных в регистр FAST-MI пациентов (3670 человек), всего 5% (179 пациентов) имели в анамнезе ХОБЛ. Эта группа больных отличалась частым наличием в анамнезе сахарного диабета, перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, сердечной и почечной недостаточности. Они реже получали бета-блокаторы, им реже проводилась КАГ и реваскуляризация миокарда. При этом госпитальная летальность была в 2 раза выше, чем у пациентов без поражения легких (12,8% и 5,2%; $p<0,0001$). Пятилетняя летальность имела ту же корреляцию (58% и 28%; $p<0,001$). После коррекции по другим факторам риска влияние ХОБЛ по-прежнему остава-

influence of COPD still remained high both during 30 days (RR 2.4; 95%CI 1.2-4.5) and for 5 years of follow-up (RR 2.3; 95%CI 1.9-2.8) [17].

According to Lazzeri et al. data, patients with COPD and STEMI are older ($p<0.001$) and significantly more often are smokers ($p=0.019$). At that, they reveal more severe ischemic heart disease ($p=0.004$). At the same time, COPD did not influence short-term survival but deteriorated long-term prognosis in patients under 75 years [18].

Campo et al followed 11 118 STEMI patients undergoing PPCI for a long-term period (3 years). 18.2% of these patients had COPD. All-cause mortality was 16.5% for the whole period. Relative risk for COPD was 1.4 (95% CI – 1.2-1.6). Myocardial reinfarction was also more prevalent in COPD patients (10% and 6.9%, respectively; $p<0.01$). STEMI patients with concomitant COPD had higher risk of death and readmission due to cardiovascular causes as compared with patients without COPD. Hospitalization of the patients due to COPD exacerbation was associated with fourfold increased risk of death (RR 4.2; 95% CI 3.4-5.2) as well as with independent risk of reinfarction (RR 2.1; 95% CI 1.4-3.3) [19].

According to data of the Swedish registry, including 81 101 people (2005-2010 years), 8.9% of the patients ($n=7200$) had COPD and STEMI. Mortality rate was significantly higher in these patients only when excluding the influence of other factors (age, gender, smoking and comorbidities). Adjusted mortality rate was similar in both groups.

So, in data of literature COPD incidence rate varies in STEMI patients from 5 to 18%. At that, according to data of our study, 16.8% of the patients with previously diagnosed COPD are only “the top of the iceberg”. To obtain true data of COPD prevalence this number can easily be doubled after performing pulmonary function tests in the rest of the patients [12].

A larger number of men and smokers in the COPD group is quite reasonable. Age particularities show “rejuvenation” of bronchopulmonary pathology. At that, COPD patients have lower chance to reach old age as compared with the patients without a history of COPD.

Our study did not compare reperfusion strategies of the patients’ management directly. It assessed the influence of COPD on outcomes of such treatment. At that, high efficacy ($>60\%$) of TLT in STEMI patients undergoing PIS was demonstrated regardless of the COPD presence. COPD presence was associated with more severe coronary artery lesions both at PPCI and PIS performance.

This resulted in significantly more frequent transmural myocardial damage in patients with COPD and STEMI (79% in the COPD group vs 50% in the group

лось высоким, как в течение 30 дней (ОР 2,4; 95% ДИ 1,2 – 4,5), так и за 5 лет наблюдения (ОР 2,3; 95% ДИ 1,9-2,8) [17].

По данным Lazzeri и соавт. пациенты с ХОБЛ и ИМпСТ имеют более старший возраст ($p<0,001$) и значительно чаще курят ($p=0,019$). При этом у них выявляется более тяжелое поражение коронарного русла ($p=0,004$). В то же время ХОБЛ не влиял на краткосрочную выживаемость, ухудшая долгосрочный прогноз у пациентов младше 75 лет [18].

Campo и соавт. наблюдали 11 118 больных с ИМпСТ с пЧКВ в отдаленном периоде (3 года). Из них 18,2% пациентов имели ХОБЛ. Общая летальность составила 16,5% за весь период. Относительный риск для ХОБЛ составил 1,4 (ДИ 95% 1,2-1,6). Рецидив ИМ также оказался выше при ХОБЛ (10% и 6,9% соответственно; $p<0,01$). Пациенты с ИМпСТ и сопутствующей ХОБЛ имеют более высокий риск смерти и повторной госпитализации из-за сердечно-сосудистых причин по сравнению с пациентами без ХОБЛ. Госпитализация пациентов в связи с обострением ХОБЛ ассоциировалась с 4-кратным увеличением риска смерти (ОР 4,2; 95% ДИ 3,4-5,2), а также – с независимым риском повторного ИМ (ОР 2,1; 95% ДИ 1,4-3,3) [19].

По данным Шведского регистра 2005-2010 гг. ($n=81\,101$) 8,9% ($n=7200$) имели ХОБЛ и ИМпСТ. Летальность оказалась значительно выше только без учета влияния других факторов риска (возраст, пол, курение и сопутствующие заболевания). Скорректированная летальность не отличалась в обеих группах.

Таким образом, в литературе частота ХОБЛ у больных с ИМпСТ варьирует от 5 до 18%. При этом 16,8% пациентов с диагностированной ранее ХОБЛ по данным нашего наблюдения представляют собой лишь вершину «айсберга». Для получения истинной распространенности ХОБЛ эту цифру вполне можно увеличить вдвое, проведя исследование функции внешнего дыхания у оставшихся пациентов [12].

Вполне логично наличие большого количества мужчин и курящих в группе ХОБЛ. Возрастные особенности показывают «омоложение» поражения бронхолегочной системы. При этом шанс достичь старческого возраста у пациентов с ХОБЛ не велик по сравнению с пациентами без ХОБЛ в анамнезе.

В нашем исследовании не сравнивались напрямую реперфузионные стратегии ведения пациентов. Была проведена оценка влияния ХОБЛ на исходы такого лечения. При этом показана высокая эффективность ($>60\%$) ТЛТ у пациентов с ИМпСТ при ФИС вне зависимости от наличия ХОБЛ. Наличие ХОБЛ ассоциировалось с более тяжелым поражением коронарного русла как при пЧКВ, так и при ФИС.

Указанные данные, не коррелируя с временным фактором и видом выбранной реперфузионной стратегии,

without COPD; $p < 0.001$) without any correlation with time factor and type of chosen reperfusion strategy.

Despite the above mentioned aspects, according to our data, the incidence of complications and mortality did not depend on the COPD presence. We have observed clear correlation with time factors in the groups: the most significant influence had the time prior to primary reperfusion, but not the "primary medical contact-to-needle" time. The group of PPCI, in which this time exceeded 180 minutes (generally, because of delays in seeking for medical help) revealed the highest mortality rates. In the PIS group this time was significantly shorter despite the prolongation of time till angioplasty (thrombolysis was conducted in patients with short time period from the symptoms onset). For this very reason, the best results were obtained in the PIS COPD subgroup (time to reperfusion was only 70 minutes). At that, the presence of COPD did not influence the end result.

The frequency of hemorrhagic complications did not depend on the COPD presence as well and remained at a low level in all of the groups.

Conclusion

The presence of COPD in STEMI patients leads to more severe coronary artery lesions, increased incidence of residual stenosis after TLT and also to the increased incidence of transmural myocardial damage. COPD doesn't increase STEMI in-hospital mortality rate after reperfusion treatment.

Disclosures. All of the authors declare the absence of potential conflict of interest which needs to be disclosed in this article.

References / Литература

1. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2013; 368 (15): 87-1379.
2. Bhatt NS, Solhpour A, Balan P, et al. Comparison of in-hospital outcomes with low-dose fibrinolytic therapy followed by urgent percutaneous coronary intervention versus percutaneous coronary intervention alone for treatment of ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1576-9.
3. Zhang J, Rutten FH, Cramer MJ, et al. The importance of cardiovascular disease for mortality in patients with COPD: a prognostic cohort study. *Fam Pract* 2011; 28 (5): 474-81.
4. Man SF, Leipsic JA, Man JP, Sin DD. Is atherosclerotic heart disease in COPD a distinct phenotype? *Chest* 2011; 140 (3): 569-71.
5. Rothnie KJ, Yan R, Smeeth L, Quint JK. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease(COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5 (9): e007824.
6. Almagro P, Lapuente A, Pareja J, et al. Underdiagnosis and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease after percutaneous coronary intervention: a prospective study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1353-61.
7. Zhang JW, Zhou YJ, Yang Q, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on outcomes and hospital days after percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2013; 64 (6): 430-4.
8. Rynkowska-Kidawa M, Zielinska M, Chizynski K, Kidawa M. In-hospital outcomes and mortality in octogenarians after percutaneous coronary intervention. *Kardiologia* 2015; 73 (6): 396-403.
9. Campo G, Guastaroba P, Marzocchi A, et al. Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention. *Chest* 2013; 144 (3): 750-7.
10. Yin L, Lensmar C, Ingelsson E, Bäck M. Differential association of chronic obstructive pulmonary disease with myocardial infarction and ischemic stroke in a nation-wide cohort. *Int J Cardiol*. 2014; 173 (3): 601-3.
11. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27 (2): 397-412.

обусловили значительно более частое трансмуральное поражение миокарда у больных ХОБЛ и ИМпСТ (79% с ХОБЛ и 50% без ХОБЛ; $p < 0,001$).

Несмотря на вышесказанные особенности, по нашим данным частота осложнений и летальность не зависели от наличия ХОБЛ. Прослеживалась четкая корреляция с временными факторами в группах, из которых наибольшее влияние оказало не время «ПМК- игла», а время до первичной реперфузии. Наибольшие показатели летальности отмечены в группе пЧКВ, где это время превышало 180 мин (в основном, из-за позднего обращения пациентов за мед. помощью). При ФИС это время было значительно короче, несмотря на удлинение времени до ангиопластики (тромболизис проводился в группе с коротким периодом от начала симптомов). Именно поэтому лучшие результаты были получены в группе ФИС и ХОБЛ (время до реперфузии составило всего 70 мин) При этом наличие ХОБЛ не приводило к изменению конечного результата.

Частота геморрагических осложнений также не зависела от наличия ХОБЛ, оставаясь на низком уровне во всех группах.

Заключение

ИМпСТ при наличии ХОБЛ сопровождается более тяжелым поражением коронарного русла, увеличением частоты резидуального стеноза после ТЛТ, а также увеличением частоты трансмурального поражения миокарда. ХОБЛ не приводит к увеличению летальности в госпитальном периоде при ИМпСТ и проведенной реперфузионной терапии.

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

12. Polikutina OM, Slepynina IuS, Bazdyrev ED, et al. New-onset chronic obstructive pulmonary disease and its clinical significance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Ter Arkh* 2014; 86 (3): 14-9. In Russian (Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Баздырев Е.Д., и др. Впервые выявленная хроническая обструктивная болезнь легких и ее клиническая значимость у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Терапевтический архив 2014; 86(3);14-9).
13. Sung PH, Chung SY, Sun CK, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on patient with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Biomed J* 2013; 36 (6): 274-81.
14. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart* 2015; 101(14): 1103-10.
15. Soltani A, Reid D, Wills K, Walters EH. Prospective outcomes in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease presenting to hospital: a generalisable clinical audit. *Intern Med J* 2015; 45 (9): 925-33.
16. Rajagopalan S, Brook RD. Mortality from myocardial infarction in chronic obstructive pulmonary disease: minding and mending the 'Gap'. *Heart* 2015; 101 (14):1085-6.
17. Schiele F, Pymirat E, Cattani S, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on early and late mortality in patients after an acute myocardial infarction. Insights from FAST-MI 2005 registry. *Eur Heart J* 2013; 34 (1): 567.
18. Lazzeri C1, Valente S, Attanà P, et al. The prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in ST-elevation myocardial infarction after primary angioplasty. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20 (3): 392-8.
19. Campo G, Guastaroba P, Marzocchi A, et al. Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention. *Chest* 2013; 144 (3): 750-7.

Received / Поступила: 19.10.2015
Accepted / Принята в печать: 12.11.2015

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА «ПРОГНОЗ ИБС»

С.Н. Толпыгина*, С.Ю. Марцевич, А.Д. Деев

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

Цель. Оценить частоту встречаемости сопутствующих заболеваний и их влияние на прогноз у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), включенных в регистр ПРОГНОЗ ИБС.

Материал и методы. В анализ включены данные пациентов из регистра ПРОГНОЗ ИБС, которым во время референсной госпитализации при помощи коронарной ангиографии был подтвержден диагноз ИБС ($n=541$; 432 мужчин и 109 женщин). В анализ выживаемости включены 504 пациента (93%). В качестве сопутствующих заболеваний учитывали наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с атеросклерозом или являющихся осложнениями ИБС. Также учитывали не ССЗ: хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму и хроническую болезнь почек (ХБП).

Результаты. Средний срок наблюдения составил $7,3 \pm 2,19$ года. Среднее число сопутствующих заболеваний у больных ИБС составило 1,83. Наличие сопутствующих заболеваний ухудшало прогноз жизни: относительный риск (ОР) развития первичной конечной точки повышало наличие сахарного диабета (СД) в 1,7 раза, сочетание СД с артериальной гипертензией (АГ) – в 2,4 раза, перенесенного инсульта – в 2,3 раза ($p<0,05$); 2-х и 3-х ССЗ, соответственно, в 2,3 и в 3,2 раза ($p<0,05$), сочетание хронических заболеваний легких и ХБП 3-5 стадий – в 1,4 раза ($p=0,06$); наличие 2, 3, 4 и 5-ти сопутствующих заболеваний, соответственно, в 4, 5, 6, 4 и 13 раз ($p<0,001$). Риск смерти от всех причин определялся количеством сопутствующих ССЗ: наличие 2-х ССЗ повышало ОР в 2,3 раза, 3-х ССЗ – в 4,6 раза, сочетание 4-х любых заболеваний – в 3,5 раза, 5-ти заболеваний – в 5 раз ($p<0,05$).

Заключение. Прогноз жизни больных ИБС ухудшает наличие нескольких сопутствующих заболеваний: факторов риска ССЗ (СД и АГ), ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом или являющихся осложнениями ИБС, хронических заболеваний легких и ХБП.

Ключевые слова: сопутствующие заболевания, регистр, ишемическая болезнь сердца, отдаленный прогноз.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):571-576

The influence of concomitant diseases on a long-term prognosis in patients with chronic ischemic heart disease according to the PROGNOS IBS register

S.N. Tolpygina*, S.Yu. Martsevich, A.D. Deev

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

Aim. To study the incidence of comorbidities and their impact on the prognosis in patients with ischemic heart disease (IHD) included into the PROGNOS IBS Register.

Material and methods. Data from the PROGNOS IBS register of patients diagnosed with IHD using coronary angiography during the reference hospitalization ($n=541$; 432 male and 109 female) was included in the analysis. 504 (93%) patients were included in the survival analysis. Risk factors of cardiovascular diseases, associated with atherosclerosis, or those that were complications of IHD were considered as comorbidities as well as not cardiovascular diseases – chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma and chronic kidney disease (CKD).

Results. The average duration of follow-up was 7.3 ± 2.19 years. The average number of comorbidities in patients with IHD was 1.83. Comorbidities worsened the prognosis of life: the presence of diabetes mellitus (DM) increased the relative risk (RR) of primary endpoint occurrence by 1.7 times, the combination of DM with hypertension – by 2.4 times, a history of stroke – by 2.3 times ($p<0.05$); 2 and 3 heart diseases – respectively, by 2.3 and 3.2 times ($p<0.05$); a combination of chronic lung diseases and CKD stages 3-5 – by 1.4 times ($p=0.06$); the presence of 2, 3, 4 and 5 comorbidities – respectively, by 4, 5, 6.4 and 13 times ($p<0.001$). The risk of death from all causes was determined by the number of concomitant cardiovascular diseases: 2 diseases increased RR by 2.3 times, 3 diseases – by 4.6 times, a combination of any 4 diseases – by 3.5 times, of 5 diseases – by 5 times ($p<0.05$).

Conclusion. Prognosis of life in IHD patients is worsened by the presence of several comorbidities: risk factors of cardiovascular disease (DM and hypertension), cardiovascular diseases associated with atherosclerosis or those that are complications of IHD, chronic lung diseases and CKD.

Keywords: comorbidities, register, coronary heart disease, long-term prognosis.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(6):571-576

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

Введение

По данным Госкомстата в 2014 г. в России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составила 687 на 100 тыс. населения (53,5% от общей смертности). Более чем у половины из них причиной смерти стала ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Основные данные о прогнозе жизни больных хронической ИБС были получены в эпидемиологических и клинических исследованиях, имеющих целый ряд ограничений (например, жесткие критерии отбора па-

циентов, обычно исключающие пациентов с коморбидной патологией, женщин, молодых или очень пожилых лиц и т.д., которые не позволяют экстраполировать полученные в них результаты на всю популяцию больных) [2-7]. Наиболее объективную и полную информацию о прогнозе жизни больных хронической ИБС в условиях реальной клинической практики можно получить на основании данных популяционных исследований и регистров [8]. Это подтверждает растущее число статей в ведущих научных медицинских журналах с анализом данных, полученных в регистрах [8-13]. Большинство известных регистров являются иностранными или международными, тогда как в России их количество крайне мало, и они значительно отстают по количеству включенных пациентов. В первую очередь это обусловлено недостаточной материально-технической базой, отсутствием финансирования со сто-

Сведения об авторах

Толпыгина Светлана Николаевна – к.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

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

Деев Александр Дмитриевич – к.б.н., руководитель лаборатории биостатистики ГНИЦ ПМ

роны государства и сложностью отслеживания судьбы пациентов из-за отсутствия единого реестра смерти и доступа к медицинской документации больных. В России в настоящее время проводится крупный регистр РЕКВАЗА, включивший амбулаторных пациентов с ССЗ [артериальная гипертензия (АГ), ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП)], что позволяет анализировать частоту встречаемости как ряда ССЗ, так и иных коморбидных заболеваний, и их влияние на прогноз [14,15]. Наличие сопутствующих заболеваний не только ухудшает качество жизни [16], но повышает риск смерти [17,18], и приводит к полипрагмазии, что увеличивает стоимость лечения и снижает приверженность пациентов к лечению [19].

В более ранних публикациях нами были представлены данные о принципах формирования регистра ПРОГНОЗ ИБС, характеристике включенных в него больных [20,21], прогностическом значении данных лабораторных и инструментальных методов исследования [22-24], лекарственной терапии [25-29]. В данной статье впервые представлены результаты анализа частоты встречаемости различных сопутствующих заболеваний и их влияния на прогноз жизни больных ИБС из регистра ПРОГНОЗ ИБС.

Цель исследования: оценить частоту встречаемости сопутствующих заболеваний и их прогностическое значение у больных ИБС, включенных в регистр ПРОГНОЗ ИБС.

Материал и методы

В анализ включены данные пациентов из регистра ПРОГНОЗ ИБС, которым во время референсной госпитализации в стационаре ГНИЦ ПМ с 01.01.2004 по 31.12.2007 г.г. была проведена коронарная ангиография (КАГ), и подтвержден диагноз ИБС ($n=541$; 432 мужчин и 109 женщин). В анализ выживаемости включены 504 пациента (93%). В качестве сопутствующих заболеваний (зарегистрированных в историях болезни пациентов при референсной госпитализации) учитывали наличие факторов риска (ФР) ССЗ [АГ и сахарный диабет (СД)] – группа 1; ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом [острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе и атеросклеротический стеноз аортального клапана] или являющиеся осложнениями ИБС (ХСН, ФП) – группа 2; общесоматические не ССЗ: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), хроническая болезнь почек (ХБП) – группа 3.

Конечные точки

Первичная комбинированная конечная точка включала случаи смерти от всех причин, случаи фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий.

Наряду с компонентами первичной комбинированной конечной точки вторичная комбинированная конечная точка включала проведение реваскуляризации любого сосудистого бассейна и госпитализации по поводу ухудшения течения ИБС. Дополнительно анализировалась смертность от всех причин.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился лабораторией биостатистики ГНИЦ ПМ в системе SAS версия 6.12. Для тестирования прогностической значимости факторов применялись методы описательной статистики (t-тест Стьюдента, критерий Фишера, дисперсионный анализ, хи-квадрат Вальда). Для оценки частоты событий применялись соответствующие методы анализа выживаемости. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Средний срок наблюдения достиг $7,3 \pm 2,19$ лет.

Как видно из табл. 1, больные, включенные в регистр ПРОГНОЗ ИБС с подтвержденным диагнозом ИБС при выписке, характеризовались высокой распространенностью ФР ССЗ, ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом или являющихся осложнениями ИБС, и не сердечно-сосудистых заболеваний. Среднее число сопутствующих заболеваний в дополнение к ИБС составило 1,83.

Среди пациентов 373 (69%) имели СД и 68 (13%) – АГ (группа 1). Из ССЗ 173 (32%) пациента имели ХСН, 43 (8%) – ФП, 6 (1%) – ОНМК в анамнезе и 1 (0,2%) – аортальный стеноз (группа 2). Кроме того из не-ССЗ 173 (32%) пациентов имели заболевания легких (ХОБЛ/БА) и 14 (2,6%) – ХБП 3-5 стадии (группа 3).

С возрастом частота встречаемости сопутствующих как сердечно-сосудистых, так и не ССЗ достоверно увеличивалась, тогда как распространенность ФР увеличивалась до 65 лет, а затем снижалась у пациентов старших возрастных групп (рис. 1).

Сочетание различных сопутствующих заболеваний представлено следующими комбинациями (рис. 2): больные ИБС имели выраженную отягощенность сопутствующими заболеваниями, как сердечно-сосудистыми, так и не-ССЗ.

За 7,3 лет наблюдения из 504 больных с подтвержденным диагнозом ИБС при выписке с установленным жизненным статусом умерло 96 человек, общая смертность составила 19%. Наиболее частой причиной смерти явились ССЗ (67%). Суммарная частота развития фатальных и нефатальных осложнений составила для первичной конечной точки 120 (23,8%), а для вторичной конечной точки – 253 (50,2%).

Наличие сопутствующих заболеваний значимо ухудшало прогноз жизни больных ИБС (табл. 2). Относительный риск (ОР) развития первичной конечной точки повышалось наличие ФР ССЗ: СД в 1,7 раз, а сочета-

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в регистр ПРОГНОЗ ИБС с подтвержденным диагнозом ИБС при выписке

Признак	Подтвержденная ИБС (n=541)
Средний возраст, лет	
Мужчины	57,5 ± 0,4
Женщины	60,9 ± 0,9
Женский пол, n (%)	109 (20)
Стенокардия напряжения, n (%)	469 (86,7)
• 1 ФК	7 (1,32)
• 2 ФК	165 (30,5)
• 3 ФК	157 (29)
• 4 ФК	4 (0,74)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	285 (52,7)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	53 (9,8)
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	21 (4)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	157 (29%)
Артериальная гипертензия, n (%)	435 (80)
• 1 степень	27 (5)
• 2 степень	193 (35,7)
• 3 степень	203 (37,5)
Нарушения ритма сердца, n (%)	121 (22)
Ожирение (ИМТ>30кг/м ²), n (%)	137 (25,3)
ХБП 3-5 стадии (СКФ<60мл/м ² /мин), n (%)	137 (25,3)
Курение, n (%)	258 (48)
• В настоящее время	179 (33,1)
• В прошлом	79 (14,6)
Среднее число сопутствующих заболеваний	1,83
ФК – функциональный класс; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИМТ – индекс массы тела; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации	

ние СД с АГ – в 2,4 раза. Перенесенный инсульт повышал ОР первичной конечной точки в 2,3, а наличие дополнительно к ИБС 2-х или 3-х заболеваний из группы 2, соответственно, в 2,3 и 3,2 раза. Наличие сочетания ХОБЛ/БА и ХБП 3-5 стадий повышало риск при ИБС в 1,4 раза ($p=0,06$). Характерно, что вклад не-ССЗ в ухудшение прогноза по первичной конечной точке сохранял тенденцию к статистической значимости при введении поправки на вклад ССЗ и ФР – ОР 1,5 ($p=0,06$). Наибольшее значение в ухудшении прогноза у пациентов с подтвержденной ИБС имело суммарное количество имеющихся заболеваний, носившее прогрессивный характер. Так, наличие 2, 3, 4, 5 любых сопутствующих заболеваний повышало ОР развития первичной конечной точки в 4, 5, 6 и 13 раз, а риск смерти от всех причин – в 3,5 раза, и в 5 раз – при наличии 4-х и 5-и заболеваний, соответственно.

Таким образом, у больных с подтвержденной ИБС наличие и количество сопутствующих заболеваний оказывают влияние на прогноз жизни, значимо ухудшая его. Серьезное влияние на прогноз имеют как ФР и ССЗ, включая осложнения ИБС, так и общесоматические (заболевания легких и нарушение функции почек).

Обсуждение

Сопутствующие заболевания были достаточно широко распространены в когорте больных регистра ПРОГНОЗ ИБС, что позволило оценить их влияние на прогноз жизни больных с подтвержденной ИБС. Так, па-

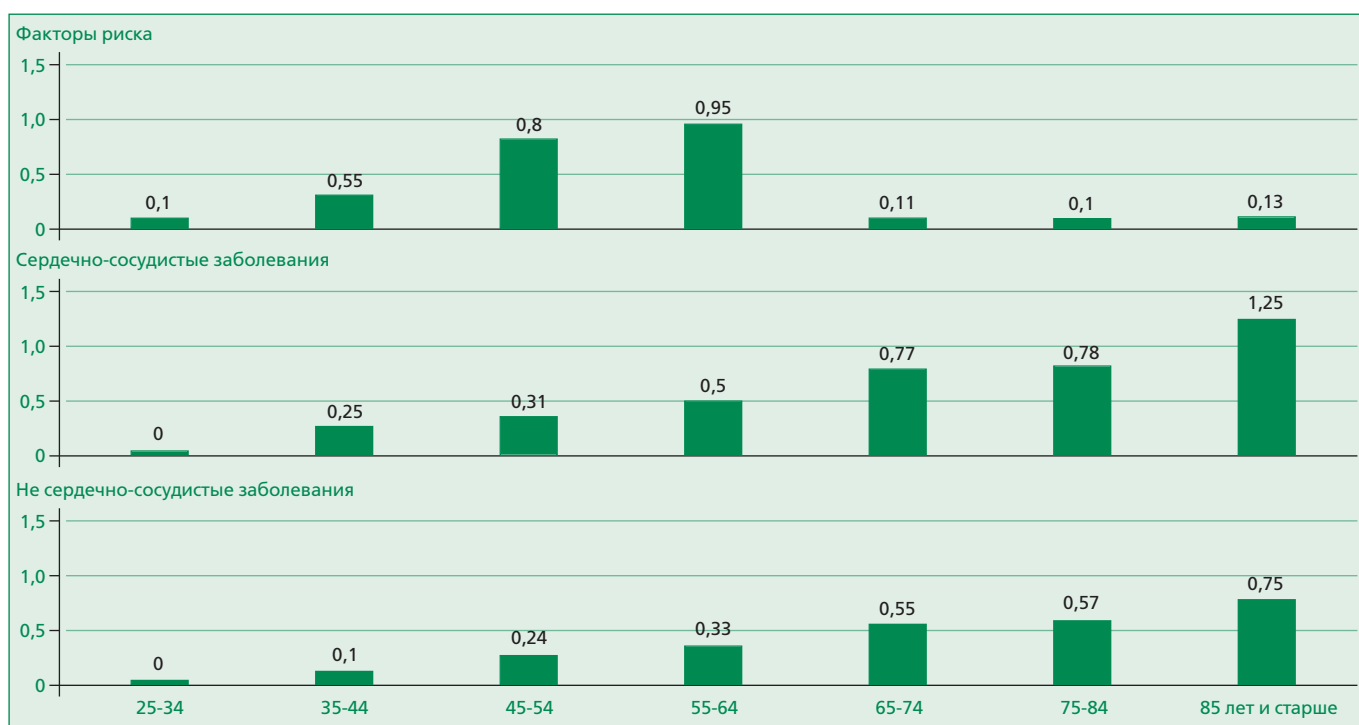


Рисунок 1. Частота встречаемости 3-х групп сопутствующих заболеваний в зависимости от возраста (среднее количество сопутствующих заболеваний на 1 пациента)

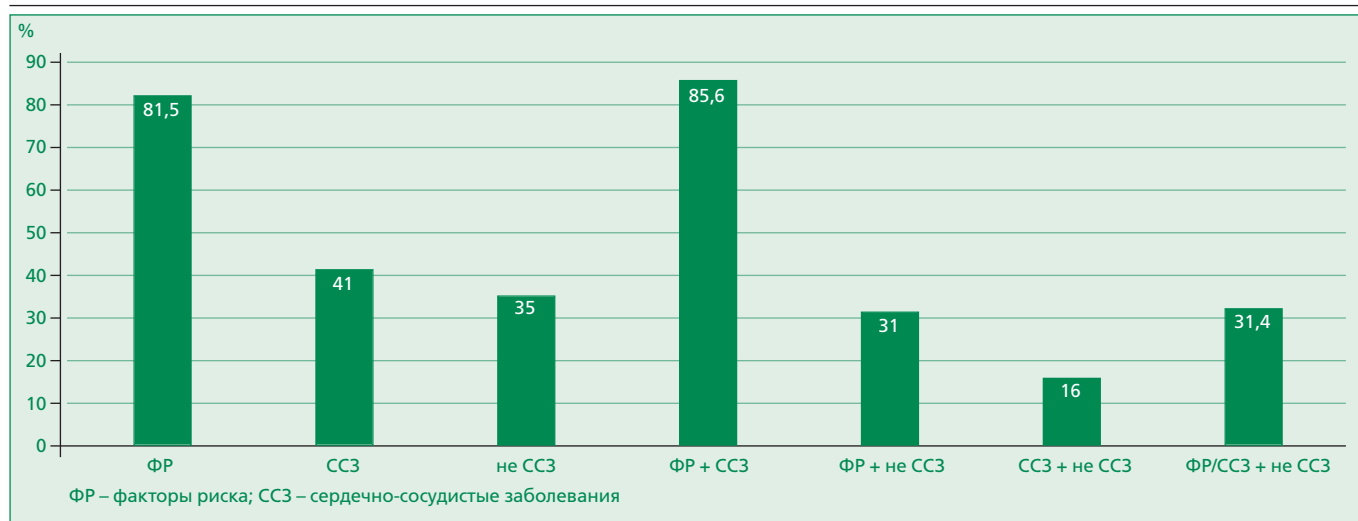


Рисунок 2. Частота встречаемости 3-х групп сопутствующих заболеваний и их комбинаций у больных ИБС

циенты с ИБС имели большую отягощенность сопутствующими заболеваниями: 69% пациентов имели факторы риска ССЗ (АГ или СД), 41% имели ССЗ из группы 2 (чаще 1 или 2), как ассоциированные с атеросклерозом (ОНМК, атеросклеротический стеноз аортального клапана), так и являющихся осложнениями ИБС (ХСН, ФП). Заболевания группы 3 (не-ССЗ общесоматические – заболевания легких или ХБП) регистрировались у 35% пациентов с ИБС. Среднее число сопутствующих заболеваний на 1 больного ИБС составило 1,83, а вместе с ИБС общее число заболеваний составило 2,83.

Схожие результаты были получены в российском регистре РЕКВАЗА [29], в котором анализировался прогноз амбулаторных пациентов с АГ, ИБС, ХСН и ФП. В данной когорте диагноз АГ был зафиксирован в амбулаторной карте у 98,9% пациентов: ИБС – у 69,1%, ХСН – у 73,9%, ФП – у 14,4%. В 79,5% случаев имела место сочетанная сердечно-сосудистая патология. В среднем у одного больного было 2,6 диагноза из 4 анализируемых. Мозговой инсульт имели в анамнезе 9,5% пациентов, СД – 19,1%. У пациентов регистра ПРОГНОЗ ИБС выявлено возраст-зависимое

Таблица 2. Влияние сопутствующих заболеваний на относительный риск развития ПКТ у пациентов с ИБС с поправкой на пол и возраст

Сопутствующее заболевание	ОР (95%ДИ)	p
Артериальная гипертензия		>0,05
Сахарный диабет	1,696 (1,082-2,658)	0,02
Инсульт в анамнезе	2,336 (1,120-4,871)	0,024
Хроническая сердечная недостаточность		>0,05
3-4 ФК	7,180 (0,968-53,269)	0,0539
Фибрилляция предсердий		>0,05
БА		>0,05
ХОБЛ		>0,05
ХБП 3-5 стадий (СКФ<60мл/мин/м ²)		>0,05
Группа 1 (СД+АГ)	2,325 (1,133-4,768)	0,0214
Группа 2 (ССЗ)		
2	2,300 (1,338-3,955)	0,0026
3	3,222 (0,976-10,641)	0,0561
4		>0,05
Группа 3 (ХОБЛ/БА + ХБП)	1,443 (0,980-2,125)	0,0634
Общее число сопутствующих заболеваний		
2	3,963 (1,399-11,224)	0,0095
3	4,752 (1,624-13,908)	0,0044
4	6,394 (1,973-20,724)	0,0020
5	13,233 (3,319-52,762)	0,0003

ФК – функциональный класс; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия

увеличение числа сопутствующих заболеваний, как сердечно-сосудистых, так и общесоматических, что вполне объяснимо и соответствует литературным данным. Согласно данным Fortin M., полученным при анализе 980 амбулаторных карт пациентов семейного врача, распространенность коморбидности составляла от 69% у больных молодого возраста (18-44 лет) до 93% среди лиц средних лет (45-64 лет) и до 98% – у пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет). При этом число хронических заболеваний варьирует от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 у стариков [30]. В рамках регистра РЕКВАЗА было выявлено, что риск смерти, развития ИМ, инсульта увеличивался на 5-9% с каждым годом жизни пациента [31].

В нашем регистре отягощенность сопутствующими заболеваниями ухудшала прогноз жизни пациентов с ИБС. Значимое влияние на прогноз имели как ССЗ, так и общесоматические (заболевания легких и нарушение функции почек). Аналогичные данные были получены в результате 1-годового наблюдения в рамках амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА. Было выявлено, что при риске смерти от всех причин риск смерти от ССЗ был значимо выше (в 1,3-6,4 раза) при на-

личии в анамнезе ИМ, мозгового инсульта, СД, ХОБЛ, ХСН ФК 3-4 у лиц мужского пола, а также при АД <110/75 мм рт.ст., ЧСС >90/мин, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин [15]. В регистре ПРОГНОЗ ИБС у лиц с ИБС риск смерти от всех причин определялся, в основном, количеством сопутствующих ССЗ (наличие 2-х ССЗ повышало ОР общей смертности в 2,3 раза, 3-х – в 4,6 раза) и общим количеством всех заболеваний (сочетание 4-х заболеваний повышало риск смерти в 3,5 раза, а 5-ти – в 5 раз).

Заключение

Прогноз жизни больных ИБС ухудшает наличие нескольких сопутствующих заболеваний: факторов риска ССЗ (СД и АГ), сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом или являющихся осложнениями ИБС, хронических заболеваний легких и хронической почечной недостаточности.

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

Литература

- Demographic Yearbook of Russia 2014. Moscow: Rosstat; 2015. In Russian (Демографический ежегодник России 2014. Москва: Росстат; 2015).
- Reeves T.J., Oberman A., Jones W.B., Sheffield L.T. Natural history of angina pectoris. Am J Cardiol 1974;33:423–30.
- Forslund L., Hjemdahl P., Held C., et al. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSI). Eur Heart J 2000;21:901–10.
- The IONA Study Group. Determinants of coronary events in patients with stable angina: results from the impact of nicorandil in angina study. Am Heart J 2005;150(4):689.
- Clayton T.C., Lubesen J., Pocock S.J., et al., on behalf of the ACTION investigators. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. BMJ 2005;331:869.
- Timmis AD, Feder G, Hemingway H. Prognosis of stable angina pectoris: why we need larger population studies with higher endpoint resolution. Heart 2007;93:786–91.
- Lupanov VP, Chotchaev NH, Evstifeeva SE, et al. The clinical course of the disease and the prognosis in patients with coronary heart disease with stable angina caused by stenotic coronary atherosclerosis (the data 20-year follow-up). Ter Arkhiv 2002; 74 (9): 13–20. In Russian (Лупанов В.П., Чотчаев Х.Х., Евстифеева С.Е. и др. Клиническое течение заболевания и прогноз у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 20-летнего наблюдения). Терапевтический Архив 2002;74(9):13–20).
- Boytsov SA, Martsevich SY, Kutishenko NP, et al. The registers in cardiology. Basic rules of conduct and the real possibilities. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2013; 12 (1): 4–9. In Russian (Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Бойцов Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2013; 12 (1): 4–9).
- Bluzhas Yu, Radauskas R, Bernotene, et al. Prevalence of major cardiovascular diseases Kaunas residents for the 1983–2000 biennium. Kardiologija 2005; 45 (7): 54–5. In Russian (Блужас Ю., Радишаускас Р., Бернотене Г. и др. Распространенность основных сердечно-сосудистых заболеваний жителей Каунаса за 1983–2000 гг. Кардиология 2005; 45(7):54–5).
- Singh M., Rihal C.S., Gersh B.J., et al. Twenty-five-year trends in in-hospital and long-term outcome after percutaneous coronary intervention: a single-institution experience. Circulation 2007; 115: 2835–241.
- Lemos PA, Serruys P.W., van Domburg R.T. et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents RESEARCH registry, compared with conventional bare stent implantation in the “real world”: the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. Circulation 2004; 109: 190–5.
- Williams D.O., Abbott J.D., Kip K.E. Outcomes of 6906 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents: report of the DEScover Registry. Circulation 2006; 114: 2154–62.
- Panchenko EP, Belenkov YN. Characteristics and outcomes of atherothrombotic events in ambulatory patients in the Russian Federation (based on the REACH International Register). Kardiologija 2008; 2: 17–24. In Russian (Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). Кардиология 2008; 2: 17–24).
- Lukyanov MM, Boytsov SA, Jakushin SS, et al. Diagnosis, treatment, concomitant cardiovascular disease and comorbidities in patients with a diagnosis of “atrial fibrillation” in a real outpatient practice (according to Register cardiovascular disease REKVAZA). Ration Pharmacother Cardiol 2014; 10 (4): 366–77. In Russian (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).
- Lukyanov MM, Boytsov SA, Jakushin SS, et al. Register outpatient cardiovascular disease (REKVAZA): prospective study data, risk assessment, and outcomes in patients with atrial fibrillation. Ration Pharmacother Cardiol 2014; 10 (5): 470–80. In Russian (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Амбулаторно-поликлинический Регистр Кардиоваскулярных Заболеваний (РЕКВАЗА): данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(5):470–80).
- Fortin M., Lapointe L., Hudon C., et al. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. Health Qual Life Outcomes 2004;2:51.
- Munoz E., Rosner F., Friedman R., et al. Financial risk, hospital cost, complications and comorbidities in medical non-complications and comorbidity-stratified diagnosis-related groups. Am J Med 1988;84(5):933–9.
- Zhang M., Holman C. D., Price S. D. et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ 2009;338:a2752.
- Wang P.S., Avorn J., Brookhart M.A. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. Hypertension 2005; 46 (2):273–9.
- Hofman EA, Martsevich SY, Tolpygina SN et al. The first results of the PROGNOS IBS study. Klinitsist 2012;1:58–64. In Russian (Гофман Е.А., Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н. и др. Первые результаты исследования ПРОГНОЗ ИБС. Клиницист 2012;1:58–64).
- Tolpygina SN, Martsevich SY, Hofman EA et al. The experience of creating a register for evaluating outcomes of chronic leaking of coronary heart disease: PROGNOS IBS study” Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2013;1:32–9. In Russian (Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Гофман Е.А. и др. Опыт создания регистра для оценки исходов хронически протекающей ишемической болезни сердца: исследование «ПРОГНОЗ ИБС». Кардиоваскулярная Терапия и профилактика 2013;1:32–9).

22. Martsevich SY, Malyshev AM, Tolpygina SN et al. The role of individual performance and individual indices integrated test with dosed physical load on the treadmill in the assessment of the risk of complications in patients with chronic ischemic heart disease. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2012; 11 (2): 44-52. In Russian (Марцевич С.Ю., Малышева А.М., Толпыгина С.Н. и др. Роль отдельных показателей и отдельных интегральных индексов пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле в оценке риска осложнений у пациентов с хронической ИБС. *Кардиоваскулярная Терапия и профилактика* 2012; 11 (2): 44-52).
23. Martsevich SY, Tolpygina SN, Malyshev AM, et al. The value of individual indicators and indices integrated test with dosed physical load on the treadmill to identify the severity of stenotic coronary arteries. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2013; 12 (5): 22-8. In Russian (Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Малышева А.М., и др. Значение отдельных показателей и интегральных индексов пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле для выявления тяжести стенотического поражения коронарных артерий. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2013; 12(5): 22-8).
24. Tolpygina SN, Martsevich SY, Hofman EA, Deev AD. The prognostic significance of these instrumental studies in chronic coronary heart disease occurring in patients register "PROGNOZ IBS." *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2014; 13 (4): 29-35. In Russian (Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Гофман Е.А., Деев А.Д. Прогностическое значение данных инструментальных исследований при хронически протекающей ИБС у пациентов регистра «ПРОГНОЗ ИБС». *Кардиоваскулярная Терапия и профилактика* 2014; 13(4): 29-35).
25. Tolpygina SN, Polyanskaya YN, Martsevich SY. Treatment of patients with chronic coronary heart disease in clinical practice, according to the PROGNOZ IBS register (Part 1). *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (2): 138-42. In Russian (Толпыгина С.Н. Полянская Ю.Н. Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС (часть 1). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2013; 9(2): 138-42).
26. Tolpygina SN, Polyanskaya YN, Martsevich SY. Treatment of patients with chronic coronary heart disease in clinical practice, according to the PROGNOZ IBS register (Part 2). *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (5): 494-9. In Russian (Толпыгина С.Н. Полянская Ю.Н. Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС (часть 2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2013; 9(5): 494-9).
27. Tolpygina SN, Polyanskaya YN, Martsevich SY. Lipid-lowering therapy in patients with chronic ischemic heart disease in 2004-2007, according to the register PROGNOZ IBS. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015; 11 (2): 153-8. In Russian (Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической ИБС в 2004-2007 гг по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11(2): 153-8).
28. Lukina YV, Polyanskaya YN, Tolpygina SN, et al. Study of adherence to treatment with statins in patients with chronic ischemic heart disease and compliance with lipid-lowering therapy clinical guidelines (according to the register PROGNOZ IBS. *Profilakticheskaya Meditsina* 2014; 17 (4): 39-43. In Russian (Лукина Ю.В., Полянская Ю.Н., Толпыгина С.Н., и др. Изучение приверженности лечению статинами у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и соответствия гиполипидемической терапии клиническим рекомендациям (по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС. *Профилактическая Медицина* 2014; 17(4): 39-43).
29. Boytsov SA, Lukyanov MM, Jakushin SS, et al. Register cardiovascular disease (REKVAZA): diagnosis, concomitant cardiovascular disease, comorbidity and treatment in conditions of real outpatient practice. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2014; 13 (6): 44-50. In Russian (Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2014; 13(6): 44-50).
30. Fortin M., Bravo G., Hudon C., et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med* 2005; 3: 223-8.
31. Boytsov SA, Lukyanov MM, Jakushin SS, et al. Outpatient Register REKVAZA: prospective study data, risk assessment, and outcomes in patients with cardio-vascular diseases. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2015; 14 (1): 53-62. In Russian (Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных кардио-васкулярными заболеваниями. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2015; 14(1): 53-62).

Поступила: 27.11.2015

Принята в печать: 10.12.2015

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (РИФ-ХСН): ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров*, Н.В. Романова, Ю.Ф. Осмоловская, С.П. Голицын

Российский кардиологический научно-производственный комплекс

121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и фибрилляцию предсердий (ФП) по праву можно назвать эпидемиями XXI века, которые ассоциируются с высокой заболеваемостью и смертностью пациентов. Общие факторы риска и патофизиологические механизмы объясняют частое сочетание ХСН и ФП. До настоящего времени целый ряд вопросов, касающихся тактики ведения этой группы пациентов, остается нерешенным. Данные о соблюдении клинических рекомендаций и распространенности длительной антикоагулянтной терапии у данной группы больных в нашей стране ограничены. Для возможно более полного решения данной проблемы инициирован первый Российский регистр по проблеме ХСН и ФП (РИФ-ХСН). Полученные результаты позволят выработать наиболее рациональную лечебно-диагностическую стратегию и, в конечном итоге, улучшить клинические исходы столь тяжелой категории больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, регистр больных, дизайн исследования.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):577-581

The first Russian register of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): study design

S.N. Tereshchenko, I.V. Zhiron*, N.V. Romanova, Yu.F. Osmolovskaya, S.P. Golitsyn

Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF) can rightly be called the epidemic of the XXI century, which are associated with high morbidity and mortality of patients. Common risk factors and pathophysiological mechanisms explain the frequent combination of CHF and AF. So far, a number of issues related to management of these patients, remains unresolved. Data on compliance with clinical guidelines and the prevalence of long-term anticoagulant therapy in this group of patients in our country is limited. The first Russian register of CHF and AF (RIF-CHF) is initiated in order to better address this problem. The results allow to develop the most rational therapeutic and diagnostic strategies and, ultimately, to improve the clinical outcomes of such severe patients.

Keywords: chronic heart failure, atrial fibrillation, register of patients, study design.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(6):577-581

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

Введение

Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и фибрилляцию предсердий (ФП) по праву можно назвать эпидемиями XXI века среди сердечно-сосудистых заболеваний. Эпидемиологические исследования ЭПОХА-ХСН (8 регионов Российской Федерации, 19500 респондентов) и ЭПОХА-О-ХСН (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах РФ), проведенные в нашей стране, показывают, что ХСН I-IV ФК наблюдается у 7% населения (7,9 млн. человек). Клинически выраженная ХСН (II-IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн. человек), а распространенность терминальной ХСН (III-IV ФК) достигает 2,1% (2,4 млн. человек) [1,2]. Наиболее частыми причинами развития ХСН в Российской Федерации являются артериальная гипертензия (АГ; 88%) и ишемическая болезнь сердца (ИБС; 59%) [3]. По данным популяционных исследований распро-

страненность ХСН в последнюю декаду удвоилась [4,5], в то время как прогноз пациентов по-прежнему остается неблагоприятным. Независимо от этиологии ХСН пятилетняя выживаемость составляет 25-38% [5].

Важно отметить, что высокий процент больных ХСН имеет сохраненную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Так, в исследовании ЭПОХА-О-ХСН у 56,8% пациентов фракция выброса была более 50% [6]. Прогноз пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ не менее серьезный. Данные Американского регистра GWTC-HF (n=40 239) показывают, что больные со сниженной фракцией выброса (менее 40%) имели значимо больший уровень смертности в течение года по сравнению с пациентами с сохраненной фракцией выброса – 37,5% против 35,6% (p<0,001). Однако после корректировки рисков эта разница перестала быть значимой [7].

Фибрилляция предсердий является самым частым нарушением ритма сердца среди больных ХСН. Распространенность ФП среди пациентов ХСН увеличивается параллельно возрастанию функционального класса ХСН от 5% у бессимптомных пациентов до 50% и более у пациентов с IV ФК по NYHA [8,9]. Результаты Фрамингемского исследования показали, что у лиц старше 50 лет, страдающих ФП, риск развития ХСН составляет 33 на 1000 пациенто-лет, а среди больных ХСН риск развития ФП составляет 54 на 1000 пациенто-

Сведения об авторах:

Терещенко Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности РКНПК

Жиров Игорь Витальевич – д.м.н., в.н.с. того же отдела

Романова Наталья Владимировна – аспирант того же отдела

Осмоловская Юлия Фаильевна – к.м.н., н.с. того же отдела

Голицын Сергей Павлович – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца РКНПК

лет [10]. Данные европейских регистров сообщают, что среди популяции больных ХСН частота встречаемости ФП составляет 42%, а среди больных ФП частота ХСН достигает 34% [11, 12]. Частое сочетание ФП и ХСН частично можно объяснить общими факторами риска, такими как АГ, ИБС, патология клапанов сердца, кардиомиопатии, сахарный диабет, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна [13].

В лечении пациентов с ХСН в сочетании с ФП остается много нерешенных проблем. Во-первых, наличие у пациента ХСН является ограничением к использованию некоторых групп препаратов, применяемых для лечения пациентов ФП, например, недигидропиридиновых антагонистов кальция, антиаритмических препаратов I класса [14]. Во-вторых, патофизиологические основы причинно-следственной связи между ХСН и ФП до настоящего времени полностью не определены. В большинстве клинических ситуаций при острой декомпенсации ХСН нельзя точно сказать, являлась ли ФП причиной декомпенсации, или была ее следствием. В первом случае целесообразно лечение ФП, а во втором – оптимизация терапии ХСН. В-третьих, выбор тактики лечения пациентов с ФП в отсутствии ХСН основан на симптомах заболевания, в то время как терапевтические цели у больных ХСН в сочетании с ФП до конца не определены. Единственной доказавшей свое влияние на прогноз стратегией остается антикоагулянтная терапия.

Число больных ХСН в сочетании с ФП неуклонно растет. Информация об уровне соблюдения клинических рекомендаций, распространенности длительной антикоагулянтной терапии у данной группы больных в нашей стране ограничена. В связи с этим созрела необходимость проведения Российского регистра больных по проблеме хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий. Это позволит оценить ситуацию в реальной клинической практике, выявит проблемы в диагностике и лечении данной группы больных, укажет пути для их решения.

Дизайн исследования

На базе ФГБУ РКНПК инициирован первый Российский регистр по проблеме хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий. Проект получил название РИФ-ХСН. Координаторами исследования являются профессор С.П. Голицын и профессор С.Н. Терещенко. В многоцентровое проспективное когортное исследование планируется включить 1000 больных ХСН в сочетании с ФП. Набор пациентов начался 9 февраля 2015 г. В исследовании принимает участие 38 медицинских центров из разных регионов Российской Федерации. Минимальное количество больных от каждого центра составляет 30 человек. При планировании исследования совместно со статистиками

было рассчитано, что 1000 больных – это минимальное число для получения достоверных результатов. Из-за того, что не все центры смогут набрать необходимое число больных, мы включили большее число центров, чем это было необходимо. Если по итогам исследования число больных будет больше 1000, это повысит достоверность полученных данных. Набор пациентов в исследование осуществляется как в амбулаторном звене, так и в стационарах. В исследовании участвуют отделения кардиологического и терапевтического профиля, а также кардиологи и терапевты амбулаторного звена, предполагается включение примерно равного числа амбулаторных и стационарных больных. Так как в большинстве центров совмещено амбулаторное и стационарное звено, мы не указываем соотношение амбулаторных и стационарных центров. Для больных, включенных в стационаре, учитывается причина, послужившая поводом для госпитализации. По результатам исследования будет выявлено число больных, которые были госпитализированы в связи с декомпенсацией ХСН. Для стационара датой включения пациента в исследование является дата выписки, а для поликлиники – дата обращения. В каждом центре выполняется условие сплошного набора больных в исследование, планируемый допустимый процент отклика – 80%.

Для внесения данных пациентов изучаемой когорты разработана индивидуальная регистрационная карта, которая включает в себя анкетную информацию больного, название медицинского учреждения, в котором наблюдается пациент, фамилию врача и дату визита. Далее заполняются данные анамнеза, где подробно отражена сердечно-сосудистая патология пациента и сопутствующие заболевания. Следующий раздел включает объективные данные, полученные при осмотре больного, функциональный класс ХСН по NYHA, оценку тяжести симптомов ФП по шкале EHRA. Проводится расчет риска кровотечений по шкале HAS-BLED, балльная оценка риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂VASc. В карту заносятся данные инструментальных методов исследования, такие как электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, суточное мониторирование ЭКГ, коронароангиография, показатели лабораторных методов исследования. Также в регистр вносятся данные о хирургических методах лечения (коронарная реваскуляризация, имплантация устройств по поддержанию нормальной сердечной деятельности, катетерная абляция). Проводится детальная оценка медикаментозной терапии каждого больного с указанием препаратов. Для простоты заполнения протокола все лекарственные средства разбиты по фармакологическим группам.

Дизайн исследования (рис. 1) предполагает повторную оценку состояния пациента через 6 и 12 мес с момента включения больного в исследование. Целью

проведения повторного визита является определение частоты повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, сердечно-сосудистых событий, тромбоэмболических и геморрагических осложнений, смертности, изменения функционального класса ХСН и медикаментозной терапии. Для проведения повторной оценки состояния больного личная явка пациента не требуется, достаточно телефонного звонка. Разумеется, оценка терапии на основании телефонного звонка затруднена, однако мы не можем обязывать центры, участвующие в исследовании, проводить повторную госпитализацию или явку в поликлинику только для проведения визита в регистре.

Сбор информации по пациентам осуществляется через специально разработанную единую электронную систему сбора данных.

Цели исследования

Цель исследования заключается в проведении анализа особенностей диагностики и лечения больных сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. Проведение данного исследования позволит выявить демографические особенности ФП у пациентов с ХСН, определить клинические характеристики пациентов и особенности медикаментозной терапии данной когорты больных. Будет проведена детальная оценка степени внедрения в клиническую практику международных рекомендаций по лечению ХСН в сочетании с ФП, выявлена распространенность длительной антикоагулянтной терапии с проведением анализа ее эффективности и безопасности. Кроме того, планируется определить предикторы выбора тактики контроля ЧСС и ее прогностическое значение в оценке исходов в этой популяции, выявить эффективность контроля ритма сердца у пациентов с ХСН и ФП в реальной клинической практике. Главной задачей исследования является оценка влияния фармакотерапии на клинические исходы, а именно – на частоту

повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, сердечно-сосудистую смертность, тромбоэмболические и геморрагические осложнения.

Характеристика пациентов

Условиями включения пациентов в исследование являются возраст старше 18 лет, гемодинамически стабильная ФП неклапанной этиологии, зафиксированная на ЭКГ или при проведении суточного мониторирования ЭКГ, документально подтвержденная симптоматическая ХСН в течение как минимум 3 мес до скрининга. В исследование включаются пациенты с любой формой ФП, давность последнего пароксизма не должна быть более 6 мес до момента включения в исследование. Для пациентов с ФВ ЛЖ 40% и менее не требуется дополнительного подтверждения заболевания, в то время как для больных с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (более 40%) для включения необходимо дополнительное лабораторное подтверждение – уровень NT-proBNP ≥ 300 пг/мл или BNP ≥ 100 пг/мл.

Критериями исключения являются любые сердечно-сосудистые события (острый инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака, любой инсульт, тромбоэмболические осложнения, тромбоз венозный или артериальный) в течение 14 дней до включения в исследование, клапанная патология, которая в значительной степени обуславливает сердечную недостаточность (например, стеноз аорты с градиентом давления более 40 мм рт. ст. или митральная регургитация с фракцией регургитации $\geq 60\%$), сердечная недостаточность, вызванная инфекционными агентами (например, ВИЧ, острый миокардит), болезнями накопления (например, амилоидоз), преходящими обратимыми состояниями (например, тиреотоксикоз), злоупотребление психоактивными веществами, перипартальная сердечная недостаточность. Также к критериям невключения относятся: запланированная трансплантация сердца или имплантация устройства механической поддержки ра-



Рисунок 1. Дизайн исследования РИФ-ХСН

боты левого желудочка, любое тяжелое состояние, ограничивающее продолжительность жизни до менее 3 мес (например, злокачественные новообразования и т.д.), планируемое на момент скрининга вмешательство, которое может осложниться неконтролируемым кровотечением или повысит риск развития инсульта (например, крупное оперативное вмешательство).

В качестве комбинированной первичной конечной точки исследования принята общая смертность, декомпенсация ХСН, повторная госпитализация по причине декомпенсации ХСН. Результаты исследования ожидаются к декабрю 2016 г.

Обсуждение

Прогноз больных ХСН в сочетании с ФП остается крайне неблагоприятным, вместе с тем, в подавляющем большинстве случаев эти больные составляли лишь небольшую часть выборки в РКИ. В регистре EORP-AF (EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation) однолетняя смертность больных с ХСН и ФП была достоверно выше, чем у больных без ХСН (10,7% против 3,0%; $p < 0,0001$). В то же время значимых различий по уровню общей смертности между больными ХСН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ получено не было (13,1% против 9,7%; $p = 0,113$) [15].

До настоящего времени не разработано оптимальной лечебно-диагностической стратегии для пациентов ХСН в сочетании с ФП. Длительная антикоагулянтная терапия пока остается единственной доказанной возможностью влияния на прогноз в данной популяции больных [16–19]. Результаты популяционных исследований показывают низкую распространенность длительной антикоагулянтной терапии. В исследовании Euro Heart Survey AF 32% больных не получали антикоагулянтную терапию, несмотря на отсутствие противопоказаний [20]. В регистре GARFIELD (The Global Anticoagulant Registry in the FIELD) 38% больных с риском развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS₂ ≥ 2 не получали антикоагулянты, в то время как 42,5% больных из группы низкого риска (CHADS₂ = 0 баллов) проводилась антикоагулянтная терапия [21]. Наконец, довольно большое число больных ХСН и ФП получает антикоагулянтную терапию вместе с антиагрегантной, что, несомненно, увеличивает риск геморрагических осложнений. В ретроспективном исследовании больных ХСН в сочетании с ФП и сопутствующей патологией коронарных или периферических артерий ($n = 37\,464$) добавление антиагреганта к терапии антагонистами витамина К не снижало риск тромбоэмболических осложнений [относительный риск (ОР) 0,91; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,73–1,12] или сердечно-сосудистых событий (ОР 1,11; 95% ДИ 0,96–1,28), но значимо увеличивало число кровотечений (ОР 1,31; 95% ДИ 1,09–1,57) [22].

Несмотря на кажущуюся пользу удержания синусового ритма у пациентов с ХСН, результаты исследования AF-CHF ($n = 1\,378$) не показали преимущества контроля ритма над контролем ЧСС у больных с ФП и систолической ХСН в снижении смертности [13]. Вероятно, потенциальные выгоды удержания синусового ритма были нейтрализованы негативным воздействием антиаритмических препаратов [23].

Выбирая тактику контроля ЧСС и назначая с этой целью β -адреноблокаторы или дигоксин, мы также не можем быть уверены, что положительно влияем на прогноз пациента с ХСН в сочетании с ФП. К настоящему времени получены данные двух мета-анализов по применению β -адреноблокаторов у пациентов с систолической ХСН и ФП, которые показали отсутствие влияния терапии β -адреноблокаторами на прогноз больных данной группы [24, 25]. Принимая во внимание, что терапия β -адреноблокаторами безоговорочно доказала свою эффективность в отношении прогноза больных с систолической ХСН и синусовым ритмом [26–29], возникает вопрос, следует ли продолжать терапию β -адреноблокаторами, если у больного с ХСН развилась ФП. Недавно получены результаты Шведского регистра ($n = 18\,858$) в котором проводилась оценка влияния на прогноз терапии β -адреноблокаторами у больных ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка [30]. В регистре принимали участие больные как с синусовым ритмом ($n = 11\,466$), так и с ФП ($n = 7392$). В отличие от больных с синусовым ритмом, у которых риск смерти начал увеличиваться при ЧСС покоя более 60 в мин., увеличение смертности у больных с ФП ассоциировалось только с возрастанием ЧСС покоя более 100/мин. Использование β -адреноблокаторов достоверно снижало смертность как у пациентов с синусовым ритмом (ОР 0,77; 95% ДИ 0,63–0,94; $p = 0,011$), так и с ФП (ОР 0,71; 95% ДИ 0,61–0,84; $p < 0,001$). Вопрос о соотношении риска и пользы от назначения дигоксина для контроля ЧСС у больных ХСН в сочетании с ФП также остается открытым. Рандомизированных исследований на эту тему до настоящего времени нет. Данные многочисленных мета-анализов показывают противоречивые результаты. Так как дигоксин чаще назначается более тяжелым пациентам, полученные результаты, свидетельствующие об увеличении смертности на фоне приема дигоксина, вероятно, связаны не с эффектом препарата, а с неблагоприятным прогнозом пациентов, которым он назначался [31].

Учитывая, что фармакологический контроль ритма не показал эффективности в отношении влияния на прогноз у больных ХСН в сочетании с ФВ, все большее внимание уделяется нефармакологическим способам удержания синусового ритма, в частности, катетерной абляции. В настоящее время положительное влияние катетерной абляции доказано только для уменьшения

симптомов ФП и улучшения качества жизни [32, 33]. Ожидаются данные исследований RAFT AF (A Randomized Ablation-based Atrial Fibrillation Rhythm Control Versus Rate Control Trial in Patients With Heart Failure and High Burden Atrial Fibrillation) и CASTLE-AF (Catheter Ablation Versus Standard Conventional Treatment in Patients With Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation), которые, возможно, покажут положительное влияние катетерной аблации на жесткие конечные точки у пациентов ХСН в сочетании с ФП [34, 35].

Заключение

Проведение регистра больных ХСН в сочетании с ФП позволит оценить уровень диагностики и лечения пациентов ХСН и ФП в Российской Федерации. В результате работы будут определены клинические характеристики

данной группы пациентов, степень внедрения в лечебную практику международных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН в сочетании с ФП, распространенность длительной антикоагулянтной терапии, ее эффективность и безопасность в реальной клинической практике. Исследование поможет выявить недостатки в оказании медицинской помощи данной категории пациентов, оценить использование современных методов диагностики и лечения. Мы ожидаем получить результаты, которые помогут выработать наиболее рациональную лечебно-диагностическую стратегию и, в конечном итоге, улучшить клинические исходы данной когорты больных.

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

Литература

- Ageev FT, Danielyan MO, Mareev VY et al. Patients with chronic heart failure in the Russian ambulatory practice: contingent features, diagnosis and treatment (studies of AGE-O-CHF). *Serdchnaya Nedostatochnost'* 2004; 5 (1): 4-7. In Russian (Ареев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареєв В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Сердечная Недостаточность* 2004; 5 (1): 4-7).
- Ageev FT, Belenkov Yu, Fomin IV et al. Prevalence of chronic heart failure v Evropeyskoy part of the Russian Federation - Data AGE-CHF. *Serdchnaya Nedostatochnost'* 2006; 7 (1): 112-5. In Russian (Ареев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная Недостаточность* 2006; 7 (1): 112-5).
- Fomin IV. Arterial hypertension in the Russian Federation - the past 10 years. What's next? *Serdtshe* 2007; 6 (3): 1-6. In Russian (Фомин И.В. Артериальная гипертония в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? *Сердце* 2007; 6 (3): 1-6).
- Bleumink G, Knetsch A, Sturkenboom M. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25:1614-9.
- Ho K, Pinsky J, Kannel W, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:6A-13A.
- Mareev VY, Danielyan MO, Belenkov YN; On behalf of the working group study AGE-O-CHF. Comparative characteristics of patients with CHF, depending on the size of the PV on the results of the Russian multicenter study AGE-O-CHF. *Serdchnaya Nedostatochnost'* 2006; 7 (4): 164-71. In Russian (Мареєв В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. *Сердечная Недостаточность* 2006; 7 (4): 164-71).
- Cheng RK, Cox M, Neely ML, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J* 2014; 168 (5): 721-30.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685-91.
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429-35.
- Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107:2920-5.
- Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26:2422-34.
- Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24:442-63.
- Khan MA, Ahmed F, Neyes L, Mamas MA. Atrial fibrillation in heart failure: The sword of Damocles revisited. *World J Cardiol* 2013; 5(7): 215-27.
- National guidelines on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Serdchnaya Nedostatochnost'* 2013; 14 (7): 1-25. In Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность* 2013; 14(7): 1-25).
- Lip GYN, Laroche C, Popescu M, et al. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *ur J Heart Fail* 2015; 17: 570-82.
- Hart R, Pearce L, Aguilar M. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857-67.
- Ferreira J, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al; RE-LY Investigators. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(9):1053-61.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-17.
- Nieuwlaat R, Eurlings L.W., Cleland J.G. et al. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1690-8.
- Kakkar A.K., Mueller I., Bassand J.P. et al.; GARFIELD Registry Investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One* 2013; 8:e63479.
- Lamberts M, Lip GY, Ruwald MH, et al. Antithrombotic treatment in patients with heart failure and associated atrial fibrillation and vascular disease: a nationwide cohort study. *JACC* 2014; 63(24):2689-98.
- Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2667-2677.
- Rienstra M., Damman K., Mulder B. Beta-Blockers and Outcome in Heart Failure and Atrial Fibrillation. A Meta-Analysis. *JCHF* 2013; 1(1):21-8.
- Kotecha D., Holmes J., Krum H., et al. Efficacy of β -blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; S0140-6736(14): 61373-8.
- Packer M., Fowler M., Roecker E. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106:2194-9.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-7.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353:9-13.
- Flather M., Shibata M., Coats A. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26:215-25.
- Li SJ, Sartipy U, Lund LH, et al. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of Beta-Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail* 2015; 8(5):871-9.
- Pedersen O., Bagger H., Kober L., Torp-Pedersen C., for the TRACE Study Group. Impact of congestive heart failure and left ventricular systolic function on the prognostic significance of atrial fibrillation and atrial flutter following acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005; 100:65-71.
- Parkash R, Tang AS, Sapp JL, et al. Approach to the catheter ablation technique of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22:729-38.
- Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, et al. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:626-33.
- Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(18):1894-903.
- Marrouchie NF, Brachmann J; CASTLE-AF Steering Committee. Catheter ablation versus standard conventional treatment in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation (CASTLE-AF) study design. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32(8):987-94.

Поступила: 19.10.2015
Принята в печать: 01.12.2015.

УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ БОЛЬНЫМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ)

О.Д. Остроумова^{1,2*}, И.Е. Николаева³, С.Я. Ерегин⁴, И.В. Покровская⁵, К.А. Ищенко⁶

¹ Московский Государственный Медико-стоматологический Университет им. А.И. Евдокимова
127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

² Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова
119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Республиканский кардиологический центр
Республика Башкортостан, 450000, Уфа, ул. Степана Кувыкина, 96

⁴ Областная клиническая больница. 150062, Ярославль, ул. Яковлевская, 7

⁵ ООО «Лундбек РУС». 109044, Москва, 2-й Крутицкий переулок, 18, стр.1

Цель. Изучить частоту и характер употребления алкоголя у амбулаторных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и выяснить предпочтения этих пациентов относительно помощи в ограничении потребления алкоголя.

Материал и методы. Добровольное анонимное анкетирование с использованием опросников AUDIT-C и CAGE проведено среди 199 пациентов. В анализ включены данные 182 пациентов (82 женщины и 100 мужчин; средний возраст 56,4±5,8 лет).

Результаты. Среди нозологических форм преобладали артериальная гипертензия (70%), нарушения ритма сердца (25%), ишемическая болезнь сердца (20%), хроническая сердечная недостаточность I-II ФК (21%). Положительный тест AUDIT-C выявлен у 30% мужчин и у 7,3% женщин. Совсем не употребляли алкоголь 17% мужчин и 23,2% женщин. По CAGE положительные ответы на все 4 вопроса дали 3% мужчин и никто из женщин, положительные ответы на 3 вопроса – 15% мужчин и никто из женщин, на два вопроса – 17% мужчин и 11% женщин. Из всех опрошенных мужчин положительный ответ на вопрос о необходимости сокращения потребления алкоголя дали 36%, и 13,4% от всех опрошенных женщин.

Заключение. Одновременное тестирование по опросникам AUDIT-C и CAGE амбулаторных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями позволяет выявить подгруппу пациентов (больше – мужчины), которые имеют возможную проблему с избыточным потреблением алкоголя и нуждаются в сокращении потребления спиртных напитков.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, этанол, алкогольная зависимость.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):582-589

Alcohol consumption in patients with cardiovascular diseases (results of the survey of cardiac patients in outpatient practice)

O.D. Ostroumova^{1,2*}, I.E. Nikolaeva³, S.Ya. Eregina⁴, I.V. Pokrovskaya⁵, K.A. Ishchenko⁶

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

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

³ Republican Cardiology Center. Stepana Kuvykina ul. 96, Ufa, 450000 Republic of Bashkortostan, Russia

⁴ Yaroslavl Regional Hospital. Yakovlevskaya ul. 7, Yaroslavl, 150062 Russia

⁵ LLC "Lundbeck RUS". Vtoroi Krutitskiy per. 18-1, Moscow, 109044 Russia

Aim. To study the frequency and characteristics of alcohol use in outpatients with cardiovascular diseases and to determine their preferences regarding the help in limiting alcohol consumption.

Material and methods. Voluntary and anonymous survey using AUDIT-C and CAGE questionnaires was conducted in 199 patients. The data of 182 patients (82 women and 100 men, mean age 56.4±5.8 years) was included in the analysis.

Results. Arterial hypertension (70%), heart rhythm disorders (25%), ischemic heart disease (20%), functional class I-II chronic heart failure (21%) predominated among all clinical entities. Positive AUDIT-C test was found in 30% of men and 7.3% of women. 17% of men and 23.2% of women did not use alcohol at all. Positive responses to all 4 questions of the CAGE test were given by 3% of men and none of women, positive answers to 3 questions – by 15% of men and none of women, to 2 questions – by 17% of men and 11% of women. Positive answer to the question about the need to reduce alcohol consumption was given by 36% of men and 13.4% of women.

Conclusion. Simultaneous testing using AUDIT-C and CAGE questionnaires in outpatients with cardiovascular diseases allows identifying a subgroup of patients (more in men) who have a potential problem with an excessive alcohol consumption and need to reduce the intake of alcoholic beverages.

Keywords: cardiovascular diseases, ethanol, alcohol dependence.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(6):582-589

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

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ

им. А.И. Евдокимова; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Николаева Ирина Евгеньевна – к.м.н., гл. врач

Республиканского Кардиологического центра, главный внештатный специалист-кардиолог МЗ Республики Башкортостан

Ерегин Сергей Янович – к.м.н., зав. кардиологическим диспансером, Областной клинической больницы, главный кардиолог Ярославской области

Покровская Ирина Владимировна – врач-кардиолог того же диспансера

Ищенко Константин Альбертович – к.м.н., медицинский советник ООО «Лундбек РУС»

К сожалению, одной из главных причин высокой смертности российского населения является избыточное потребление алкоголя, что подтверждает ряд специальных исследований [1,2]. Так, в Российской Федерации смертность мужчин, обусловленная алкоголем, в 5 раз выше аналогичного показателя в Западной Европе [3]. В структуре различных причин смертности больных алкоголизмом основное место занимают смертельные исходы от соматических заболеваний – 58% [4]. Эти данные получены на основе анализа 5122 случаев смерти больных алкоголизмом по данным наркологической службы [4]. В свою очередь, среди соматической патологии, ставшей причиной смерти больных алкоголизмом, заболевания сердечно-сосудистой системы (острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность) занимают 2-е место – 16% [4]. Сверхвысокое потребление алкоголя в России – это около 30% смертности мужчин и 15% – женщин, оно приводит к преждевременной, предотвратимой смерти около 500 тысяч человек ежегодно (!) [5].

Однако данные о распространенности алкоголизма, пагубного потребления алкоголя и, в целом, паттерне потребления спиртных напитков среди кардиологических больных малочисленны и не систематизированы. Имеются сведения, что в общемедицинской практике 20-40% больных имеют расстройства, связанные с употреблением алкоголя [6, 7], а не менее чем у 20% больных, обратившихся к врачу общей практики, можно подозревать наличие алкоголизма [8]. В работе отечественных авторов [9] сообщается, что заболевания, ассоциированные со злоупотреблением алкоголя, имели место у 7-20% больных стационара скорой медицинской помощи, а хроническая алкогольная интоксикация являлась фоновым заболеванием у 15% мужчин и 5% женщин в кардиологических отделениях многопрофильных стационаров [9]. В другом исследовании, проведенном среди ургентных пациентов многопрофильного соматического стационара (в Научно-исследовательском институте скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург), выявлено 24,4% больных с наркологической патологией, и 20,2% имеет диагноз «алкогольная зависимость» или «употребление алкоголя с вредными последствиями», примерно такое же количество больных поступает в стационар в разной степени алкогольного опьянения, и абсолютное большинство из них (82,7%) имеет диагнозы «пагубное употребление» или «синдром зависимости» (F10.1 и F10.2). По данным теста AUDIT у 20,9% человек имеется потребление алкоголя с вредными последствиями или алкогольная зависимость. Также установлено, что среди больных, поступающих в соматический стационар, «скрытый» контингент людей, имеющих алкогольные диагнозы,

намного превышает «учтенный» (т.е. состоящих на наркологическом учете), причем большая часть этого скрытого контингента не обращается за наркологической помощью [10].

В то же время представляется крайне актуальным изучение потребления алкоголя среди больных кардиологического профиля в амбулаторных учреждениях для своевременного выявления проблем, связанных с потреблением алкоголя и их коррекции. Поскольку известно, что позднее распознавание алкоголизма в соматической клинике приводит к плохим результатам лечения как соматической патологии, так и алкогольной зависимости [11].

Цель исследования: изучить частоту и характер употребления алкоголя у амбулаторных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и выяснение предпочтений этих пациентов относительно помощи в ограничении потребления алкоголя.

Материал и методы исследования

На базе двух амбулаторных учреждений (ГБУЗ ЯО Ярославская областная клиническая больница и ГБУЗ Республиканский кардиологический центр, г. Уфа) было проведено добровольное анонимное анкетирование на тему употребления алкоголя у пациентов, пришедших на прием к кардиологу. В исследование включались все больные в возрасте 18 лет и старше, обратившиеся за кардиологической помощью в амбулаторные учреждения (кардиологические диспансеры). После получения информированного согласия всем больным предлагали самостоятельно заполнить два опросника: краткую версию шкалы АУДИТ – АУДИТ-С (первые 3 вопроса шкалы АУДИТ) и CAGE. Тест АУДИТ (AUDIT – Alcohol Use Disorders Identification Test) – это опросник, разработанный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), состоящий из 10 вопросов и применяющийся для получения подробной информации о характере потребления алкоголя [12]. Этот тест можно использовать для выявления недавнего злоупотребления алкоголем, потребления с вредными последствиями, а также и возможной алкогольной зависимости. В повседневной практике для первичной и быстрой оценки уровня потребления (злоупотребления) алкоголем или алкогольной зависимости можно использовать краткую версию шкалы АУДИТ – АУДИТ-С (первые 3 вопроса шкалы АУДИТ) [13].

Каждый пункт оценивается путем выбора варианта ответа, который ближе всего по значению к ответу пациента. В зависимости от количества набранных баллов производят интерпретацию шкалы АУДИТ-С: количество баллов 0 отражает отсутствие употребления алкоголя, тест считается положительным, если: у мужчины ≥ 4 баллов, а у жен-

Таблица 1. Распределение обследованных больных по полу и возрасту

Пол	18-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	≥60 лет	Итого
Мужчины, n	10	6	18	51	15	100
Женщины, n	8	10	10	43	11	82
Итого, n	18	16	28	94	26	182

Таблица 2. Распределение больных по кардиологическим диагнозам и состояниям

Диагноз	n (%)
Артериальная гипертензия	127 (69,8)
Нейро-циркуляторная дистония	19 (10,4)
ИБС, стенокардия 1-3 ФК	36 (19,8)
ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе	36 (19,8)
ИБС, нестабильная стенокардия	1 (0,5)
Хроническая сердечная недостаточность 1-2 ФК	38 (20,9)
Стентирование коронарных артерий	11 (6)
Аорто-коронарное шунтирование	6 (3,3)
Нарушение ритма, из них	45 (24,7)
• фибрилляция предсердий	20 (11)
• трепетание предсердий	1 (0,5)
Искусственный водитель ритма	2 (1,1)
Дислипидемия	8 (4,3)
Атеросклероз сонных артерий	17 (9,3)
Атеросклероз артерий нижних конечностей	1 (0,5)
Атеросклеротический стеноз аортального клапана	2 (1,1)
Врожденный порок сердца:	
(двустворчатый аортальный клапан)	4 (2,2)
Ревматический порок сердца:	2 (1,1)
• недостаточность аортального клапана	1 (0,5)
• комбинированный митрально-аортальный порок	1 (0,5)
Митральный порок сердца	
(после инфекционного эндокардита)	1 (0,5)
Аневризма аорты	1 (0,5)
Дилатационная кардиомиопатия	3 (1,6)
Гипертрофическая кардиомиопатия	1 (0,5)
Пролапс митрального клапана	8 (4,3)
Протезирование аортального или митрального клапана	2 (1,1)
Миокардиодистрофия	1 (0,5)
Инсульт в анамнезе	7 (3,8)
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе	1 (0,5)
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс	

щины ≥3 баллов [13]. Как правило, чем больше баллов, тем больше вероятность того, что паттерн потребления алкоголя оказывает негативное влияние.

Опросник CAGE (Cutdown – уменьшение, Annoyance – раздражение, Guilt – вина, Euporener – пробуждающийся) [14, 15] является одним из хорошо апробированных и достаточно информативных тестов в мире, который позволяет заподозрить у пациента алкогольную зависимость. Тест прост для заполнения больными, легко и быстро оценивается врачом и поэтому имеет преимущества по сравнению с другими тестами аналогичного назначения. Оценка теста CAGE [14, 15]:

- положительный ответ на один из четырех вопросов (даже если таковым является последний четвертый) не дает оснований для конкретных выводов;
- положительные ответы на два вопроса свидетельствуют об эпизодическом употреблении спиртных напитков (эпизодическое пьянство);
- положительные ответы на три вопроса позволяют предполагать систематическое употребление алкоголя (бытовое пьянство);
- положительные ответы на все четыре вопроса почти наверняка указывают на систематическое употребление алкоголя, приближающееся к состоянию алкогольной зависимости (алкоголизму) или уже сформировавшейся зависимости. В этом случае необходимо предпринять меры для коррекции сложившейся ситуации или, возможно, обратиться к специалисту.

Карта пациента включала пол, возраст и диагноз соматического заболевания (указывался врачом после заполнения анкеты), а также вопрос о предпочтении пациента в выборе специалиста для возможной консультации в случае наличия проблем с алкоголем (... чьей бы помощью Вы предпочли воспользоваться?) с 3-я вариантами ответа (...нарколога; лечащего врача; справлюсь самостоятельно).

Всего в исследовании приняли участие 199 больных. 17 опросников были исключены из обработки, таким образом, оценены данные 182 пациентов в возрасте 18-78 лет.

Статистический анализ результатов проводили с помощью статистического пакета SPSS Statistics 20. Для описания показателей, представленных в виде альтернативных переменных, приведены число наблюдений и доля пациентов (в процентах).

Таблица 3. Сопутствующие заболевания у обследованных больных с сердечно-сосудистой патологией

Диагноз	n (%)
Сахарный диабет	14 (7,7)
Заболевания щитовидной железы:	3 (1,6)
• тиреотоксикоз	1 (0,5)
• узловой зоб	2 (1,1)
Ожирение	2 (1,1)
Бронхиальная астма	2 (1,1)
Хроническая обструктивная болезнь легких	2 (1,1)
Цирроз печени	1 (0,5)
Болезнь Бехтерева	1 (0,5)
Миастения	1 (0,5)
Хроническая венозная недостаточность	1 (0,5)
Гранулематоз Вегенера	1 (0,5)
Панические атаки	1 (0,5)

Результаты

Средний возраст пациентов составил 56,4±5,8 лет, из них 82 женщины (45,1%) и 100 мужчин (54,9%).

В табл. 1 представлено распределение обследованных больных по полу и возрасту.

Как видно из таблицы, в исследовании приняли участие примерно поровну мужчин и женщин, среди лиц обоего пола чуть больше половины составили пациенты в возрасте 50-59 лет (51,6 %). В основном преобладали больные в возрасте от 40 лет и старше (148 человек, 81,3%), что соответствует контингенту пациен-

тов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на амбулаторном приеме.

Характеристика пациентов по наличию сердечно-сосудистых заболеваний или проведенным вмешательствам (согласно записям врачей в карте исследования) представлена в табл. 2.

Большинство пациентов (70%) имели артериальную гипертензию, 20% больных были с ИБС (стенокардией и/или постинфарктным кардиосклерозом), также у 20% больных имелась хроническая сердечная недостаточность I-II ФК. По поводу нарушений ритма наблюдались около 25% больных, однако только 10% обследованных пациентов имели фибрилляцию предсердий. Из сопутствующих заболеваний чаще всего имелось указание на наличие сахарного диабета – 8% (табл. 3).

Учитывая заведомо разное потребление алкоголя у мужчин и женщин, анализ полученных данных анкетирования проводили отдельно.

Согласно опроснику AUDIT-C 30 мужчин (30%) имели положительный тест (4 и более баллов), из них 3 человека в возрасте 18-29 лет (30% среди мужчин данной возрастной группы), 4 человека в возрасте 30-39 лет (66,7%), 5 человек в возрасте 40-49 лет (27,8%) и 18 человек – в возрасте 50-59 лет (35,3%). Среди мужчин в возрасте 60 лет и старше положительного теста по опроснику AUDIT не было. Напротив, мужчин, совсем не употребляющих алкоголь, выявлено 17 человек (17%): один в возрастной группе 30-39 лет (16,7% среди мужчин данной возрастной группы), по 5 человек в возрастных группах 40-49 лет (27,8%) и 60 лет и старше (66,7%), а также 6 человек в возрас-

Таблица 4. Результаты AUDIT-C у мужчин с сердечно-сосудистой патологией

Возраст	18-29 лет n=10	30-39 лет n=6	40-49 лет n=18	50-59 лет n=51	≥60 лет n=15	Всего n=100
Баллы						
0	0	1	5	6	5	17
1	3	1	5	15	5	29
2	3	0	2	5	2	12
3	1	0	1	7	3	12
4	0	1	3	6	0	10
5	1	0	0	3	0	4
6	0	0	0	4	0	4
7	0	0	1	1	0	2
8	0	1	1	2	0	4
9	2	1	0	2	0	5
10	0	0	0	0	0	0
11	0	1	0	0	0	1
12	0	0	0	0	0	0
≥4	3	4	5	18	0	30

Таблица 5. Результаты теста CAGE у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Возраст Баллы	18-29 лет n=10	30-39 лет n=6	40-49 лет n=18	50-59 лет n=51	≥60 лет n=15	Всего n=100
0	4	2	10	25	12	53
1	3	1	3	5	0	12
2	2	1	4	10	0	17
3	1	1	1	9	3	15
4	0	1	0	2	0	3

те 50-59 лет (11,8%). Подробные результаты тестирования мужчин по опроснику AUDIT представлены в табл. 4.

Из 30 мужчин с положительным результатом теста AUDIT-C 24 (80%) хотят сократить количество потребляемого алкоголя, из них двое обратились бы к лечащему врачу, один пациент – к наркологу, остальные 21 будут справляться сами. Оставшиеся 6 больных (20%) не хотят ограничивать употребление спиртных напитков, из них двое имеют 4 балла по AUDIT, двое – по 5 баллов, один – 6 баллов, и еще один пациент – 9 баллов. Все они, если бы решили уменьшать употребление алкоголя, делали бы это сами, без помощи врачей. Однако имеется один интересный факт: ограничивать потребление алкоголя хотят еще 12 мужчин, у которых по опроснику AUDIT-C результат тестирования был отрицательным (менее 4-х баллов). Половина из них (6 человек) по AUDIT-C набрали 3 балла, а вторая половина – вообще один балл. Эти факты вызывают определенные сомнения относительно искренности больных при ответах на вопросы AUDIT-C. Из этих 12 больных один обратился бы за помощью к наркологу, а остальные будут справляться сами.

Более детальный анализ результатов тестирования по AUDIT-C позволили выявить следующее. Совсем не употребляют алкоголь 17% мужчин, один раз в нед и реже пьют 46% (или 55,4% от употребляющих алкоголь 83 мужчин), 2-4 раза в мес – 29% (34,9%), 2-3 раза в нед – 5% (6% от употребляющих спиртные напитки) и ≥4 раз в нед – 3% мужчин (3,6% от употребляющих алкоголь). При этом практически половина мужчин (41 человек, 49,4%) употребляет за один раз всего 1-2 дозы, еще четверть (21 человек, 25,3%) – 3-4 дозы. 12 мужчин (14,5%) обычно принимают 5-6 доз, 7-9 доз – 5 человек (6,0%), а 10 и более доз – 4 пациента (4,8%).

Шесть и более доз за один раз употребляют 35 из 83 мужчин (42,2%), при этом 17 человек (20,5%) употребляют их реже 1 раза в мес, четверо (4,8%) – один раз в мес, 13 пациентов – один раз в нед (15,7%) и один (1,2%) – ежедневно.

Результаты тестирования мужчин по CAGE представлены в табл. 5.

Положительные ответы на все 4 вопроса дали трое мужчин (один в возрасте 30-39 лет и двое из возрастной группы 50-59 лет) – 3%. Следует отметить, что положительные ответы на все 4 вопроса почти наверняка указывают на систематическое употребление алкоголя, приближающееся к состоянию алкогольной зависимости (алкоголизму) или уже сформировавшейся зависимости. В этом случае необходимо предпринять меры для коррекции сложившейся ситуации, или, возможно, обратиться к специалисту. Из этих мужчин двое хотят сократить употребление спиртных напитков (по AUDIT-C имеют 6 и 11 баллов), но предпочитают сделать это самостоятельно. Один пациент не считает, что ему необходимо ограничить употребление алкоголя (по AUDIT-C – 2 балла), однако отмечает, что если он сочтет необходимым это сделать, то обратится к наркологу.

Положительные ответы на 3 вопроса дали 15 мужчин (9 в возрасте 50-59 лет, трое в возрасте 60 лет и старше, и по одному – в других возрастных группах) – 15%. Напомним, что положительные ответы на 3 вопроса позволяют предполагать систематическое употребление алкоголя (бытовое пьянство). Из них 14 человек полагают, что надо сократить потребление спиртных напитков, 13 будет справляться самостоятельно, один обратится за помощью к лечащему врачу. Примечательно, что по опроснику AUDIT-C у этих 14-ти мужчин количество баллов очень сильно колеблется – от 1 (2 человека) до 9 (3 человека), при этом 6 человек имеют по опроснику AUDIT-C менее 4-х баллов (2 по 1 баллу, и 4 – по 3 балла). То есть, если бы анкетирование было ограничено только одним опросником AUDIT, мы не заподозрили бы у этих мужчин проблем с алкоголем. Один пациент из 15-ти не считает, что ему надо ограничить потребление алкоголя (балл по AUDIT-C – 9), но, если он решит это делать, то будет справляться самостоятельно.

Положительные ответы на 2 вопроса, что свидетельствует об эпизодическом употреблении спиртных напитков, дали 17 мужчин (17%).

Из всех опрошенных мужчин положительный ответ на вопрос о необходимости сокращения потребления алкоголя дали 36 человек (36%). Как уже упо-

Таблица 6. Результаты AUDIT-C у обследованных женщин с сердечно-сосудистой патологией

Возраст Баллы	18-29 лет n=10	30-39 лет n=6	40-49 лет n=18	50-59 лет n=51	≥60 лет n=15	Всего n=100
0	2	3	1	7	6	19 (23,2%)
1	4	6	6	28	5	49
2	1	1	1	5	0	8
3	1	0	1	2	0	4
4	0	0	1	1	0	2
≥3	1	0	2	3	0	6

Таблица 7. Результаты теста CAGE у обследованных женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Возраст Баллы	18-29 лет n=10	30-39 лет n=6	40-49 лет n=18	50-59 лет n=51	≥60 лет n=15	Всего n=100
0	5	9	8	36	11	69
1	1	0	1	2	0	4
2	2	1	1	5	0	9
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0

миналось выше, только у 24 из них (66,7%) результат тестирования по AUDIT-C оказался положительным, а у остальных 12 (33,4%) он был отрицательным. Другими словами, если бы тестирование ограничилось одним опросником (AUDIT-C), не было бы причин подозревать данных пациентов в избыточном потреблении алкоголя. Более того, из этих 12 пациентов, один набрал только 1 балл по CAGE (итоговый результат тестирования сомнителен), 5 мужчин – 2 балла (эпизодическое употребление алкоголя), а остальные 6 человек – по 3 балла (систематическое употребление или бытовое пьянство). Данные результаты свидетельствуют о необходимости очень тщательной оценки результатов ответов на каждый вопрос CAGE, независимо от суммы баллов как по CAGE, так и по AUDIT-C.

Чувство вины испытывают 36 мужчин (43,4%), чувство раздражения – 18 человек (21,7%), а желание принять спиртное утром имеет место у 9 мужчин (10,8% от 83 мужчин, употребляющих алкоголь), что свидетельствует об алкогольной зависимости.

Из 36 мужчин, которые хотят уменьшить потребление спиртных напитков, 2 обратились бы к наркологу, 2 – к лечащему врачу, остальные 32 хотят справляться сами.

Несколько иные результаты были получены при тестировании женщин. В целом они свидетельствуют, что женщины, в отличие от мужчин, употребляют алкоголь реже и в значительно меньших количествах. В табл. 6 представлены результаты тестирования женщин по опроснику AUDIT-C.

Положительный тест по опроснику AUDIT (3 и более баллов) имели всего 6 женщин (7,3%), тогда как 19 женщин (23,2%) совсем не употребляют алкоголь. Никто из женщин не набрал более 4-х баллов. Детально результаты анкетирования представлены в табл. 6.

Из 6-ти женщин с положительным результатом по AUDIT сократить употребление алкоголя хотят 3 (50%), 2 будут решать этот вопрос самостоятельно, а одна обратится к лечащему врачу.

Более детальный анализ вопросов по AUDIT-C позволил выявить следующее. Из 63 женщин, которые употребляют алкоголь, 57 (90,5%) употребляют его один раз в мес и реже, а остальные 6 женщин (9,5%) – 2-4 раза в нед. Из всех 82 женщин, принявших участие в данном опросе, 23,2% женщин совсем не употребляют алкоголь, 69,5% употребляет его очень редко (один раз в мес и реже), а 7,3% – 2-4 раза в мес. Учитывая, что подавляющее большинство женщин были моложе 60 лет, результат, что почти каждая четвертая женщина не употребляет алкоголь вообще, вызывает определенные сомнения.

Относительно количество доз – 58 из 63 женщин (92,1%) употребляет обычно 1-2 дозы, 4 женщины (6,3%) – 3-4 дозы, и лишь одна (1,6%) – 7-9 доз. Одновременно 6 и более доз употребляют 8 женщин из 63 (12,7%), то есть всего 9,8% от всех обследованных женщин, да и то реже 1 раза в мес.

В табл. 7 представлены результаты тестирования женщин по шкале CAGE.

Никто из женщин не дал 4-х или 3-х положительных ответов на вопросы опросника CAGE. Положи-

тельные ответы на 2 вопроса, что свидетельствует об эпизодическом употреблении спиртных напитков, дали 9 женщин (11%). То есть и здесь, на первый взгляд, налицо картина практически идеальная. Тем не менее, на вопрос «хотите ли Вы сократить употребление спиртных напитков?» положительный ответ дали 11 женщин (13,4% от всех опрошенных, 17,5% от числа употребляющих алкоголь). При этом никто из них не имел 3 или 4 баллов по CAGE: у 9-ти было 2 балла, а у 2-х – по одному. Еще более интересные факты выявляются, если у этих 11 женщин оценить результаты одновременного тестирования по AUDIT – только трое имели 3 и более баллов (то есть положительный результат теста AUDIT), 2-ое – 2 балла и остальные 6 – только один балл. Закономерно возникает вопрос – зачем эти пациентки хотят сократить потребление алкоголя, если они и так практически не пьют (реже 1 раза в нед по 1-2 дозе)? Все эти факты заставляют задуматься о том, что, опросник CAGE более информативен, а также о том, что положительный ответ даже на один вопрос этого опросника, независимо от результатов тестирования по AUDIT-C, должен быть поводом для доверительной беседы с пациенткой по поводу алкоголя. Из тех 11 женщин, которые хотят сократить потребление алкоголя, 2 обратились бы к наркологу, а остальные 9 считают, что справятся сами.

Чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков, испытывают 10 женщин из 63-х (15,9%), а чувство раздражения – всего одна (1,5%). Никто не испытывает желания принять спиртное утром.

Обсуждение

Таким образом, одновременное тестирование по опросникам AUDIT-C и CAGE амбулаторных больных с сердечно-сосудистой патологией позволяет выявить подгруппу пациентов (больше мужчин), которые имеют возможную проблему с избыточным потреблением алкоголя, и нуждаются в помощи. Также выявлены некоторые явные противоречия в ответах больных, которые позволяют сделать предположение о том, что многие пациенты, как мужчины, так и женщины, неискренне ответили на вопросы о количестве и частоте потребления алкоголя, возможно, стесняясь признаться в этом своему лечащему врачу. Учитывая специфичность тематики, а также и возможное недопонимание некоторых вопросов, представляется крайне важным, по возможности, сопровождать тестирование или опрос разъяснениями о том, что данные не будут разглашаться, а также в необходимости правдивых ответов для подбора более качественной и персонализированной помощи (возможно, необходимых дополнительных обследований, консультаций, а также назначения препа-

ратов, сопровождения и т.п.), и без этих данных никак не обойтись. Поэтому, на наш взгляд, оценивая результаты тестирования, врач должен принять во внимание положительные ответы даже на один вопрос и даже один «положительный» ответ должен быть поводом для дальнейших доверительных бесед с пациентом.

Учитывая, что 36% мужчин и 13,4% женщин из принявших участие в анкетировании хотят уменьшить потребление алкоголя, такой ответ уже можно рассматривать почти как призыв к помощи. Однако лишь немногие из них обратились бы к наркологу (при этом еще не факт, что действительно обратятся), и еще меньше больных – к лечащему врачу. По-видимому, нежелание обращаться к наркологу связано с определенными возможными социальными последствиями такого шага, а в отношении лечащего врача многие больные считают, что он не обладает должным объемом специальных знаний по данному вопросу (это мнение больных, к сожалению, во многом обосновано). Поэтому подавляющее большинство опрошенных больных предпочитают или предпочитали бы справляться с проблемой избыточного употребления алкоголя самостоятельно. Налицо необходимость более широкого информирования как врачей соматического профиля, так и пациентов о современных взглядах на вопросы употребления алкоголя, его влиянии на течение их соматических заболеваний и на эффективность лекарственных препаратов, применяемых для лечения соматических заболеваний, а также о современных подходах к коррекции избыточного потребления спиртных напитков (как немедикаментозных, так и медикаментозных).

Заключение

Среди амбулаторных кардиологических больных, которые добровольно согласились заполнить тесты по употреблению ими спиртных напитков, примерно каждый третий из мужчин и каждая десятая из женщин систематически потребляют алкоголь на рискованном уровне, что позволяет это квалифицировать как бытовое пьянство, либо свидетельствует об уже сформировавшейся алкогольной зависимости или, приближающемся к этому состоянию. Эти пациенты нуждаются в специальной консультации специалиста для обязательного ограничения употребления алкоголя. Одновременное тестирование по двум опросникам – AUDIT-C и CAGE повышает информативность тестирования. Внедрение данных методик в общеврачебную практику позволит более дифференцированно и индивидуально подойти к немедикаментозным методам лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

4-й Международный Образовательный Форум



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»

**21-23
АПРЕЛЯ
2016**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
Россия



With the
endorsement of



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Российские дни сердца

Сопредседатели форума

Профессор М. Котайда (Франция)
Академик РАН Е. Шляхто (Россия)

Члены научного комитета:

М. Böhm (Германия) / J. Camm (Великобритания)
А. Галявич (Россия) / Ю. Карпов (Россия)
А. Конради (Россия) / G. Steg (Франция)

www.scardio.ru



XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 11–14 апреля 2016

УЧАСТИЕ В РАБОТЕ XXIII РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

**11–14 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА
В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ МОСКВЫ,
КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12**

- ◆ **Новое направление Конгресса** – создание научной площадки для института главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации. Участники Конгресса получат возможность ознакомиться с основными достижениями, приоритетными направлениями и перспективами развития различных областей здравоохранения, главные внештатные специалисты – представить свои научные школы и новейшие клинические рекомендации вверенных им отраслей медицинской науки.

Регистрация и заявки участников на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Предварительная регистрация на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

Полная информация по Конгрессу размещена на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ Внутренние болезни
- ◆ Гастроэнтерология
- ◆ Гинекология
- ◆ Кардиология
- ◆ Клиническая фармакология
- ◆ Педиатрия (антибактериальная терапия)
- ◆ Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- ◆ Педиатрия (догоспитальная помощь)
- ◆ Педиатрия (кардиология)
- ◆ Педиатрия (скорая и неотложная помощь)
- ◆ Клиническая иммунология и аллергология

Курс обучения 16 академических часов. Запись слушателей предварительная, не позднее первого дня работы Школы. По окончании Школы выдается Сертификат с лицензией образовательного учреждения. Слушатели, обучающиеся по направлению Организации, получают Свидетельство на 4–16 кредитов.

ТЕЗИСЫ:

- ◆ Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 15 января 2016 г.
- ◆ Стоимость публикации одной работы составляет 500 рублей с учетом НДС.

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ:

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ Внутренние болезни
- ◆ Гастроэнтерология
- ◆ Кардиология
- ◆ Клиническая фармакология
- ◆ Провизор
- ◆ Стоматология

В Конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- ◆ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В Конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4–6 курсов медицинских и фармацевтических вузов

В студенческих работах допускается один соавтор-студент

МОСКВА

<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНТАКТЫ:

Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 5, оф. 210, Тел./факс: +7 (499) 584 4516



Ограничение исследования

Анкетирование было строго добровольным, и его результаты могут приуменьшать реальную распространенность избыточного потребления алкоголя в кардиологической практике, потому что ряд больных, действительно избыточно потребляющих алкоголь, могли отказаться от участия в анкетировании.

Литература

1. Shkolnikov V.M., Andreev E.M., Leon D.A., McKee M., Meslé F., Vallin J. Mortality Reversal in Russia: the story so far. *Hygiea Internationalis* 2004; 4: 29-80.
2. Leon D.A., Chenet L., Shkolnikov V.M. et al. Alcohol is implicated in the fluctuations in cardiovascular disease in Russia since the 1980s. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 1-6.
3. Rehm J., Taylor B., Patra J. Volume of alcohol consumption, patterns of drinking and burden of disease in the European region 2002. *Addiction* 2006; 101: 1086-95.
4. Bohan NA, Mandel AI, Maksimenko N, N Mikhaleva LD. Deaths in alcohol dependence. *Narkologiya* 2007; 12: 37-40. In Russian (Бохан Н.А., Мандель А.И., Максименко Н.Н., Михалева Л.Д. Смертельные исходы при алкогольной зависимости. Наркология 2007; 12: 37-40).
5. Nemtsov AV Terekhin AT The size and structure of the diagnostic of alcohol deaths in Russia. *Narkologiya* 2007; 12: 29-36. In Russian (Немцов А.В., Терехин А.Т. Размеры и диагностический состав алкогольной смертности в России. Наркология 2007; 12: 29-36).
6. Alt S. Alkoholprobleme in allgemeinärztlichen Patientenkreis einer grobstädtischen Poliklinik. *Z Klin Med* 1991; 46 (11): 863-6.
7. Lieber C.S. Alcoholism: a disease of internal medicine. *J. Stud. Alcohol*. 1990; 51(2): 101-103.
8. Schuckit M.A. Why don't we diagnose alcoholism in our patients? *J Fam Pract* 1987; 25 (3): 225-6.
9. Entin GM, Hofman AG, Muzichenko AP, Krylov EN. Alcohol and drug dependence. Moscow: Medpraktika; 2002. In Russian (Энтин Г.М., Гофман А.Г., Музыченко А.П., Крылов Е.Н. Алкогольная и наркотическая зависимость. М.: Медпрактика; 2002).
10. Egorov AY, Krupitsky EM, Sofronov AG, et al. Alcohol abuse in patients urgently admitted to a hospital emergency room. *Obozrenie Psikiatrii i Meditsinskoj Psikhologii* 2013; 1: 2-4. In Russian (Егоров А.Ю., Крупицкий Е.М., Софронов А.Г. и др. Злоупотребление алкоголем у больных, экстренно госпитализированных в больницу скорой помощи. Обзорение Психиатрии и Медицинской Психологии 2013; 1: 2-4).
11. Monras M, Mondon S, Ortega L, Gual A. Alcoholism in the general hospital: 4 years mortality and hospitalization. *Med Clin (Barc)* 2005; 125 (12):441-7.
12. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT. The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Care, Second Edition, World Health Organization Department of Mental Health and Substance Dependence. Geneva: WHO; 2001.
13. Bush K, Kivlahan DR, McDonell MB, et al. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. *Arch Intern Med* 1998; 158(16):1789-95.
14. Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism instrument. *Am J Psychiatry* 1974; 131: 1121-3.
15. Ewing JA. Detecting alcoholism, the CAGE questionnaire. *JAMA* 1984; 252: 1905-7.

Поступила: 17.11.2015

Принята в печать: 23.11.2015

НЕФРОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.В. Теплова¹, В.А. Люсов¹, Р.Г. Оганов², Е.М. Евсиков^{1*}, Р.А. Шарипов¹, М.Х. Жапоева¹, Е.Г. Курумлиду¹

¹ Кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. 117437 Москва, улица Островитянова, 1

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

Цель. Изучить распространенность почечных и вазоренальных нарушений в развитии и прогрессировании первичной артериальной гипертензии (АГ), резистентной к комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) среди кардиологических и терапевтических пациентов многопрофильного стационара.

Материал и методы. В исследование включены 286 больных с первичной АГ 1-3 степени тяжести, в том числе 105 больных АГ 2-3 степени с признаками резистентной АГ. Всем больным подбирали индивидуальную медикаментозную АГТ согласно действующим рекомендациям по лечению АГ. Выполнялась лабораторно-инструментальная оценка функционального статуса почек.

Результаты. Группа больных с резистентной АГ составила 36,7% от всего числа исследованных. Наиболее значимым отличием больных с резистентной АГ была высокая частота изменений почечных сосудов и инфраренального отдела аорты. Деформация брюшной аорты (9,7%), извитость почечных артерий (7,3%), вазоуретральный конфликт (4,8%) выявлялись в этой группе существенно чаще.

Заключение. У больных с резистентными к терапии формами первичной АГ в несколько раз чаще диагностируются врожденные и приобретенные поражения почечных артерий.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, заболевания почек, вазоренальные поражения.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):590-594

Nephrogenic factors of resistance to antihypertensive treatment in patients with essential hypertension

N.V. Teplova¹, V.A. Lyusov¹, R.G. Oganov², E.M. Evsikov^{1*}, R.A. Sharipov¹, M.H. Zhapoeva¹, E.G. Kurumlidu¹

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

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

Aim. To study the prevalence of renal and renovascular disorders in the development and progression of primary arterial hypertension (HT) resistant to combination antihypertensive therapy (AHT) in cardiac and therapeutic patients of general hospital.

Material and methods. 286 patients with essential HT stages 1-3, including 105 patients with stages 2-3 with the signs of treatment resistance were included into the study. All patients were treated with personalized AHT in accordance with current guidelines for the management of HT. Laboratory and instrumental assessment of a functional status of kidneys was performed.

Results. A group of patients with resistant HT made 36.7% of the total number of examined patients. The most significant distinction in patients with resistant HT was a high incidence of changes in renal vessels and infrarenal aorta. Deformation of the abdominal aorta (9.7%), renal arteries tortuosity (7.3%), vasourethral conflict (4.8%) were detected in this group significantly more often.

Conclusion. Congenital and acquired lesions of renal arteries are detected several times more often in patients with resistant essential HT.

Keywords: resistant hypertension, renal diseases, vasorenal lesions.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(6):590-594

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

В настоящее время Российская Федерация находится на одном из первых мест в мире по распространенности артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения [1, 2]. На долю резистентных к антигипертен-

зивной терапии (АГТ) форм артериальной гипертензии (АГ) приходится около 1-5% от общего их числа [3, 4]. Большинство исследователей констатирует, что диагностика причин резистентного к АГТ течения хронической АГ, как и лечение таких форм заболевания является большой и нерешенной медицинской проблемой XXI века [4, 5].

Цель исследования: изучить распространенность почечных и вазоренальных нарушений в развитии и прогрессировании первичной АГ, резистентной к комбинированной АГТ среди пациентов кардиологических и терапевтических отделений многопрофильного стационара.

Материал и методы

Анализ основан на данных 10-летнего исследования на базе клинической многопрофильной больницы №15 г. Москвы в период с 2005 по 2014 гг. с участи-

Сведения об авторах:

Теплова Наталья Вадимовна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Люсов Виктор Алексеевич – д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Оганов Рафаэль Гегамович – д.м.н., академик РАМН, профессор, г.н.с. ГНИЦ ПМ

Евсиков Евгений Михайлович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Шарипов Рахимджон Абдурахмонович – к.м.н., докторант той же кафедры, врач-терапевт ГКБ №15 им. О.М. Филатова

Жапоева Мариетта Хасановна – аспирант той же кафедры

Курумлиду Елисавет Георгиевна – аспирант той же кафедры

ем 286 больных первичной АГ 1-3 степени, в том числе 105 больных АГ 2-3 степени, резистентной к АГТ. Использовали классификацию АГ европейских медицинских обществ ЕОГ/ЕОК (2013) [6]. У 87 больных диагностировали АГ 1 степени тяжести (возраст от 27 до 65 лет; мужчин 36, женщин 51). Больных с АГ 2 степени тяжести было 82 (возраст от 34 до 68 лет; мужчин 38 и женщин 44); с АГ 3 ст. – 117 человек (мужчин 49, женщин 68; возраст от 42 до 72 лет).

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Всем больным с АГ 1-3 степени проводили медикаментозную АГТ согласно рекомендациям [6], в том числе монотерапию ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II, или антагонистом кальция, или бета-адреноблокатором. Дозу препарата при необходимости увеличивали, в том числе – до максимальной терапевтической. В случаях тяжелого течения АГ терапию начинали с комбинаций двух препаратов: ингибитор АПФ+диуретик или ингибитор АПФ+антагонист кальция или ингибитор АПФ+бета-адреноблокатор или бета-адреноблокатор+диуретик. Целевых значений АД (120/80 мм рт.ст. и ниже) удалось достичь у 87 больных АГ 1 ст. и у 29 с АГ 2 ст., составивших 1 группу исследования; $n=116$). Частичная стабилизация АД с уровнем не выше 140/90 мм рт.ст. отмечена у 65 больных (у 53 больных АГ 2 ст. и у 12 с АГ 3 ст.), составивших 2 группу. У 105 больных (34 больных с АГ 2 ст. и у 83 с АГ 3 ст.) не удалось добиться устойчивой стабилизации АД. Даже при использовании 3-4-х компонентной АГТ по результатам 6-8 офисных измерений за сут уровень систолического АД (САД) достигал 180 и/или диастолического АД (ДАД) 110 мм рт.ст. Эти пациенты составили 3 группу – резистентной АГ.

В исследование не включали больных АГ с ранее верифицированным диагнозом нефрогенной, вазоренальной, надпочечниковой гипертензии, клинически выраженным гипертиреозом, микседемой, коарктацией аорты, выраженным отеком синдромом, декомпенсированной сердечной и почечной недостаточностью, тяжелым сахарным диабетом, кетоацидозом, желтухой, печеночно-клеточной недостаточностью, декомпенсированным легочным сердцем, генерализованной формой псориаза, онкологической патологией, анемией с гемоглобином ниже 80 г/л.

Всем пациентам проводился общий анализ мочи, анализы мочи по Нечипоренко и Зимницкому, оценка скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина. Инструментальная диагностика включала динамическую сцинтиграфию почек, статическую сцинтиграфию почек, ультразвуковое исследование

почек и мочевыводящей путей, по показаниям – экскреторную урографию, компьютерную томографию надпочечников и радионуклидную и рентгеноконтрастную ангиографию почечных сосудов. Динамическую сцинтиграфию почек и радионуклидную ангиографию проводили на сцинтилляционной гамма-камере «МБ 9200», «Гамма», Венгрия. Кривые накопления-выведения индикатора обрабатывали в автоматическом режиме [7]. Патологическими считали значения параметров при их различии на 15% и более. Статическую сцинтиграфию почек проводили на сцинтилляционной гамма-камере с препаратом ^{99}Tc -DMSA (ДМСА-димеркапто-янтарная кислота) ТСК-12. Метод высокочувствителен при определении дистопии, нефроптоза, сморщивания, отсутствии почки после нефрэктомии, нефункционирующей почке. Ультразвуковое исследование почек выполняли на ультразвуковом сканере «Logic-400» (General Electric, США), в В-режиме и реальном масштабе времени. Оценивали размеры, положение почек и состояние их чашечно-лоханочной системы. Толщину паренхимы почек измеряли в средней трети почек на границе пирамидок и мозгового слоя. Критерием патологических изменений размеров почек считали отклонение от нормальных величин продольного размера 90-120 мм (правая – меньше 10-15 мм) и толщины паренхимы (в норме от 15 до 22 мм) на 15% [8,9]. Для оценки микроальбуминурии использовали радиоиммунный метод и наборы реагентов «Альбумин» (Чехия) и « β_2 -micro-RIA-100» (Pharmacia Diagnostics AB, Швеция).

Результаты

Характер патологии почек, их сосудов и структур мочевыводящей системы в 3 выделенных группах больных имел целый ряд отличий, но при сравнении данных между 2 и 3 группами различий было выявлено существенно меньше (табл. 1). Основными формами патологии почек, выявленных у больных 3 группы были: хронический пиелонефрит (29%), аномалии развития и стенозы почечных артерий (22%), аномалии развития почек и чашечно-лоханочной системы (ЧЛС; 17%), кисты/поликистоз почек (9%). По данным инструментальной диагностики изменения функции и структуры почек были выявлены у всех больных 3 группы. Между 2 и 3 группами наибольшие отличия касались частоты нарушений со стороны почечных сосудов, аномалий развития почек и ЧЛС, стенозов почечных артерий и мочекаменной болезни (МКБ). Патологические изменения мочевого осадка чаще выявлялись в 1 группе больных, чем в 3 группе ($\Delta 28,3\%$; $p<0,05$). Экскреция бета-2-микроглобулина в среднем была в 2,7 раза выше в 3 группе больных, но это различие не было статистически значимым из-за большого разброса показателей. Частота наруше-

Таблица 1. Частота выявленных нарушений почек и органов мочевыводящих путей у больных АГ

Выявленные нарушения	Группа 1 (n=116)	Группа 2 (n=65)	Группа 3 (n=105)
Хронический пиелонефрит, %	8,7%	23,6%	23,9%
Мочекаменная болезнь, %	8,7%	12,3%	3,3%
Аномалии развития почек и ЧЛС, %	7,8%	6,1%	15,2%
Аномалии развития и патология почечных сосудов, в т.ч. атеросклеротические стенозы, %	7,5% 0,9%	13,4% 4,2%	23,9% 8,7%
Гидронефроз почки, %	4,9%	1,7%	0
Кисты/поликистоз почек, %	1,0%	7,9%	7,8%
Хронический гломерулонефрит, %	0,9%	0	2,2%
Всего, %	39,5%	65%	76,3%

ний азотовыделительной функции почек в сравниваемых группах больных АГ с различной чувствительностью к терапии была значимо выше в 3 группе, по сравнению с таковыми в 1 и 2 группах. При этом доля больных с увеличением сывороточной концентрации креатинина и мочевины была в 2 раза выше во 2 и 3 группах, чем в 1 группе. Средние значения показателя канальцевой реабсорбции были выше в 1 группе по сравнению с 3 группой на 1,7% ($p<0,05$). По данным динамической скинтиграфии признаки одномоментного замедления и секреторной и экскреторной фазы одной или двух почек чаще выявлялись у больных 3 группы ($\Delta 17,6\%$; $p<0,05$) по сравнению с 1 группой.

Пациенты 2 и 3 групп различались только по двум из изученных признаков патологии почек: более высокая суммарная частота нарушений поглотительно-выделительной функции почек ($\Delta 27,3\%$; $p<0,03$) и средний уровень альбуминурии ($\Delta 37\%$; $p<0,01$). Напротив, нефроптоз по данным статической скинтиграфии выявлялся чаще у больных 1 группы ($\Delta 26,8\%$; $p<0,01$). Из наиболее значимых отличий между 1 и 3 группами следует назвать частоту и характер патологических изменений почечных сосудов и инфраренального отдела аорты. Всего выявленных случаев такой патологии было в 3 группе больных – 55,6% ($p<0,01$; табл. 2). Существенными были различия между группами и по частоте выявленных атеросклеротических стенозов почечных артерий. Такие виды патологии, как деформация брюшной аорты, извитость почечных артерий, вазоуретральный конфликт не выявлялись у больных 1 группы, но наблюдались у 11,8% больных 3 группы. Признаки патологии почек, их сосудов, ЧЛС и органов мочевыводящих путей были выявлены более чем у 70% больных 3 группы, а в 1 группе – на 28% реже ($p<0,05$).

У больных 2 и 3 групп нами были выявлены более разнообразные и многочисленные формы патологии почечных артерий, чем в 1 группе: добавочные артерии (9,2%), стеноз добавочной артерии (1,6%), извитость добавочной артерии (1,3%), стеноз одной по-

чечной артерии (2,7%), фибромаскулярная дисплазия (5,8%), стеноз двух почечных артерий (1,8%), вазоуретральный конфликт (1,6%), аорто-мезентериальный «пинцет» (1,9%), ангиосклероз одной почки (2,6%), замедление венозного оттока от почки (1,3%), дефект кровотока в корковом слое одной из почек (1,7%), компрессия почечной артерии (1,8%). Семь из этих видов вазоренальной патологии отмечались только у больных 2 и 3 групп. Частота случаев нефроптоза во 2 и 3 группах не превышала 14%, и была в 3,2 раза ниже, чем в 1 группе, что свидетельствует о роли патологической подвижности почки, в основном, в транзитном повышении АД.

Пациенты 3 группы по сравнению со 2 группой имели более высокую частоту нарушений поглотительно-выделительной функции почек и более высокий уровень альбуминурии. Активность ренина в плазме крови у пациентов 3 группы незначимо превышал аналогичный показатель во 2 группе на 37,6% ($p>0,2$).

Проведенное исследование позволило установить, что в подавляющем большинстве случаев резистентной АГ (82%) инструментальная диагностика позволяет выявить почечные, вазоренальные повреждения, аномалии и дисфункции, разнообразные по семиотике. Выявленные поражения сосудов почек, такие как стеноз двух почечных артерий, атероматоз брюшной аорты и гидронефроз почки у больных резистентной АГ ассоциировались со старшим возрастом пациентов в этой группе. В то же время аномалии развития почек, их сосудов и мочевыводящих структур чаще отмечались у больных АГ более молодого возраста.

Обсуждение

Почечный и вазоренальный факторы, возможно, являлись самыми значимыми в развитии и патогенезе резистентной АГ у исследованных нами больных. Проведенное комплексное обследование позволило установить, что доля больных с верифицированными признаками поражения почек и нарушениями их функции была в этой выборке достаточно велика (82% в группе больных резистентной АГ).

Таблица 2. Частота патологических изменений органов мочевыводящих путей по данным инструментальной диагностики у больных АГ

Методы, показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Динамическая сцинтиграфия почек	n=81	n= 62	n=76
Замедление секретиции и экскреции:			
• одной почки, n (%)	1 (1,2)	8 (9,1)	1 (1,3)
• двух почек, n (%)	17 (21)	20 (22,7)	30 (39,5)*
Без изменений, n (%)	17 (21)	30 (34,1)†	7 (9,2)*
Статическая сцинтиграфия	n=73	n=62	n=69
Неравномерность накопления:			
• в одной почке, n (%)	6 (8,2)	28 (32,9)*	18 (26)
• в двух почках, n (%)	13 (17,8)	23 (27)	11 (15,9)
Птоз:			
• одной почки, n (%)	30 (41,1)	12 (14,1)*	9 (13)*
• двух почек, n (%)	3 (4,1)	1 (1,2)	2 (2,9)
Аортография	n=26	n=33	n=41
Деформация брюшного отдела аорты, n (%)	0	1 (3)	4 (9,7)
Стеноз почечных артерий, n (%)	1 (3,8)	5 (15,1)	8 (19,5)
Фибромаскулярная дисплазия почечных артерий, n (%)	1 (3,8)	1 (3)	3 (7,3)
Вазо-уретральный конфликт, n (%)	0	1 (3)	2 (4,8)
Без изменений, n (%)	20 (76,9)	16 (48,5)*	23 (56,1)*
Компьютерная томография надпочечников	n=24	n=27	n=18
Увеличение надпочечника, n (%)	1 (4,2)	2 (7,4)	4 (22,2)*
Опухоль надпочечника, n (%)	0	1 (3,7)	1 (5,5)
Без изменений, n (%)	23 (95,8)	24 (88,9)	13 (72,2)*
УЗИ почек и надпочечников	n=103	n=65	n=105
Хронический пиелонефрит:			
• двух почек, n (%)	4 (3,9)	5 (4,4)	4 (4,3)
• одной почки, n (%)	0	15 (13,1)	15 (16,3)
Деформация почки, n (%)	4 (3,9)	15 (13,1)	15 (16,3)
Вклинение паренхимы в ЧЛС, n (%)	2 (2)	4 (3,5)	5 (5,4)
Без изменений, n (%)	28 (27,2)	29 (25,4)	19 (20,6)

*p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в 1 группе; †p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в 1 группе

ЧЛС – чашечно-лоханочная система

В немногочисленных современных исследованиях, посвященных изучению этого вопроса были получены существенно меньшие значения удельного веса нефрогенных и вазоренальных причин у больных с резистентной АГ. Исследователи приводят данные о диагностике симптоматических АГ при резистентной АГ с частотой от 11 до 45%, а доля больных с первичной АГ превышает при этом 55% [1, 10, 11]. Различия наших данных и данных цитируемых исследований, на наш взгляд, кроются в объеме применяемых диагностических методик и различных алгоритмах их применения. Так, отсутствие у больного с АГ изменений в мочевом осадке и в анамнезе почечной патологии дает врачу право, согласно имеющимся стандартам дифференциальной диагностики, не проводить далее инструментальный поиск патологии структуры и функции почек, или ограничиться только ультразвуковым сканированием почек.

Характер выявленных в нашем исследовании изменений функции и структуры почек и органов моче-

выводящих путей у больных с различной тяжестью АГ позволил прийти к выводу, что семиотика диагностированных поражений у больных АГ с различной чувствительностью к АГТ и резистентностью к ней была примерно сходной. Различия в основном касались частоты и выраженности нарушений поглотительно-выделительной функции почек.

Причины развития истинной медикаментозной резистентности при АГ до настоящего времени называются в литературе только предположительно. Среди основных причин развития резистентной АГ исследователи чаще всего называют ишемию мозгового вещества почек, с последующей активацией ренин-ангиотензиновой и симпат-адреналовой систем почек, декомпенсацией простагландин-синтетической функции пораженной почки при острых и хронических нефрогенных и вазоренальных поражениях. Видимо, значительная роль в развитии этой формы АГ принадлежит и процессам, приводящим к стенозированию почечных ар-

терий. По данным статистики вазоренальных АГ у сосудистых хирургов [12], резистентное течение АГ с устойчиво высоким уровнем диастолического АД, является одним из признаков реноваскулярной гипертензии, чаще при двухстороннем стенозе почечной артерии или стенозе сосуда единственной почки. Высокие уровни АД, часто не снижающиеся даже при назначении комбинированной АГТ, считаются специалистами-нефрологами характерными для прогрессирующих паренхиматозных поражений почек (нефропатий) [8].

В проведенном исследовании нами были получены данные в пользу значимости почечной недостаточности в формировании синдрома резистентной АГ.

Объемному фактору, в том числе связанному с почечной недостаточностью, отводится основное место в развитии резистентности к АГТ и формировании синдрома резистентной АГ [13]. Применение диуретиков и антагонистов альдостерона повышает чувствительность к АГТ у больных с резистентным течением АГ по данным многоцентровых контролируемых исследований [14].

Литература

1. Konstantinov VV, Zhukovsky SS, TN Timofeeva, Kapustina AV. The prevalence of hypertension and its association with mortality and risk factors among males in urban areas of different regions. *Kardiologiya* 2001; 4: 39-43. In Russian (Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н., Капустина А.В. Распространенность артериальной гипертензии и ее связь со смертностью и факторы риска среди мужского населения в городах разных регионов. *Кардиология* 2001; 4: 39-43).
2. Shalnova SA, Kukushkin SV, Anashkina EN, Timofeeva TA. Hypertension and adherence to therapy. *Vrach* 2009; 12: 39-42. In Russian (Шалнова С.А., Кукушкин С.В., Моношкина Е.Н., Тимофеева Т.А. Артериальная гипертензия и приверженность к терапии. *Врач* 2009; 12: 39-42).
3. Chazova IE, Fomin VV, Razumov MA, Vighdorchik AV. Register resistant hypertension. Resistant arterial hypertension (REGATTA) research program. *Consilium Medicum* 2009; 11 (10): 5-9. In Russian (Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Регистр резистентной артериальной гипертензии. РЕЗистентная Гипертензия Артериальная (РЕГАТА): программа исследования. *Consilium Medicum* 2009; 11(10): 5-9).
4. Chazova IE, Fomin VV, Razumov MA, Vighdorchik AV. Epidemiological characteristics of resistant and uncontrolled hypertension in the Russian Federation. *Systemnie Gipertensii* 2010; 3: 34-41. In Russian (Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Системные Гипертензии* 2010; 3: 34-41).
5. Chazova IE, Fomin VV, Razumov MA, Vighdorchik AV. Resistance and uncontrolled hypertension: the challenge of the XXI century. *Farmateka* 2011; 5 (218): 8-13. In Russian (Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия: проблема XXI века. *Фарматека* 2011; 5(218): 8-13).
6. 2013 ESH/ESC Guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281-357.
7. Coshin LD, Makhashev VP. Computer maintenance methods of radionuclide diagnostics. Toolkit for nuclear medicine. Moscow: Gosatomnadzor; 1996. In Russian (Сошин Л.Д., Махмушев В.П. Компьютерное обеспечение методов радионуклидной диагностики. Методическое руководство по радионуклидной диагностике. Москва: Госатомнадзор; 1996).

Заключение

Больные с тяжелым течением первичной АГ, резистентные к проводимой комбинированной АГТ, в отличие от пациентов с достаточной чувствительностью к лечению имеют более высокую частоту нарушений поглотительно-выделительной функции (секреции и экскреции одной или двух почек) и существенное снижение азотовыделительной функции почек.

Врожденные и приобретенные поражения почечных артерий в несколько раз чаще диагностируются у больных с тяжелыми, резистентными к терапии формами первичной АГ по сравнению с больными АГ с сохраненной чувствительностью. Различные нарушения и аномалия развития инфраренального отдела аорты и почечных вен выявляются методами инструментальной диагностики почти в два раза чаще при наличии резистентности к АГТ.

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

8. Demidov VN, Pytel YA, Amosov AV. Ultrasound in uronephrology. Moscow: Nauka; 1989. In Russian (Демидов В.Н., Пытель Ю.А., Амосов А.В. Ультразвуковая диагностика в уронефрологии. Москва: Наука; 1989).
9. Titov VN, editor. Laboratory and instrumental tests in diagnostics. Moscow: Geotar-Med; 2004. In Russian (Титов В.Н., редактор. Лабораторные и инструментальные исследования в диагностике. Москва: ГЭОТАР-МЕД; 2004).
10. Garg J.P., Elliott W.J., Folker A. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005; 18 (5 pt.1): 619-26.
11. Arabidze GG, Matveeva LS, Kutsenko AI, Spivak GL. The syndrome of malignant hypertension (separate renal hemodynamics and the renin-angiotensin system). In: *Hypertension. Materials of Soviet-American symposium*. Moscow: Medicine; 1980: 282-91. In Russian (Арабидзе Г.Г., Матвеева Л.С., Куценко А.И., Сливак Г.Л. Синдром злокачественной артериальной гипертензии (раздельная почечная гемодинамика и ренин-ангиотензинная система). В: *Артериальная гипертензия. Материалы советско-американского симпозиума*. Москва: Медицина; 1980: 282-91).
12. Anderson G.H. Jr., Blakeman N., Stretten D.H. The effects of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutive referred patients. *J Hypertens* 1994; 12: 609-15.
13. Pokrovskiy AV, Bogdanov YuP. Renovascular hypertension. In: Chazova IE, editor. *Guidelines for hypertension*. Moscow: Media Medica; 2005: 95-116. In Russian (Покровский А.В., Богатов Ю.П. Вазоренальная гипертензия. В: Чазова И.Е., редактор. *Руководство по артериальной гипертензии*. Москва: Медиа Медика; 2005: 95-116).
14. Mukhin NA, Fomin VV. Arterial hypertension in chronic kidney disease (renoparenchymal arterial hypertension). In: Chazov EI, Chazova IE, editors. *Guidelines for hypertension*. Moscow: Media Medica; 2005: 117-34. In Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В. Артериальная гипертензия при хронических заболеваниях почек (ренопаренхиматозные артериальные гипертензии). В: Чазов Е.И., Чазова И.Е., редакторы. *Руководство по артериальной гипертензии*. Москва: Медиа Медика; 2005: 117-34).

Поступила: 08.05.2015

Принята в печать: 18.06.2015

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

М.Т. Бейшенкулов, З.М. Чазымова, А.С. Абылгазиева, К.Р. Калиев*

Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М.Миррахимова
Кыргызстан, 720040 Бишкек, ул.Тоголока Молдо, 3

Цель. Изучить ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), межжелудочковую (МЖА) и внутривентрикулярную асинхронию (ВЖА) при изолированном инфаркте миокарда (ИМ) нижней стенки ЛЖ или сочетанном ИМ нижней стенки ЛЖ и правого желудочка (ПЖ).

Материал и методы. В проспективное исследование длительностью 6 мес были включены 57 больных первичным нижним ИМ ЛЖ в сочетании или без ИМ ПЖ. Больные разделены на 2 группы: 1 группа – больные ИМ нижней стенки ЛЖ ($n=30$); 2 группа – больные ИМ нижней стенки ЛЖ в сочетании с ИМ ПЖ ($n=27$). Электрокардиография и эхокардиография (ЭхоКГ) проводились всем пациентам при поступлении, на 3, 30 и 180 дни после ИМ.

Результаты. На 3 сутки после ИМ у больных 2 группы отмечались достоверные признаки систолической дисфункции ПЖ (конечно-диастолическая площадь ПЖ $29,21 \pm 2,0$ см²). На 30 сутки после ИМ во 2 группе отмечено значимое увеличение объемных показателей ЛЖ, а также диастолического индекса сферичности ($0,54 \pm 0,02$ до $0,59 \pm 0,03$ ед) и увеличение МЖА (с $37,4 \pm 4,2$ до $44,6 \pm 4,2$ мс). На 6 мес заболевания у больных 2 группы значения величин ВЖА и МЖА имели тенденцию к увеличению, несмотря на отсутствие патологического ремоделирования ЛЖ.

Заключение. Пациенты с ИМ ПЖ имеют более выраженные процессы дезадаптивного ремоделирования ЛЖ и меж/вентрикулярной асинхронии, а также отмечается более выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда правого желудочка, эхокардиография, ремоделирование левого желудочка, диастолическая функция, межжелудочковая и внутривентрикулярная асинхрония.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):595-600

Left ventricular remodeling in patients with right ventricular myocardial infarction

M.T. Beyshenkulov, Z.M. Chazymova, A.S. Abylgazieva, K.R. Kaliev*

National Center of Cardiology and Therapy named after Academician M.M. Mirrahimov
Togoloka Moldo ul. 3, Bishkek, 720040 Kyrgyzstan

Aim. To study left ventricular (LV) remodeling, interventricular and intraventricular asynchrony in isolated inferior LV myocardial infarction (MI) or combined inferior LV MI with right ventricular (RV) MI.

Material and methods. 57 patients with inferior LV MI with or without RV MI ($n=57$) were included in a 6-month prospective study. The patients were divided into 2 groups: Group 1 - patients with inferior LV MI ($n=30$); Group 2 - patients with inferior LV MI in combination with RV MI ($n=27$). Electrocardiography and echocardiography were performed in all patients at admission, on days 3, 30 and 180 after MI.

Results. Significant signs of diastolic dysfunction (RV end-diastolic area 29.21 ± 2.0 cm²) were found in group 2 on the third day after MI. A significant increase in the LV volume indices and diastolic sphericity index (from 0.54 ± 0.02 to 0.59 ± 0.03 units) and an increase in interventricular asynchrony (from 37.4 ± 4.2 to 44.6 ± 4.2 ms) were found in group 2 in 30 days after MI. Increasing tendency towards intraventricular and interventricular asynchrony, despite the absence of pathological LV remodeling, occurred in group 2 in 6 months after MI.

Conclusion. Patients with RV MI have more pronounced maladaptive LV remodeling, intraventricular and interventricular asynchrony and greater LV diastolic dysfunction.

Keywords: right ventricular myocardial infarction, echocardiography, left ventricular remodeling, diastolic function, interventricular and intraventricular asynchrony.

Ration PharmacotherCardiol 2015;11(6):595-600

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

Изолированный инфаркт миокарда (ИМ) правого желудочка (ПЖ) встречается примерно в 3% случаев, при этом до 50% случаев он встречается при ИМ нижней стенки левого желудочка (ЛЖ) [1,2]. Сочетание ИМ ПЖ с ИМ нижней стенки ЛЖ увеличивает летальность в 2,6 раза – с 6,3% (при изолированном ИМ нижней стенки ЛЖ) до 17% (при сочетанном ИМ) [1,2]. Данный факт объясняется высокой частотой развития кардиогенного шока [3]. Летальность от кардиогенного шока при ИМ ПЖ достигает 60% [4]. Данные факты определяют течение острого периода ИМ. Комплекс компенсаторных изменений сердца, затрагивающих его размеры, геометрию и функции, объясняется как постин-

фарктное ремоделирование [5-7]. Последнее определяет прогноз позднего восстановительного периода. Взаимосвязь между дезадаптивным постинфарктным ремоделированием и возрастанием риска сердечной смерти, повторного ИМ и развития сердечной недостаточности продемонстрирована в ряде работ [8,9]. На сегодняшний день наиболее востребован с практической точки зрения и наиболее изучен ЛЖ как основная камера, напрямую зависящая от поражения венечных артерий. Функциональное состояние ЛЖ определяет перспективы выживания. В связи с этим представляет интерес выявление взаимосвязи между анализом показателей раннего острого периода ИМ и дальнейшим дезадаптивным ремоделированием ЛЖ при вовлечении в зону ИМ ПЖ.

Целью нашего исследования было изучение ремоделирования ЛЖ, межжелудочковой и внутривентрикулярной асинхронии при изолированном ИМ нижней стенки ЛЖ и сочетанном ИМ нижней стенки ЛЖ и ПЖ.

Сведения об авторах:

Бейшенкулов Медет Таштанович – д.м.н., зав. отделением
ургентной кардиологии и реанимации НЦКиТ им. академика
М.М. Миррахимова

Чазымова Залина Магомедовна – н.с. того же отделения

Абылгазиева Айжамал Сарымкуловна – м.н.с.

того же отделения

Калиев Каныбек Рысбекович – м.н.с. того же отделения

Материал и методы

Обследовано 57 мужчин с первичным неосложненным ИМ нижней стенки левого желудочка с или без вовлечения ПЖ. Острый ИМ ПЖ диагностировали по данным электрокардиограммы (ЭКГ; отведение RV4) и эхокардиографии (ЭхоКГ; наличие гипокинеза в ПЖ).

Критерии включения в исследование:

- Острый ИМ нижней стенки ЛЖ
- Острый ИМ нижней стенки ЛЖ и правого желудочка

Критерии исключения из исследования:

• Постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз (клинические и электрокардиографические признаки);

• Гипертрофия левого предсердия (ЛП), ЛЖ, правого предсердия (ПП), ПЖ;

• Атриовентрикулярные блокады I, II, III степеней.

• Блокада левой ножки пучка Гиса;

• Блокада правой ножки пучка Гиса;

• Сопутствующие тяжелые заболевания печени, почек, сахарный диабет.

• Врожденные или приобретенные пороки сердца.

• Артериальная гипотония/кардиогенный шок.

Группы больных: 1-я группа – ИМ нижней стенки ЛЖ неосложненное течение (n=30); 2-я группа – ИМ нижней стенки ЛЖ в сочетании с инфарктом ПЖ неосложненное течение (n=27).

Лечение

Все пациенты получали тромболитическую терапию (стрептокиназа 1,5 млн внутривенно капельно в течение 30 мин на догоспитальном этапе), ацетилсалициловую кислоту (250 мг однократно на догоспитальном этапе), клопидогрел (первая доза 300 мг, затем по 75 мг/сут), гепарин (по 7,5 тыс Ед 2 р/сут подкожно в течение 5 дней), эналаприл (20 мг однократно в сут), бисопролол (сначала 1,25 мг однократно в сут, затем увеличение дозы до 2,5 мг/сут, затем постепенное увеличение дозы каждые 2 нед до 10 мг/сут), статины (аторвастатин 20 мг однократно в сут).

Методы исследования

ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях и RV4.

Эхокардиография. Анализировались следующие показатели: переднезадний размер левого предсердия (ЛП, см) в диастолу; конечный диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ, см); конечный систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ, см); конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ, мл³); конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ, мл³); фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ, %) (по Симпсону); конечно-диастолическая площадь ПЖ (КДП ПЖ, см²); конечно-систолическая площадь ПЖ (КСП ПЖ, см²); фракция выброса ПЖ (ФВ ПЖ, %); TAPSE (экскурсия трикуспидального кольца, мм).

Оценка ремоделирования ЛЖ производилась путем расчета геометрических показателей:

• индекс сферичности систолический (ИС с, ед), рассчитанный по формуле:

$ИСс = КСР\ ЛЖ / Нс$, где Нс - высота ЛЖ в систолу;

• индекс сферичности диастолический (ИС д, ед), рассчитанный по формуле:

$ИСд = КДР\ ЛЖ / Нд$, где Нд - высота ЛЖ в диастолу;

• миокардиальный стресс диастолический (МСд, ед), рассчитанный по формуле:

$МСд = АДс \times КСР\ ЛЖ / 4 \times ТЗСс \times (1 + ТЗСс / КСР\ ЛЖ)$;

• относительная толщина межжелудочковой перегородки (ОТ МЖП, см), рассчитанная по формуле:

$ОТ\ МЖП = 2 \times ТМЖПд / КДР\ ЛЖ$;

• относительная толщина ЗСЛЖ (ОТ ЗСЛЖ, см), рассчитанная по формуле:

$ОТ\ МЖП = 2 \times Т\ ЗСЛЖд / КДР\ ЛЖ$;

• относительная толщина стенок ЛЖ (2Н/D) по А. Canauetal (1992):

$2Н/D = (Т\ ЗСЛЖд + Т\ МЖПд) / КДР\ ЛЖ$;

• конечное диастолическое давление ЛЖ (КДД ЛЖ, мм рт. ст):

$КДД = 1,06 + 15,15 \times Ai/Ei$ [10, 11].

Определение глобальной внутрижелудочковой асинхронии (ГВЖА) и межжелудочковой асинхронии (МЖА).

Определение ГВЖА проводилось в М-модальном режиме. Оценивалась величина задержки между пиком систолического движения перегородочной и задней стенок ЛЖ. Для определения ВЖА значение данной величины составила более 130 мс. Межжелудочковую асинхронию рассчитывали в доплеровском режиме. Оценивалась разница интервалов предизгнания между аортальным потоком (от Q на ЭКГ до начала аортального потока) и легочным потоком (от Q на ЭКГ до начала легочного потока). МЖА диагностировали при превышении значения 40 мс. В норме данное значение у здоровых лиц составляет в пределах 10-20 мс [12].

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США). Анализ распределения переменных выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены в случае нормального распределения в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. В отсутствии нормального распределения значений для сравнения совокупностей использовали непараметрические критерии Манна-Уит-

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Параметр	1 группа (n=30)	2 группа (n=27)
Возраст, лет	55,27±6,95	57,11±6,98
Систолическое АД, мм рт. ст.	122,27±12,18	104,11±6,18***
Диастолическое АД, мм рт. ст.	77,37±9,95	62,96±6,65***
Рост, см	173,50±4,87	171,30±3,78
Вес, кг	81,90±6,95	78,37±4,79*
Общий холестерин, ммоль/л	4,66±0,77	4,82±0,42

*p<0,05; ***p<0,001 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе

ни и Вилкоксона, для оценки связи между показателями – коэффициент Спирмена. Уровнем статистической значимости был принят $p<0,05$.

Результаты

Характеристика больных представлена в табл. 1.

Анализ результатов ЭхоКГ на 3 сут заболевания показал, что у больных ИМ обоих желудочков отмечались достоверные признаки систолической дисфункции ПЖ в виде повышения КДП ПЖ и КСП ПЖ (табл. 2). В то же время показатели систолической функции левого желудочка хоть и показали достоверные различия, однако не превышали нормальных значений. Кроме того, на 3 сут заболевания показатели индекса сферичности, как систолический, так и диастолический, не имели значимых различий между группами. Разницы между группами по толщине межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ не наблюдалось. Из чего следует, что вовлечение ПЖ в зону ИМ не повлияло на изменение геометрии ЛЖ.

При ИМ ухудшение наполнения ЛЖ происходит из-за нарушения расслабления, повышения конечно-диастолического давления ЛЖ, что изменяет градиент давления между ЛП и ЛЖ и является причиной снижения кровенаполнения ЛЖ в раннюю фазу диастолы (уменьшается пик Е) и компенсаторного увеличения систолы ЛП (увеличивается пик А).

На 3 сут заболевания у больных обеих групп установлено формирование релаксационного типа нарушения диастолического расслабления левого желудочка: увеличение А, уменьшение Е, Е/А. Более выраженное нарушение релаксации отмечались у больных 2 группы по сравнению с 1 группой.

На 3 сут заболевания у больных обеих групп также отмечены признаки нарушения релаксации ПЖ: увеличение А, уменьшение Е, Е/А, более выраженные во 2 группе (табл. 1). Интересно, что у больных ИМ нижней стенки ЛЖ без поражения ПЖ выявлена тоже диастолическая дисфункция ПЖ. Скорее всего, это можно объяснить смещением межжелудочковой перегород-

ки при ИМ в полость ЛЖ и нарушенной перфузией ПЖ из-за окклюзии правой коронарной артерии.

Учитывая анатомические особенности нижней стенки ЛЖ, прогноз ИМ более благоприятен в результате сохранения индекса сферичности ЛЖ и сохранения неизменным миокардиального стресса ЛЖ.

Анализ данных на 30 сут заболевания показал значимое увеличение объемных показателей ЛЖ 2 группы (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ). Примечательно, что данные показатели не превышали нормальных значений. В то же время отмечена тенденция к уменьшению размеров ПЖ у больных 2 группы, при сохранении значимой разницы между группами по КДП ПЖ и КСП ПЖ. Кроме того, во 2 группе в динамике увеличились показатели экскурсии трикуспидального клапана (TAPSE; $p<0,007$). У больных 2 группы на 30 сут заболевания отмечалось значимое увеличение диастолического индекса сферичности ($p<0,002$). Однако показатели диастолического и систолического индекса сферичности не превышали нормальных значений, что свидетельствует о сохранении эллипсоидной формы ЛЖ. Нами отмечено значимое увеличение межжелудочковой асинхронии у больных 2 группы на 30 сут заболевания в виде увеличения МЖА ($<0,02$). Значимой динамики глобальной внутрижелудочковой асинхронии в обеих группах не зафиксировано.

У больных 2 группы на 30 сут заболевания в 25,9% случаев выявлены тяжелые типы диастолической дисфункции ЛЖ, при этом диастолическая функция ЛЖ нормализовалась у 22,2%, а у 51,8% пациентов сохранялись нарушения релаксации. У больных 1 группы к этому сроку диастолическая функция ЛЖ нормализовалась у 28,5% больных, и у 71,5% больных отмечались признаки нарушения релаксации, а неблагоприятных типов диастолической дисфункции не зафиксировано.

На 6 мес заболевания у больных обеих групп изменения формы ЛЖ не отмечено, о чем свидетельствовал сохраненный индекс сферичности. К 6 мес заболевания у больных 2 группы усилилась степень вы-

Таблица 2. Показатели систолической, диастолической функций ЛЖ и ПЖ, ремоделирования ЛЖ у больных ИМ

Параметр	1 группа (n=30)		2 группа (n=27)	
	На 3 сут	Через 6 мес	На 3 сут	Через 6 мес
ЛП, см	3,16±0,19	3,32±0,18	3,22±0,18	3,42±0,18
КДР ЛЖ, см	5,56±0,3	5,05±0,26	5,44±0,29	5,73±0,24***
КСР ЛЖ, см	3,44±0,14	3,61±0,19	3,5±0,15	3,95±0,45*
КДО ЛЖ, мл ³	130,7±2,8	140,26±3,55	134,8±3,0***	161,79±8,35***
КСО ЛЖ, мл ³	64,2±2,2	72,50±4,08	68,3±3,0***	82,98±4,08***
ФВ ЛЖ, %	50,8±2,5	51,69±3,13	49,6±2,6	39,75±4,48***
КДП ПЖ, см ²	25,4±1,9	27,48±1,8	29,21±2,0***	30,34±1,9
КСП ПЖ, см ²	15,2±2,2	16,4±2,1	18,6±2,0***	18,7±1,9
ФИП ПЖ, %	40,2±3,2	41,1±3,4	36,3±4,1***	37,2±3,8
TAPSE (ЭТК), мм	20,1±1,8	21,2±1,7	15,2±1,6	16,4±1,8
МЖП, см	0,93±0,03	0,93±0,07	0,94±0,04	0,95±0,07
ЗСЛЖд, см	0,87±0,04	0,89±0,05	0,88±0,03	0,92±0,05***
ИСд, ед	0,53±0,02	0,57±0,03	0,54±0,02	0,59±0,03
ИСс, ед	0,49±0,02	0,48±0,02	0,50±0,02	0,49±0,02
2Н/Д, ед	0,31±0,02	0,30±0,02	0,32±0,02	0,31±0,02
МСд, ед	190,2±5,2	194,7±4,8	188,5±5,4	183,3±3,6
ОТмжп, см	0,28±0,02	0,29±0,03	0,29±0,02	0,33±0,04
ОТэслж, см	0,30±0,02	0,33±0,03	0,29±0,02	0,32±0,02
КДД, мм рт.ст.	13,94±0,5	13,95±0,35	14,12±0,45	14,45±0,41
МЖА, мс	36,4±3,6	37,5±3,8	37,4±4,2	44,6±4,2
ГВЖА, мс	124,8±2,2	128,2±2,4	123,6±2,4	133,2±2,3*
Елж, см/с	52,6±2,4	52,66±2,18	53,3±2,0	54,43±2,85**
Алж, см/с	62,4±2,6	53,63±2,13	64,7±2,5***	53,23±2,54
Е/Алж, ед	0,84±0,03	1,00±0,08	0,82±0,04*	0,98±0,09
ДТлж, мс	213,4±7,2	186,32±6,1	215,4±9,2	162,17±3,4**
Епж, см/с	45,8±3,9	52,18±2,71	41,2±3,2***	44,84±9,43
Апж, см/с	58,3±3,1	44,05±8,71	60,1±3,4*	38,64±8,5
Е/Апж, ед	0,78±0,05	1,24±0,27	0,72±0,04***	1,27±0,44
ЕТпж, мс	292,6±7,4	296,7±7,1	284,0±6,4***	287,2±6,6

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе

ЛП – левое предсердие; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДП ПЖ – конечно-диастолическая площадь правого желудочка; КСП ПЖ – конечно-систолическая площадь правого желудочка; ФИП ПЖ – фракция изменения площади правого желудочка; TAPSE (ЭТК) – экскурсия трикуспидального кольца; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖд – задняя стенка левого желудочка в диастолу; ИСд – индекс сферичности диастолический; ИСс – индекс сферичности систолический; 2Н/Д – относительная толщина стенок левого желудочка; МСд – миокардиальный стресс диастолический; ОТмжп – относительная толщина межжелудочковой перегородки; ОТэслж – относительная толщина задней стенки левого желудочка; КДД – конечно-диастолическое давление; МЖА – межжелудочковая асинхрония; ГВЖА – глобальная внутрижелудочковая асинхрония; Елж – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка; Алж – максимальная скорость позднего наполнения левого желудочка; Е/Алж – соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка; ДТлж – время замедления раннего наполнения левого желудочка; Епж – максимальная скорость раннего наполнения правого желудочка; Апж – максимальная скорость позднего наполнения правого желудочка; Е/А – соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения правого желудочка; ЕТпж – время выброса из правого желудочка в легочную артерию

раженности глобальной внутрижелудочковой асинхронии (рис. 1), в то время как у больных 1 группы он оставался в пределах нормы. Степень выраженности МЖА на 6 мес увеличилась во 2 группе. Несмотря на

отсутствие патологического ремоделирования ЛЖ, в обеих группах отмечено нарушение диастолической функции и увеличение глобальной внутрижелудочковой асинхронии (табл. 1).

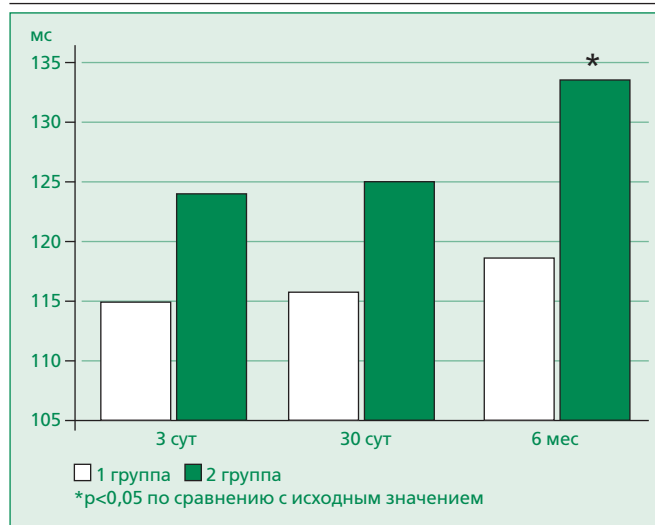


Рисунок 1. Динамика степени выраженности глобальной внутрижелудочковой асинхронии у больных ИМ

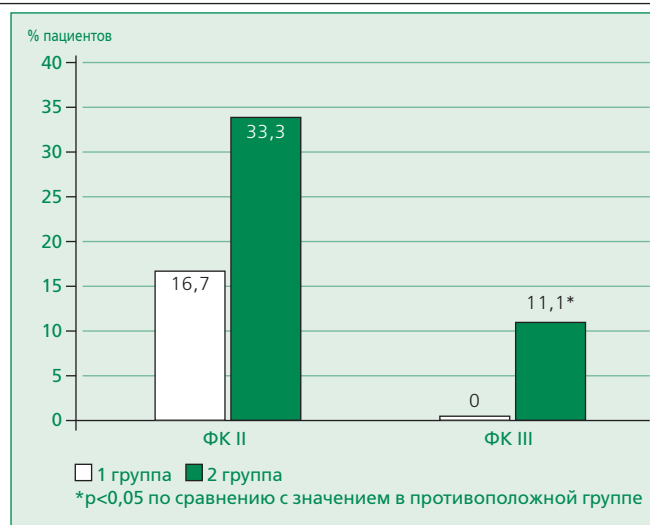


Рисунок 2. Частота развития и степень тяжести сердечной недостаточности на 6-й мес заболевания у больных ИМ

На 6 мес заболевания летальных исходов в обеих группах больных не наблюдалось, повторных случаев ОКС у больных 1 группы не зафиксировано, в то время как у больных 2 группы ОКС отмечался в 3,7% случаев.

На 6 мес заболевания развитие сердечной недостаточности отмечено в 16,7% случаев у больных 1 группы против 44,4% во 2 группе ($p < 0,05$; рис. 2).

Обсуждение

При ИМ наблюдается патологическое ремоделирование ЛЖ. Некроз мышечных волокон сопровождается дилатацией полости ЛЖ, перераспределением регионального напряжения на стенки ЛЖ, компенсаторной гиперкинетической активностью здоровых участков миокарда, направленной на сохранение общей фракции выброса и фракции укорочения мышечных волокон ЛЖ [13]. Эти изменения структуры стенки ЛЖ, объемов и формы (геометрии) камер сердца часто предшествуют клиническому проявлению синдрома сердечной недостаточности, являются предвестниками декомпенсации сердечной деятельности и отрицательно влияют на качество жизни и выживаемость больных [14]. При ИМ ПЖ восстановительный процесс менее сложен и сопровождается улучшением сократительной способности ПЖ [15]. Функциональное восстановление ПЖ уменьшает летальность больных ИМ нижней стенки ЛЖ и ПЖ [16].

В настоящее время острый ИМ по-прежнему является одной из основных причин летальности больных с ИБС [17]. Особенности кровоснабжения ПЖ определяют редкое возникновение изолированного ИМ ПЖ (менее чем в 3% случаев) [18, 19]. ИМ ПЖ происходит за счет окклюзии проксимального отдела правой коронарной артерии в сочетании с ИМ нижней стенки ЛЖ в 50% слу-

чаев [18, 19]. ИМ ПЖ сопровождается около 50% ИМ ЛЖ передней локализации [20].

Гемодинамические проявления ИМ ПЖ возникают менее чем у 50% больных. Ишемия, некроз ПЖ вызывает снижение сократительной функции ПЖ, увеличение его КДО, нарушение релаксации. Это приводит к снижению выброса ПЖ и, соответственно, к снижению транспульмонального кровотока и снижению преднагрузки ЛЖ. Следующим этапом является снижение общего сердечного выброса, несмотря на относительно сохраненную сократительную функцию ЛЖ. Перегрузка объемом ПЖ смещает МЖП в сторону ЛЖ [21], а также приводит к увеличению давления в правом предсердии (ПП). По данным других авторов [22] ишемическая дисфункция ПЖ возникает на начальном этапе ИМ ПЖ, но в долгосрочной перспективе обычно происходит восстановление его функции, даже у пациентов, которым не проведена реваскуляризация. По нашим данным также выявлялись нарушения как систолической, так и диастолической функции ПЖ, но к 30 сут происходили положительные изменения. Ишемия ПП усугубляет течение ИМ ПЖ за счет увеличения эпизодов нарушений ритма, нарушений атриовентрикулярной проводимости, фибрилляции предсердий [18]. В мета-анализе 22 исследований с участием в общей сложности 7136 пациентов с ИМ ЛЖ наличие ИМ ПЖ привело к увеличению в 2,6 раза риска летальности, а также сопровождалось высоким уровнем атрио-вентрикулярных блокад и желудочковых аритмий, кардиогенного шока [23, 24]. Хотя прогноз при ИМ ПЖ более благоприятен, чем при ИМ ЛЖ, однако ранняя диагностика ИМ ПЖ имеет первостепенное значение в плане выбора специфической терапии [25].

Заключение

Таким образом, ИМ ПЖ не влияет на сферичность и диссинхронию ЛЖ. В группе больных с сочетанным ИМ значимо больше были КДО и КСО ЛЖ, ниже ФВ ЛЖ. Это, по всей видимости, и оказало неблагоприятное влияние на исход заболевания, при

этом патологическое ремоделирование ЛЖ не имело большого значения.

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

Литература

- Chhapra D., Mahajan S., Thorat S. A study of the clinical profile of right ventricular infarction in context to inferior wall myocardial infarction in a tertiary care centre. *J Cardiovasc Dis Res.* 2013; 4(3): 170-6.
- Inohara T., Kohsaka S., Fukuda F. et al. The challenges in the management of right ventricular infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. The challenges in the management of right ventricular infarction.* 2013; 2(3): 226-34.
- Hamon M., Agostini D., Le Page O. et al. Prognostic impact of right ventricular involvement in patients with acute myocardial infarction: meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36:2023-33.
- Russ M., Prondzinsky R., Carter J. et al. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: improvement with levosimendan. *Crit Care Med.* 2009; 37:3017-23.
- Garza M.A., Wason E.A., Zhang E.Q. Cardiac remodeling and physical training post myocardial infarction. *World J Cardiol* 2015; 7(2): 52-64.
- Liszka J., Haberk M., Tabor Z. et al. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography assessment of left ventricular remodeling in patients after myocardial infarction and primary reperfusion. *Arch Med Sci* 2014; 10(6): 1091-100.
- Zhang X., Cowan B.R., Bluemke D.A. et al. Atlas-based quantification of cardiac remodeling due to myocardial infarction. *PLoS One* 2014; 9(10): e110243.
- Eschaler R., Fertin M., Fay R. et al. Extracellular Matrix Turnover Biomarkers Predict Long-Term Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(6): 1199-205.
- Joyce E., Hoogslag G.E., Leong D.P. et al. Association Between Left Ventricular Global Longitudinal Strain and Adverse Left Ventricular Dilatation After ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014; 7(1): 74-81.
- Tan J., Hua Q. Correlations between serum inflammation factors and left ventricular remodeling in acute ST segment elevation myocardial infarction. *Yonsei Med J* 2012; 53(3): 501-7.
- Flachskampf F.A., Schmid M., Rost C. et al. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2011; 32(3): 372-83.
- Bockeria L.A., Bockeria O.L., Kisilitsina O.N. et al. Application method and efficiency value of echocardiography in diagnostics of dissynchronism before and implantation of devices for heart resynchronization. *Annali Aritmologii* 2010; 3:31-42. In Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Кислицина О.Н. и др. Методика применения и оценка эффективности использования эхокардиографии в диагностике диссинхронии до и после имплантации устройств ресинхронизации сердца. *Анналы аритмологии* 2010; 3:31-42).
- Wildgruber M., Bielicki I., Aichler M. et al. Assessment of myocardial infarction and postinfarction scar remodeling with an elastin-specific magnetic resonance agent. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014; 7(2): 321-9.
- Reis Filho J.R., Cardoso J.N., Cardoso C.M. et al. Reverse Cardiac Remodeling: A Marker of Better Prognosis in Heart Failure. *Arq Bras Card* 2015; 104(6): 502-6.
- Grothoff M., Elpert C., Hoffmann J. et al. Right ventricular injury in ST-elevation myocardial infarction: risk stratification by visualization of wall motion, edema, and delayed-enhancement cardiac magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5(1): 60-8.
- Ramzy I.S., O'Sullivan C.A., Lam Y.Y. et al. Right ventricular stunning in inferior myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2009; 136:294-9.
- Carville S.F., Henderson R., Gray H. The acute management of ST-segment-elevation myocardial infarction. *Clin Med* 2015; 15(4): 362-7.
- Ondrus T., Kanovsky J., Novotny T. et al. Right ventricular myocardial: From pathophysiology to prognosis. *Exp Clin Cardiol* 2013; 18(1): 27-30.
- Chanal A.A., Kim M.Y., Borg A.N. et al. Primary angioplasty for infarction due to isolated right ventricular artery occlusion. *World J Cardiol* 2014; 6(11): 1223-6.
- Manka R., Fleck E., Paetsch I. Silent inferior myocardial infarction with extensive right ventricular scarring. *Int J Cardiol* 2008; 127(3): 186-7.
- Kakouros N., Cokkinos D., Right ventricular myocardial infarction: pathophysiology, diagnosis, and management. *Postgrad Med J* 2010; 86(1022): 719-28.
- O'Rourke R.A., Dell'Italia L.J. Diagnosis and management of right ventricular myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol.* 2004; 29(1):6-47.
- Chockalingam A., Gnanavelu G., Subramaniam T. et al. Right ventricular myocardial infarction: presentation and acute outcomes. *Angiology.* 2005; 56(4): 371-6.
- Engstorm A.E., Vis M.M., Bouma B.J. et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor for mortality in ST-elevation myocardial infarction patients presenting with cardiogenic shock on admission. *Eur J Heart.* 2010; 12(3): 276-82.
- Hamon M., Agostini D., Le Page O. et al., Prognostic impact of right ventricular involvement in patients with acute myocardial infarction: meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36(7): 2023-33.

Поступила: 10.09.2015

Принята в печать: 20.11.2015

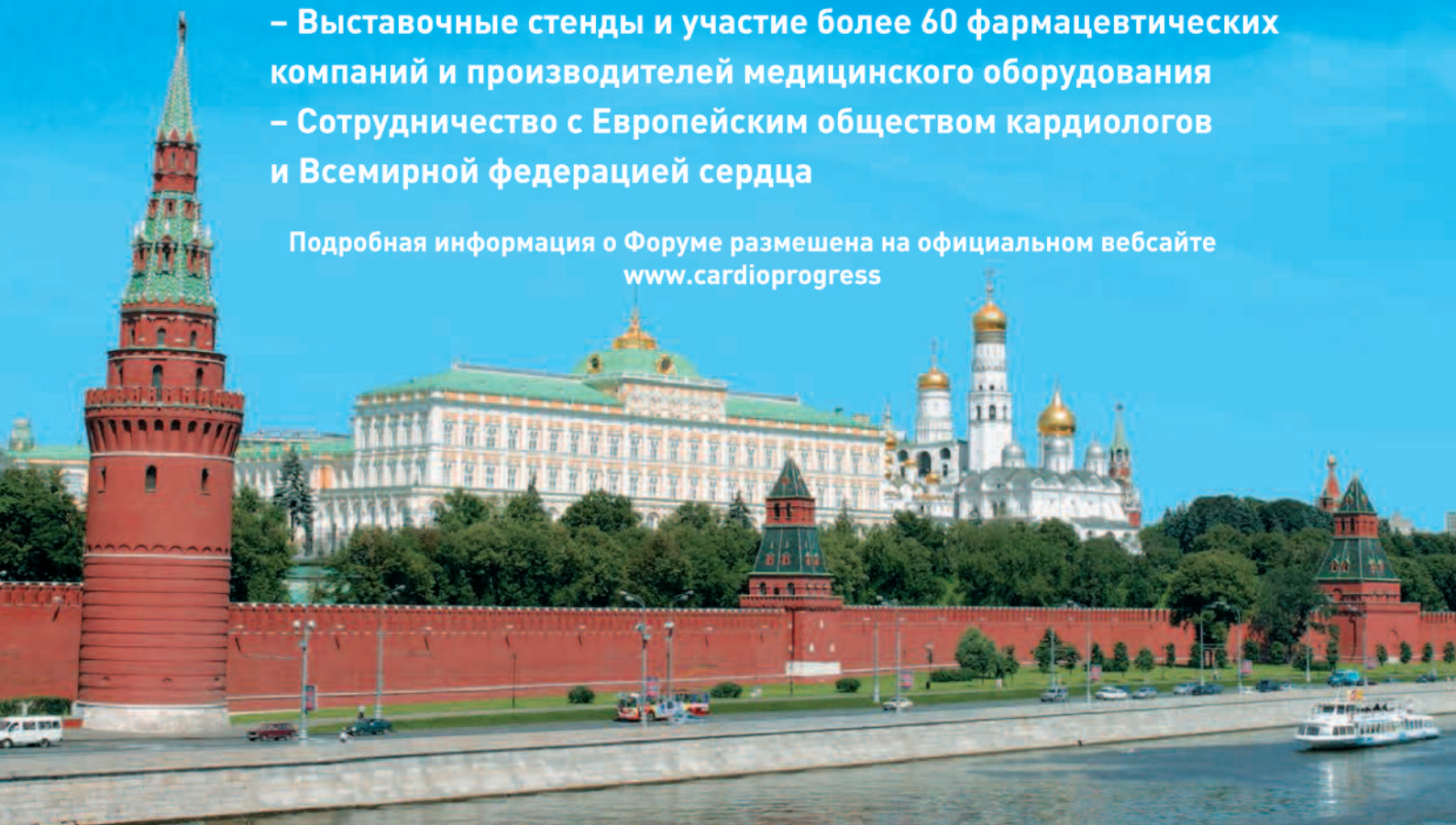
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ СЕРДЦА
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ «КАРДИОПРОГРЕСС»

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

29–31 марта 2016 г.
г. Москва

- Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья
- Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы
- Выступления ведущих экспертов России, Европы и США
- Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы
- Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования
- Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца

Подробная информация о Форуме размешена на официальном вебсайте
www.cardioprogress





Уважаемые господа!

Приглашаем Вас принять участие в работе XII Международного конгресса по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим 2016», который пройдет с 18-20 февраля 2016 г.

Место проведения конгресса:

г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 14, гостиница Park Inn by Radisson «Прибалтийская».

Получить информацию о конгрессе, зарегистрироваться для участия и подать научные тезисы Вы можете на сайте www.cardiostim.ru. Прием тезисов осуществляется только в электронном виде через сайт конгресса.

В рамках конгресса состоятся сателлитные симпозиумы компаний-производителей и мастер-классы, будет работать выставка производителей медицинской техники, оборудования и лекарственных препаратов.

Если Ваша компания заинтересована в представлении своей продукции на выставке, просим Вас связаться с официальным организатором конгресса и выставки ООО «МедЭкспо» по телефонам:

+7 495 935-85-65 / +7 985 998-04-27 / m.roman@medexpo.pro / Контактное лицо: Мурашковский Роман Григорьевич

Научная тематика конгресса:

Нарушения ритма сердца (общие вопросы).

Методы функциональной диагностики.

Чреспищеводные и эндокардиальные электрофизиологические исследования.

Имплантируемые устройства (электрокардиостимуляция, сердечная ресинхронизирующая терапия, кардиовертеры-дефибрилляторы).

Катетерная абляция.

Нейрокардиология, вариабельность сердечного ритма.

Медикаментозное лечение аритмий.

Аритмии сердца у детей.

Хирургия сердца.

Диспластическое сердце.

Нейрокардиогенные обмороки.

Сердце при стрессовых воздействиях.

Эндоваскулярная хирургия.

Организация аритмологической службы.

Социально-экономические вопросы, экспертиза и реабилитация.

Экспериментальные исследования.

Электроника в медицине.

Сестринское дело в аритмологии, кардиологии.

Научно-организационный комитет: 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, ГKB №31, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС. **+7 812 235 24 16 / cardiostim@cardiostim.ru**

Координатор научно-организационного комитета:

Егорова Александра Дмитриевна: +7 (921) 911-00-19, a.egorova@cardiostim.ru

18 - 20.02.2016

**«КАРДИОСТИМ» XII Международный конгресс
по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца**

Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции Северо-Западное отделение РАМН / Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ АПИКСАБАНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

О.В. Шаталова*

Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1

Цель. Провести клиничко-экономическую оценку применения апиксабана по сравнению с традиционной терапией у больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО).

Материал и методы. Экономическая оценка проведена с позиции системы здравоохранения. Выполнен анализ затрат, анализ «затраты-эффективность», анализ влияния на бюджет и анализ чувствительности.

Результаты. В условиях реальной клинической практики прямые медицинские затраты при назначении апиксабана в условиях стационара для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии составляют 2331,67 и 3142,98 руб, соответственно, в то время как затраты при назначении стандартной терапии – 6192,15 и 6225,75 руб. Возможная экономия ресурсов позволит в 2,65 раза уменьшить расходы системы здравоохранения. Доля расходов на лечение неблагоприятных побочных эффектов (кровотечения) в группе традиционной терапии в 4,8 раза превышает расходы в группе апиксабана. Результаты анализа влияния на бюджет демонстрируют снижение нагрузки на бюджет при включении апиксабана в схемы лечения ВТЭО. Так, возможная экономия ресурсов системы здравоохранения при лечении 1000 пациентов апиксabanом составит 3911860 руб по сравнению с традиционной терапией.

Заключение. Применение апиксабана при ВТЭО позволит существенно снизить нагрузку на бюджет системы здравоохранения.

Ключевые слова: фармакоэкономическое исследование, антикоагулянты, апиксaban, венозные тромбоэмболические осложнения.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):601–606

Clinical and economic analysis of the use of apixaban for the treatment of venous thromboembolic events

O.V. Shatalova*

Volgograd State Medical University. Pavshikh Bortsov pl., 1, Volgograd, 400131 Russia

Aim. Pharmacoeconomic analysis of apixaban use compared to conventional therapy in patients with venous thromboembolism (VTE).

Material and methods. Economic evaluation was performed from a position of the health care system. The cost analysis, "cost-effectiveness" analysis, "impact on the budget" analysis, and sensitivity analysis were fulfilled.

Results. In real clinical practice in hospitals direct medical costs of apixaban treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism make up 2331.67 and 3142.98 rubles, respectively, while the costs of the standard therapy - 6192.15 and 6225.75 rubles. Potential resource savings will reduce 2.65 times the cost of the health system. The share of the costs of treatment of adverse effects (bleeding) in the conventional therapy group was 4.8 times higher than the costs in apixaban group. The results of analysis of the effect on the budget show a decrease in the load on the budget when apixaban was included in the treatment regimen of VTE. Potential resource savings of the health system in the treatment of 1,000 patients with apixaban will account 3,911,860 rubles in comparison with conventional therapy.

Conclusion. The inclusion of apixaban in the therapy of VTE can significantly reduce the burden on the budget of the health care system.

Keywords: pharmacoeconomics, new oral anticoagulants, apixaban, venous thromboembolism.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(6):601–606

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

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), объединяющие понятия тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА), на протяжении многих десятилетий остаются одними из актуальных клинических проблем, затрагивающих профессиональную сферу врачей всех без исключения специальностей [1]. Ежегодно ВТЭО регистрируются с частотой от 105 до 143 случаев на 100000 населения [2,3], и являются третьей причиной смерти после инфаркта миокарда и инсульта [4].

Согласно эпидемиологическим данным [1] для ВТЭО характерна высокая частота рецидивов: от 7% через 6 мес до 25% в течение 5 лет. Увеличение риска рецидива ВТЭО в большинстве случаев обусловлено неэффективной антикоагулянтной терапией на начальном

этапе, а также неадекватной степенью антикоагуляции и длительностью приема антикоагулянтов на амбулаторном этапе лечения.

Экономические потери, связанные с госпитализацией пациентов ВТЭО, в США достигают 10 млрд долларов в год [5].

Несмотря на то, что антикоагулянтная терапия является основой лечения больных ТГВ, цель которой – предотвращение повторных тромбозов, тромбоэмболий, смертельных исходов, а также осложнений – посттромботического синдрома (ПТФС) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), частота применения оптимальных режимов антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике по-прежнему остается низкой [6,7].

В соответствии с современными рекомендациями по лечению ВТЭО [8–10] антикоагулянтная терапия должна быть начата до верификации диагноза при подозрении на него. Фармакотерапия осуществляется в несколько этапов: назначение инъекционных форм

Сведения об авторе:

Шаталова Ольга Викторовна – к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ

нефракционированного или низкомолекулярного гепарина на протяжении 8-10 дней. Одновременно назначаются антагонисты витамина К (АВК) в дозе, необходимой для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0. Продолжается лечение до 3-6 мес (в зависимости от клинической ситуации) только пероральными антикоагулянтами.

До недавнего времени основным пероральным антикоагулянтом был варфарин. Однако его применение было сопряжено со значительными практическими сложностями, связанными с необходимостью лабораторного мониторинга, подбором дозы, вариабельностью ответа и фармакокинетическими особенностями.

На сегодняшний день получил одобрение МЗ РФ и разрешен к применению на территории РФ новый пероральный ингибитор Ха фактора: апиксабан (Эликвис) [11]. Апиксабан характеризуется быстрым началом действия, предсказуемой фармакокинетикой, что позволяет назначать фиксированную дозу препарата по схеме, и отсутствием необходимости лабораторного мониторинга. Это, в свою очередь, позволит расширить и упростить возможности фармакотерапии ВТЭО.

В настоящее время система здравоохранения Российской Федерации проходит этап системных изменений с целью соответствия современным требованиям и выполнения поставленных перед нею задач. При этом указанные изменения не ограничиваются внедрением инновационных профилактических, лечебно-диагностических и реабилитационных технологий, но, главным образом, затрагивают область управления и принятия решений в системе здравоохранения. Одним из важнейших направлений в управлении системой здравоохранения является разработка правил/алгоритмов включения медицинских технологий в государственные программы здравоохранения.

Очевидно, что выбор метода лечения в реальной клинической практике производится с учетом не только клинических, но и экономических факторов. Это обусловлено созданием новых лекарственных средств и появлением все более дорогостоящих новых медицинских технологий с одной стороны, а с другой – нерациональным расходом ограниченных финансовых ресурсов при применении малоэффективных технологий.

Поиск эффективных механизмов управления в деятельности отечественного здравоохранения выявил целесообразность использования экономических методов управления. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 №871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» регламентирует правила формирования перечня, в ко-

тором содержатся положения о необходимости предоставления данных о фармакоэкономической характеристике препарата.

Поэтому выбор медицинских технологий для лечения ВТЭО в современном здравоохранении необходимо рассматривать по результатам оценки клинической и экономической эффективности. Проведение клинико-экономического анализа способствует оптимальному выбору эффективной фармакотерапии в условиях ограниченного государственного финансирования.

Цель исследования: клинико-экономическая оценка применения апиксабана по сравнению с традиционной терапией низкомолекулярными гепаринами/антагонистом витамина К у больных ВТЭО.

Материал и методы

Экономическая оценка проведена с позиции системы здравоохранения. Все виды клинико-экономического анализа выполнены в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в РФ [12], руководствуясь методологическими основами проведения фармакоэкономических исследований [13], а также в соответствии с рекомендациям ISPOR по проведению анализа влияния на бюджет [14].

Выполнен анализ затрат, анализ «затраты-эффективность», анализ влияния на бюджет и анализ чувствительности.

Анализ «затраты-эффективность» позволяет соотнести расходы и клиническую эффективность медицинских вмешательств. Показатель «затраты/эффективность» представляет собой отношение стоимости вмешательства к единице медицинской эффективности. Чем меньше величина показателя «затраты/эффективность», тем менее значимых затрат требует достижение эффекта, и тем более целесообразным можно считать применение вмешательства. Данный метод представляет собой важнейшее качественное изменение в управлении системой здравоохранения – переход от цены лечения к цене его результата.

Расчет показателя «затраты/эффективность» производится по формуле:

$$CER = Cost / Ef,$$

где: Cost – затраты на ЛС, руб; Ef – показатель эффективности лечения.

Анализ «влияния на бюджет» (budget impact analysis – BIA) предоставляет информацию организаторам здравоохранения о необходимом для внедрения ЛС объеме финансирования. Этот метод является важным дополнением к анализу «затраты-эффективность» (CEA) и позволяет провести более полную экономическую оценку новой технологии.

При проведении клинико-экономического анализа учитывались только прямые затраты системы здравоохранения:

- Стоимость лекарственной терапии ТЭЛА и ТГВ апиксабаном, низкомолекулярным гепарином (НМГ) – эноксапарин натрия и варфарином;
- Стоимость стационарного лечения ТЭЛА и ТГВ;
- Стоимость обращения пациента за амбулаторной помощью (консультация и лабораторный мониторинг международного нормализованного отношения (МНО));
- Затраты на терапию рецидива ТЭЛА и ТГВ;
- Затраты на лечение нежелательных явлений.

Для сравнительной оценки эффективности и безопасности апиксабана и традиционной терапии ТЭЛА и ТГВ был проведен поиск клинических исследований в базе данных Medline. Исследования проанализированы по следующим критериям: дизайн, число и характеристики включенных пациентов, вероятность систематических ошибок.

В качестве критерия эффективности была использована действенность (efficacy), которая является результатом лечения, полученного в ходе рандомизированного контролируемого клинического исследования (AMPLIFY). Главной конечной точкой эффективности считали частоту рецидива ТГВ и развитие фатальной/нефатальной ТЭЛА. Безопасность оценивалась на основании определения частоты развития массивных кровотечений и клинически значимых небольших кровотечений.

В расчетах учитывалась суточная доза апиксабана, эноксапарина натрия и варфарина, которые применялись в исследовании AMPLIFY [15]. Схемы терапии, которые были рассчитаны при проведении данного клинико-экономического анализа:

I группа пациентов (апиксабан; Эликвис):

- апиксабан: по 1 таблетке 10 мг дважды в/д в течение 7 дней, затем – по 1 таблетке 5 мг дважды в/д;

II группа пациентов (традиционная терапия):

- эноксапарин натрия: подкожно по 1 мг/кг массы тела каждые 12 час до достижения целевого МНО (Ме 6,5 дней);

- варфарин: таблетки вместе с эноксапарином, в дозе, необходимой для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0, и далее – после отмены эноксапарина.

Затраты на лечение оценивали на основании данных фармацевтического портала www.pharmindex.ru, Генерального тарифного соглашения ОМС и Программы государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи [16].

На основании действующих стандартов оказания специализированной медицинской помощи в стационаре при ТЭЛА (приказ Министерства здравоохранения РФ № 873н от 13.02.2013) длительность госпитализации составляет 24 дня. Длительность госпитализации при тромбозе глубоких вен – 16 дней (стандарт оказания специализированной медицинской помощи при остром тромбозе в системе верхней и нижней полых вен,

утвержденный приказом Министерства здравоохранения РФ № 835н от 01.02.2013). Длительность приема препаратов на госпитальном этапе была принята равной рекомендованной в стандартах.

В соответствии с Генеральным тарифным соглашением фонд ОМС (г. Волгоград) возмещает лечебному учреждению 34786,5 руб за один случай ТЭЛА (КСГ 1400060). Тариф ОМС за законченный случай ТГВ составляет 18685,3 руб (КСГ 1400156), тариф «внутричерепное кровоизлияние» – 56056 руб (КСГ 1400076), желудочно-кишечное кровотечение – 11728 руб (КСГ 1300170).

При оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях учитывались лишь затраты на одно обращение к врачу-хирургу (781,1 руб) по тарифам ОМС.

Чтобы проверить устойчивость полученных результатов к изменениям ключевых параметров, выполнен анализ чувствительности.

Результаты

Клиническая эффективность и безопасность апиксабана для лечения и профилактики рецидива ВТЭО была изучена в крупном международном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании AMPLIFY.

Основная цель РКИ – изучение эффективности, безопасности и удобства применения нового орального антикоагулянта апиксабана по сравнению с традиционной терапией.

РКИ AMPLIFY включало 5395 пациентов ВТЭО. В первой группе пациентам назначался апиксабан (n=2691) в режиме по 10 мг 2 р/д в течение 7 дней, далее по 5 мг 2 р/д. Во второй группе (n=2704) назначался низкомолекулярный гепарин (НМГ) – эноксапарин натрия в дозе 1 мг/кг подкожно 2 р/д в течение минимум 5 дней. Медиана длительности назначения эноксапарина натрия в исследовании составила 6,5 дней (5-8 дней) с одновременным началом приема перорального АВК – варфарина до достижения значений МНО в диапазоне 2,0-3,0. После отмены эноксапарина продолжался приём АВК. Длительность терапии – 6 мес.

Анализ эффективности свидетельствует о статистически значимом снижении частоты рецидива ТГВ±фатальная или нефатальная ТЭЛА в случае применения апиксабана (2,3%), по сравнению с эноксапарином и АВК (2,7%), относительный риск (ОР) 0,84 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,60-1,18; p<0,001].

Анализ результатов исследования свидетельствует о статистически значимом снижении риска кровотечений в случае применения апиксабана (0,6%), по сравнению с эноксапарином и АВК (1,8%), ОР 0,31 (95% ДИ 0,17-0,55; p<0,001).

При этом в наибольшей степени снижалась частота самых тяжелых кровотечений – внутричерепных и желудочно-кишечных.

Таблица 1. Результаты РКИ AMPLIFY (n=5395) [по 15]

Параметр	I группа (n = 2691)	II группа (n = 2704)	ОР (95% ДИ)
Эффективность	(n=2609)	(n=2635)	
Рецидив, n (%)	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60–1,18)***
• фатальная ТЭЛА	1 (<0,1)	2 (0,1)	
• фатальная, не исключая ТЭЛА	11 (0,4)	13 (0,5)	
• нефатальная ТЭЛА±ТГВ	27 (1)	23 (0,9)	
ТГВ, n (%)	20 (0,8)	33 (1,3)	
Безопасность	(n=2676)	(n=2689)	
Большие кровотечения, n (%)	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17–0,55)***
Фатальные, n (%)	1 (<0,1)	2 (0,1)	
Нефатальные, n (%)	4 (0,1)	14 (0,5)	
• внутричерепные	3 (0,1)	6 (0,2)	
• внутрибрюшные	1 (<0,1)	3 (0,1)	
• внутригрудные	0	1 (<0,1)	
• внутриглазные	0	2 (0,1)	
• внутрисуставные	0	2 (0,1)	
другие нефатальные, n (%)	10 (0,4)	33 (1,2)	
• желудочно-кишечные	7 (0,3)	18 (0,7)	
• внутримышечные	0	5 (0,2)	
• почечные	1 (<0,1)	1 (<0,1)	
• подкожные гематомы	1 (<0,1)	6 (0,2)	
• урогенитальные	1 (<0,1)	3 (0,1)	

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ОР – относительный риск
I группа – апиксабан; II группа – традиционная терапия (эноксапарин натрия/варфарин)

Таблица 2. Затраты на лекарственную терапию ТГВ и ТЭЛА

Лекарственный препарат	Эноксапарин натрия (Клексан)	Варфарин (Варфарин Никомед)	Апиксабан (Эликвис)
Дозировка	8000 анти Ха МЕ	2,5 мг	5 мг
Кратность назначения	2	2	2
Путь введения	подкожно	перорально	перорально
Упаковка, n таблеток	№10	№100	№60
Стоимость упаковки, руб	4711,55	209,27	3041,18
Длительность назначения, дни	6,5 дней	16 дней	10 мг – 7 дней/ 5 мг – 9 дней
Стоимость одного дня терапии, руб	942,3	4,20	202,74/ 101,4
Затраты на лечение ТГВ (16 дней), руб	6124,95	67,2	2331,67
Затраты на лечение ТЭЛА (24 дня), руб	6124,95	100,8	3142,98

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен

Результаты РКИ применения апиксабана при ВТЭО представлены в табл. 1.

Поскольку в исследовании рассматриваются затраты с позиции системы здравоохранения, была проанализирована стоимость антикоагулянтной терапии в стационаре с учетом длительности госпитализации для ТЭЛА и ТГВ (табл. 2).

Стоимость одного дня стандартной терапии (эноксапарин/варфарин) составляет 946,5 руб, при этом основная доля приходится на парентеральные антикоагулянты. Прямые затраты на приобретение апиксабана не превышают 202,74 руб/сут.

В условиях реальной клинической практики прямые медицинские затраты (на лекарственные препараты) при назначении апиксабана в условиях стационара для лечения ТГВ составляют 2331,67 руб, в то время как затраты при назначении стандартной те-

рапии – 6192,15 руб, что в 2,65 раза превышает расходы системы здравоохранения по сравнению с терапией апиксабаном.

Лечение ТЭЛА для системы здравоохранения при назначении апиксабана обходится в 3142,98 руб, в то время как затраты при назначении традиционной терапии – 6225,75 руб, что в два раза превышает расходы системы здравоохранения по сравнению с терапией апиксабаном (рис. 1).

Средняя стоимость антикоагулянтной терапии апиксабаном ВТЭО составляет 2737,32 руб, терапией эноксапарином натрия/варфарином – 6208,95 руб.

При расчете затрат системы здравоохранения учитывали не только стоимость антикоагулянтной терапии, но и стоимость терапии рецидива ТГВ и ТЭЛА, а также стоимость терапии нежелательных побочных реакций. Наиболее распространенными нежелательными явле-

Таблица 3. Структура суммарных затрат фармакотерапии ВТЭО

Параметр	I группа (n=2691)	II группа (n=2704)
Стоимость лечения ВТЭО, руб	23424,8	23298,9
Затраты на лекарственные средства, руб	2737,32	6208,95
Затраты на лечение массивных кровотечений, руб	149,48	715,61
Итого, руб	26311,6	30223,46

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения. I группа – апиксабан; II группа – традиционная терапия (эноксапарин натрия/варфарин)

ниями при применении антикоагулянтной терапии являются кровотечения. Стоимость одного законченного случая массивного кровотечения принята как среднее значение стоимости законченного случая желудочно-кишечного и внутричерепного кровотечения – 39756 руб. Таким образом, затраты системы ОМС на лечение одного случая кровотечения на фоне применения апиксабана составят 238,53 руб, а при назначении традиционной терапии – 715,61 руб. Структура суммарных затрат, состоящих из стоимости законченного случая, затрат на лекарственную терапию, на коррекцию неблагоприятных побочных реакций (кровотечений) и лечение рецидива на одного больного представлена в табл. 3.

Суммарные затраты в группе апиксабана составили 26311,6 руб, что на 13 % меньше затрат в группе традиционной терапии. При этом доля расходов на лекарственную терапию и на лечение неблагоприятных побочных эффектов (кровотечения) в группе традиционной терапии в 2,3 раза и в 4,8 раз, соответственно, превышает расходы в группе апиксабана.

Процент пациентов, получивших эффективную терапию ТГВ и ТЭЛА в группе апиксабана, составил 79,2 % а в группе традиционной терапии – 64,4 %. Это те пациенты, у которых на протяжении исследования (6 мес) не наблюдалось серьезных событий за время лечения, а именно – смерть от любых причин, развитие клинически значимых кровотечений, рецидива ТГВ и ТЭЛА.

Данные об эффективности и суммарных затратах позволили соотнести расходы и клиническую эффективность данных медицинских вмешательств.

Терапия апиксабаном является наиболее экономически эффективной, поскольку характеризуется меньшими затратами и большей эффективностью.

Таким образом, стоимость эффективного лечения ВТЭО апиксабаном одного пациента для системы здравоохранения составляет 33221,7 руб за 6 мес терапии, в то время как расходы системы здравоохранения при назначении традиционной терапии составили 46930,83 руб. (рис. 2). Следовательно, терапия апиксабаном позволяет расходовать средства в системе ОМС с максимальным клинико-экономическим эффектом.

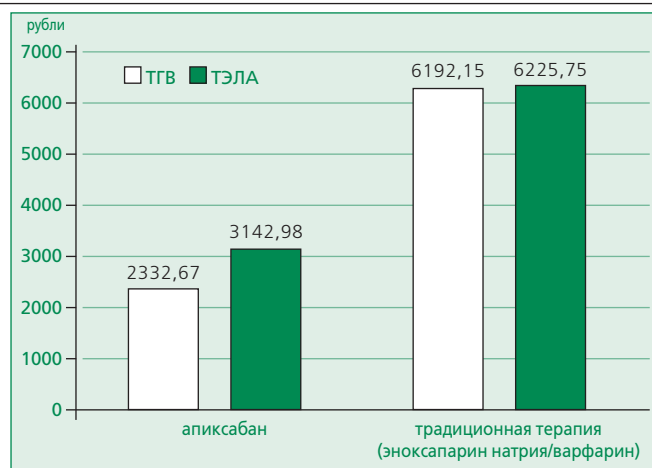


Рисунок 1. Стоимость антикоагулянтной терапии в стационаре

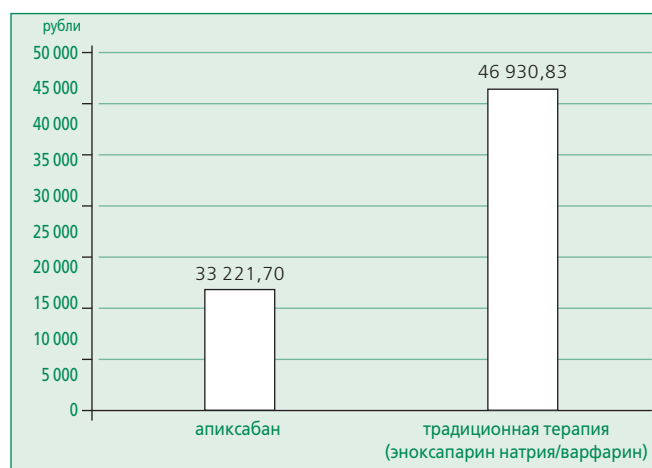


Рисунок 2. Стоимость эффективного лечения ВТЭО апиксабаном одного пациента для системы здравоохранения

Схема терапии ВТЭО апиксабаном является доминирующей, поскольку она более эффективна и менее дорогостоящая. Именно поэтому проведение анализа влияния на бюджет будет дополнять анализ «затраты-эффективность».

Если выполнить анализ на 1000 пациентов, то экономия затрат при лечении апиксабаном составит 3.911.860 руб. На эту сумму можно дополнительно пролечить апиксабаном 148 пациентов.

Несмотря на то, что данное исследование является ограниченным (учитывались данные РКИ с горизонтом 6 мес, не рассматривались затраты на лабораторный мониторинг МНО при назначении варфарина, учитывались только прямые медицинские затраты), фармакоэкономический анализ применения антикоагулянтной терапии ВТЭО в условиях стационара показал, что применение апиксабана является наиболее экономически целесообразно для системы здравоохранения РФ. Рассчитанная экономия на одного больного составляет от 3793,28 руб (учитывая только затраты на антикоагулянтные лекарственные препараты) до 3911,86 руб

(учитывая стоимость законченного случая, затраты на лекарственную терапию, на коррекцию неблагоприятных побочных реакций (кровотечений) и лечение рецидива).

Обсуждение

В условиях российского здравоохранения проведен комплексный клинико-экономический анализ целесообразности применения апиксабана по сравнению с традиционной терапией (НМГ/варфарин) у больных ВТЭО. Данный анализ предполагает взаимосвязанную оценку последствий (результатов) применения и стоимости медицинских вмешательств. Наиболее принципиальным в данном определении является именно взаимосвязанная оценка, т. е. речь идет не просто о сравнении затрат, а об оценке соотношения между затратами и результатами. Это означает, что целью является не поиск наиболее дешевых вмешательств, а расчет затрат, необходимых для достижения желаемой эффективности, и соотнесение этих затрат с возможностями.

В данном исследовании рассчитаны прямые затраты с перспективы системы здравоохранения. При проведении фармакоэкономического исследования было показано, что схема терапии, включающая апиксабан, характеризуется наименьшей стоимостью при наибольшей эффективности.

Поскольку наиболее распространенными нежелательными явлениями при применении антикоагулянтной терапии являются кровотечения, была рассчитана стоимость одного законченного случая массивного кровотечения. Суммарные затраты на лечение неблагоприятных побочных эффектов (кровотечения) в

группе традиционной терапии в 4,8 раз превышают расходы в группе апиксабана.

При анализе влияния на бюджет было показано, что назначение апиксабана позволяет уменьшить затраты системы здравоохранения. На сэкономленные средства (39118,60 руб из расчета на 1000 пациентов), можно дополнительно пролечить апиксабаном 148 пациентов.

Заключение

Несмотря на то, что данное исследование является ограниченным (учитывались данные РКИ с горизонтом 6 мес, не рассматривались затраты на лабораторный мониторинг МНО при назначении варфарина, учитывались только прямые медицинские затраты), фармакоэкономический анализ применения антикоагулянтной терапии ВТЭО в условиях стационара показал, что применение апиксабана является наиболее экономически целесообразно для системы здравоохранения РФ. Рассчитанная экономия на одного больного составляет от 3793,28 руб (учитывая только затраты на антикоагулянты лекарственные препараты) до 3911,86 руб (учитывая стоимость законченного случая, затраты на лекарственную терапию, затраты на коррекцию кровотечений).

При проведении фармакоэкономического анализа было продемонстрировано, что применение апиксабана по сравнению с традиционной терапией у пациентов с ВТЭО позволяет уменьшить расходы системы здравоохранения в 2,65 раза.

Конфликт интересов. Исследование проведено при финансовой поддержке Pfizer. Последнее не оказало влияние на результаты, полученные автором.

Литература

1. Richard H., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):14-18.
2. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. // *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25: 235-42.
3. Bělohávek J, Dytrich V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol* 2013; 18: 129-38.
4. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012;379: 1835-46.
5. Mahan CE, Holdsworth MT, Welch SM, et al. Deep-vein thrombosis: a United States cost model for preventable and costly adverse event. *Thromb Haemost* 2011;106:405-15.
6. Petrov VI, Shatalova OV, Maslakov AS. Monitoring of anticoagulant therapy in patients with deep vein thrombosis. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2014; 13 (4): 54-9. In Russian (Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. Мониторинг антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2014;13(4):54-9).
7. Petrov VI, Maslakov AS, Shatalova OV et al. Analysis of the consumption of drugs in the treatment of deep vein thrombosis of the lower limbs. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta* 2013; 4 (48): 12-5. In Russian (Петров В.И., Маслаков А.С., Шаталова О.В., и др. Анализ потребления лекарственных средств при лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Вестник Волгоградского Государственного Медицинского Университета 2013;4(48):12-5).
8. National guidelines for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya* 2010; 4: 3-37. In Russian (Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболии. Флебология 2010; 4: 3-37).
9. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141: Suppl:e419S-e494S.
10. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35(43):3033-69.
11. Instructions for use of the drug for medical-Application-of Elikvis. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne_trebuets_vnesenia\Net_ND_Izm\464752\IP&idReg=85745&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2. Accessed by 12/18/2015. In Russian (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эликвис. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne_trebuets_vnesenia\Net_ND_Izm\464752\IP&idReg=85745&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2. Проверено 18.12.2015).
12. The system of standardization in the health of the Russian Federation. The industry standard clinico-economic study. General provisions 91500.14.0001-2002. The Ministry of Health of the Russian Federation. Order from 27.05.2002 №163. In Russian (Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинко-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 27.05.2002 №163).
13. Khabriev RU, Kulikov AY, Arinina EE. Methodological bases farmakoeconomic Analysis. Moscow: Medicine; 2011. In Russian (Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: Медицина; 2011).
14. Sullivan S., Mauskopf J., Augustovski F., et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice IT Task Force. *Value in health* 2014; 17(1): 5-14.
15. Agnelli G, Buller H, Cohen A, et al.; AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369:799-808.
16. The collective agreement CHI 2015, Volgograd. Available at: http://www.volgatfoms.ru/anorm_gensogl.html. Accessed by 12/18/2015. In Russian (Генеральное тарифное соглашение ОМС на 2015 год, г. Волгоград. Доступно на: http://www.volgatfoms.ru/anorm_gensogl.html. Проверено 18.12.2015).

Поступила: 07.12.2015

Принята в печать: 10.12.2015

СПАСАЯ СЕРДЦЕ, РИСКУЕМ ПОВРЕДИТЬ ПОЧКИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

В.А. Баталин, О.М. Полякова*, М.В. Баталина

Оренбургский государственный медицинский университет. 460014, Оренбург, ул. Советская, 6

Приведен случай контраст-индуцированного острого повреждения почек при диагностике и лечении острого коронарного синдрома у сложного коморбидного больного с сомнительным прогнозом.

Ключевые слова: контраст-индуцированное острое повреждение почек, факторы риска.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):607-609

There is a risk of kidney damage, while saving the heart (case report)

V.A. Batalin, O.M. Polyakova*, M.V. Batalina

Orenburg State Medical University, Sovetskaya ul. 6, Orenburg, 460014 Russia

The case study of contrast-induced acute kidney damage in patient with acute coronary syndrome and complex comorbidity with poor prognosis is presented.

Keywords: contrast-induced acute kidney damage, risk factors.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(6):607-609

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author). E-mail: tiphus@rambler.ru

Введение

За последнее десятилетие нарастает интерес к кардио-ренальным (рено-кардиальным) взаимоотношениям. Предложена концепция 5 их разновидностей:

- 1) развитие острого повреждения почек при острой сердечной (сосудистой) недостаточности;
- 2) нарушение структуры и функции почек при атеросклеротическом (реже – ином) поражении почечных артерий, хронической сердечной недостаточности (ХСН);
- 3) дисфункция сердечно-сосудистой системы в результате острого повреждения почек;
- 4) изменение структуры и функции сердца и сосудов при хронической болезни почек (ХБП);
- 5) симультанная патология сердечно-сосудистой системы и почек в ответ на инфекционный и/или токсический факторы, обладающие как кардио, так и нефротоксичностью [1-4].

Объективными причинами резкого роста первого варианта кардио-ренального синдрома являются современные стандарты ведения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), предусматривающие максимально быстрое от начала клинической симптоматики выполнение коронарной ангиографии (КАГ) и, при необходимости, эндоваскулярную или (реже) кардиохирургическую коррекцию выявленных гемодинамически значимых стенозов и/или окклюзий коронарных

артерий. При этом риск контраст-индуцированного острого повреждения почек колеблется от 1-6% до 50% и более при наличии факторов риска. Такими факторами являются [5-7]:

- метаболические нарушения [сахарный диабет (СД), гиперурикемия, гиперхолестеринемия];
- ряд заболеваний и синдромов [исходная ХБП, артериальная гипертензия (АГ), церебро-васкулярная патология, гипотония, анемия, гиповолемия, острая сердечная недостаточность, ХСН, цирроз печени, множественная миелома, стенозирующие поражения периферических сосудов];
- лекарственные средства (нестероидные противовоспалительные средства, циклоспорин, такролимус, нефротоксичные антибиотики, противогрибковые препараты, салуретики);
- объем и характер (осмолярность) рентген-контрастного средства, повторное его применение;
- поражение ствола левой коронарной артерии;
- уровень тропонина $\geq 1,73$ нг/мл, лейкоцитоз $\geq 9,35 \times 10^6$ /л;
- возраст пациента, женский пол.

Клинический случай

Приводим наше наблюдение. Пациент А., 41 год, поступил в клинику 22.08.2014 г. через 1,5 часа от начала типичного приступа стенокардии, не купируемого нитроглицерином. При КАГ (рентгеноконтрастное средство йогексол 350 мг/мл - 100 мл) выявлен стеноз огибающей артерии 96% с окклюзией среднего её сегмента. Выполнена реканализация, баллонная ангиопластика и стентирование данной артерии (йогексол 350 мг/мл – 500 мл). В анамнезе у пациента имеет место АГ в течение 15 лет. В 2011 г. при обследовании диагностиро-

Сведения об авторах:

Баталин Вадим Александрович – к.м.н., доцент кафедры терапии Института профессионального образования ОрГМУ

Полякова Ольга Михайловна – к.м.н., ассистент

той же кафедры

Баталина Марина Вадимовна – к.м.н. доцент

той же кафедры

вана гипертоническая форма гломерулонефрита, пациент был «комиссован» из армии. Тогда же выявлен СД 2 типа (получает метформин, строго диету не соблюдает). За последние 3 года было два эпизода артрита плюснефалангового сустава 1-го пальца левой стопы на фоне гиперурикемии. Около двух лет назад диагностирована ИБС (стабильная стенокардия II ФК). Регулярно принимает бета-адреноблокаторы, ситуационно при болях – препараты нитроглицерина, а при повышении АД – амлодипин.

При поступлении в клинику состояние пациента удовлетворительное, избыточного питания (индекс массы тела 33 кг/м²), пульс 76/мин, АД 190/120 на обеих руках. При аускультации определялся акцент II тона над аортой; дыхание везикулярное. При пальпации живот мягкий, безболезненный. В клиническом анализе крови: лейкоциты $11,2 \times 10^9$ /л (полиморфоядерные 7%, сегментоядерные 85%, моноциты 2%, лимфоциты 6%), эритроциты $4,05 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 11,7 г/дл, тромбоциты 302×10^9 /л. В биохимическом анализе крови уровень глюкозы 9,72 ммоль/л, мочевины 13,6 ммоль/л, креатинина 287 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI 23 мл/мин/1,73 м²), мочевой кислоты 511 мкмоль/л, тропонина Т >2,5 нг/мл, Na⁺ – 139 ммоль/л, K⁺ – 2,63 ммоль/л. Липидный спектр: общий холестерин 4,05 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 2,19 ммоль/л, триглицериды – 2,70 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 0,63 ммоль/л. Клинический анализ мочи: относительная плотность – 1002, белок – 0,40%, лейкоциты – 2-4 в поле зрения, эритроциты 5-6 в поле зрения, цилиндры гиалиновые – 0-1 в поле зрения, единичные кристаллы мочевой кислоты. На ЭКГ отмечалась элевация сегмента ST на 3-4 мм в отведениях II, III, avF (исследования до КАГ).

После оперативного вмешательства (22.08.2014) состояние пациента и его динамика соответствовали тяжести выполненной операции. Суточный диурез был сопоставим с количеством выпиваемой жидкости (от 1,5 до 3,0 литров). Уровень гликемии натошак находился в пределах 4,1-6,4 ммоль/л. На 3-й день после вмешательства (24.08.2014) выявлено повышение креатинина плазмы до 647 мкмоль/л (+125% по сравнению с уровнем до КАГ), а на 5-й день (26.08.2014) – до 1034,4 мкмоль/л (+360%, максимально за период наблюдения). Уровень протеинурии в этот период составил от 1,1% до 2,7% при относительной плотности 1004-1015, скудном мочевом осадке и отсутствии роста бактериальной флоры при посеве мочи. На 8-е сут (30.08.2014) отмечено нарастание уровня калиемии до 5,75 ммоль/л.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлено значительное обеднение кровотока в почечной па-

ренхиме. Дуплексное сканирование продемонстрировало крайнее снижение кровотока в почечном артериальном русле и почечных венах.

Связь резкого возрастания уровня креатининемии с использованием контраста свидетельствовала в пользу развития у пациента контрастиндуцированного острого повреждения почек. При этом диагностически значимо нарастание креатинемии более чем на 25% от исходной величины или более чем на 0,5 мг/дл в течение 48 час после выполнения диагностического или лечебного вмешательства, в ходе которого были применены рентген-контрастные агенты при отсутствии других причин, способных обусловить нарастание ухудшения фильтрационной функции почек [6, 7]. Отсутствие олигоанурии и значимой гиперкалиемии позволили провести коррекцию данного синдрома консервативно без заместительной терапии.

При выписке (10.09.2014 – 19-й день после вмешательства) креатинин плазмы составил 489 мкмоль/л, СКФ 12 мл/мин/1,73 м² (СКД-EPI).

Диагноз при выписке: ИБС: Q-позитивный инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка (от 22.08.2014). Реканализация, баллонная ангиопластика и стентирование огибающей артерии (22.08.2014г.). Атеросклероз аорты. АГ III ст.

Фоновые заболевания: подагра, подагрический артрит в анамнезе. Сахарный диабет 2 типа, медикаментозная компенсация. Ожирение 1 степени.

Осложнения: контрастиндуцированное острое повреждение почек на фоне подагрической и диабетической нефропатии. Хроническая болезнь почек V стадии.

К сожалению, после выписки отмечено прогрессирование хронической болезни почек и через 4 мес возникла необходимость проведения гемодиализа. Эпизодов стенокардии и рецидивов острого подагрического артрита не отмечалось.

Представленное наблюдение – один из немногих случаев документированного контрастиндуцированного острого повреждения почек на десятки тысяч выполненных в клинике исследований более чем за 20 лет. До 2013 г. экстренная КАГ при ОКС выполнялась в Оренбурге редко, а при проведении плановых исследований учитывали факторы риска контрастиндуцированного острого повреждения почек, профилактические мероприятия проводили в полном объеме. За 2 года работы в центре выполнено более 1500 экстренных КАГ. По-видимому, немало случаев контрастиндуцированного острого повреждения почек не было диагностировано, т.к. оно протекало по неолигурическому варианту, как и в приведенном случае. Так, Калаева В.В. и соавт. сообщают о 7,2% контрастиндуцированной нефропатии после КАГ у больных ИМ с подъемом сегмента ST [8], а Таскина А.А. и соавт. – о 15% таких ослож-

нений после отсроченных чрескожных коронарных вмешательств [9].

Анализ данного случая показал, что в ведении пациента не выявлено ошибок, кроме недооценки исходного риска контрастиндуцированного острого повреждения почек. Последний у пациента оказался очень высоким: 17 баллов (3 балла – наличие сахарного диабета, 6 баллов – 600 мл контраста, по 4 балла – уровень креатинина плазмы и скорость клубочковой фильтрации) [10]. Возможно, подключение инфузионной терапии сразу после операции, а не на фоне роста креатининемии, и исключение фуросемида (от 40 до 120 мг/сут) могло бы предотвратить развитие острого повреждения почек или способствовать более легкому его течению. Констатация целесообразности применения теofilлина и N-ацетилцистеина при контрастиндуцированном остром повреждении почек требует дальнейших исследований [5-7]. Рекомендуемые антагонисты кальция пациенту были назначены в достаточной дозе (амлодипин 10 мг/сут) в качестве антигипертензивных препаратов.

Заключение

Активное выявление данного синдрома, прежде всего, в группах риска его развития следует включить в стандарты ведения больных ОКС, т.к. перенесенное контрастиндуцированное острое повреждение почек сопровождается возрастанием риска последующих осложнений в 5 раз (!) даже при исходной нормальной креатининемии и СКФ [8]. Наиболее точным прогностическим фактором развития данного осложнения оказалось нарастание концентрации креатинина через 12 час после введения контрастного препарата по сравнению с исходным его уровнем [7]. Наличие и выраженность хронической болезни почек, развитие послеоперационного острого повреждения почек определяют также ближайший и отдаленный кардиоренальный прогнозы у больных после аорто-коронарного шунтирования [11] и иных кардиохирургических вмешательств [12-13].

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

Литература

- Mukhin N.A., Moiseyev V.S., Kobalava Z.D. Cardiorenal interactions: clinical significance and role in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system and kidneys. *Terapevticheskiy Arkhiv* 2004; 6: 39-46. In Russian (Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Терапевтический Архив* 2004; 6:39-46).
- Mukhin N.A. Decreased glomerular filtration rate - population-wide marker of poor prognosis. *Terapevticheskiy Arkhiv* 2007; 6: 5-10. Russian (Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации - общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза *Терапевтический Архив* 2007; 6: 5-10).
- Ronco C, McCullough P, Anker S. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31:703-11.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42:1050-65.
- Gleeson T.G., Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *The American Journal of Roentgenology* 2004;183:1673-89.
- Muchin N.A., ed. *Nephrology: emergency medicine*. Moscow: Exmo; 2010. In Russian (Мухин Н.А., редактор. *Нефрология: неотложные состояния*. М.: Эксмо; 2010).
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Nefrologia i Dializ* 2014; 16 (4 suppl): 85-104. In Russian (Клинические практические рекомендации KDIGO по острому почечному повреждению. *Нефрология и Диализ* 2014; 16 (4) Приложение: 85-104).
- Kalaeva V.V., Karetnikova V.N., Osokina A.V. et al. Risk factors of contrast-induced nephropathy in patients with myocardial infarction. *Clinical Medicine* 2014; 92 (9): 39-45. In Russian (Калаева В.В., Каретникова В.Н., Осокина А.В. и др. Факторы риска контрастиндуцированной нефропатии у больных с инфарктом миокарда. *Клиническая Медицина* 2014; 92 (9): 39-45).
- Taskina A.A., Mayskov V.V., Villevalde S.V., Kobalava Z.D. Contrast-induced acute kidney injury after delayed percutaneous coronary intervention: prognostic, value and outcomes. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2015; 24 (4): 38-42. In Russian (Таскина А.А. Майсков В.В., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Контраст-индуцированное острое повреждение почек после отсроченных чрескожных коронарных вмешательств: распространенность, предикторы развития и исходы. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2015; 24 (4): 38-42).
- Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E., et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (7): 1393-9.
- Iskenderov B.G., Sisina O.N., Mamedov M.N. The risk of acute kidney injury and its prognostic value in patients with various glomerular filtration rates, underwent aortocoronary bypass grafting. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2015; 14 (3): 54-59. In Russian (Искендеров Б.Г., Сисина О.Н., Мамедов М.Н. Риск развития острого повреждения почек и его практическое значение у больных с различной скоростью клубочковой фильтрации, подвергшихся аорто-коронарному шунтированию. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015; 14 (3): 54-59).
- Margolina A.A., Tabakiyan E.A., Gruzdev K.A. et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement. *Cardiol i serdechno-sos chirurgiya* 2014; 7 (5): 88-93. In Russian (Марголина А.А., Табакьян Е.А. Груздев К.А. и соавт. Острое повреждение почек после операций транскатетерного протезирования аортального клапана. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2014; 7 (5): 88-93).
- Belov Yu.V., Katkov A.I., Vinokurov I.A. Risks and opportunities to prevent acute renal failure in patients after cardiac surgery. *Cardiol i serdechno-sos chirurgiya* 2015; 8 (3): 18-23. In Russian (Белов Ю.В., Катков А.Ф., Винокуров И.А. Риски и возможности профилактики развития острой почечной недостаточности у пациентов после операции на сердце. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2015; 8 (3): 18-23).

Поступила: 21.10.2015

Принята в печать: 28.11.2015

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА ПРИ ЛИМФОМАХ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

И.Ю. Гадаев*, В.И. Ершов, О.В. Бочкарникова, И.Я. Соколова,
Д.А. Буданова, Е.С. Котова, А.С. Лишута

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Представлены данные по эпидемиологии поражений сердца при онкогематологических заболеваниях, в частности, при лимфомах, их клиническим проявлениям, современным возможностям диагностики и лечения. В качестве иллюстрации представлен клинический случай успешной полихимиотерапии больного лимфомой с поражением сердца, одним из проявлений которого являлось нарушение ритма и проводимости.

Ключевые слова: лимфома сердца, трепетание предсердий, полихимиотерапия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):610-617

Cardiac involvement in lymphomas. Review of literature and case report of the clinical course of B-large-cell lymphoma

I.Yu. Gadaev*, V.I. Ershov, O.V. Bochkarnikova, I.Ya. Sokolova, D.A. Budanova, E.S. Kotova, A.S. Lishuta

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

Clinical case of successful chemotherapy of patient with cardiac involvement in lymphoma, one of manifestations of which was the heart rhythm and conduction disorder, is presented as illustration.

The data on the epidemiology of cardiac involvement in hematologic diseases, particularly in lymphomas and their clinical manifestations, modern diagnostic and treatment are presented. Clinical case of successful chemotherapy of patient with cardiac involvement in lymphoma, one of manifestations of which was the heart rhythm and conduction disorder, is presented as illustration.

Keywords: cardiac involvement in lymphoma, atrial flutter, chemotherapy.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(6):610-617

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doktor-gai@yandex.ru

Введение

Поражения внутренних органов, и, в частности, сердца при различных лимфопрлиферативных заболеваниях представляются крайне важными в клинической медицине, и описываются как экстранодальные процессы. Если говорить о лимфомных экстранодальных поражениях (вне лимфатических узлов), то сюда следует отнести и поражение легких, органов желудочно-кишечного тракта, печени, почек, центральной нервной системы, а также других органов и тканей.

Вообще, поражение сердца при различных гистогенетически развивающихся опухолях известно давно, в первую очередь наиболее часты доброкачественные

опухоли – миксомы [1]. Поражение сердца при лимфомах встречается намного реже. Подтверждением этому служит работа Hoffmeier A. и соавт. [1]. В период с 1989 по 2012 гг. было проведено ретроспективное исследование на базе Вестфальского университетского госпиталя им. Вильгельма (Мюнстер, Германия). Авторами был описан 181 случай опухолевого поражения сердца (рис. 1).

Эпидемиология поражения сердца при лимфомах

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что кардиальные поражения у умерших пациентов с лимфомами выявляются в 8,7-20% аутопсий. Очевидно, что на эту статистику влияют, как, собственно симптоматология поражения миокарда и имеющиеся методы идентификации экстранодальных поражений, так и эффективность проводимого лечения. В некоторых случаях поражение сердца вообще не диагностируется, даже при успешном химиолучевом лечении лимфопрлиферативных заболеваний [2]. Вместе с тем следует рассматривать как первичные лимфомы сердца (исходная локализация опухоли сердца), так и вторичные (метастатические) очаги при лимфопрлиферативных заболеваниях. Обзоры литературы четко приводят данные о преобладании частоты метастатических поражений сердца при злокачественных опухолях по

Сведения об авторах:

Гадаев Игорь Юрьевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Ершов Владимир Игоревич – д.м.н., профессор той же кафедры, научный руководитель отделения гематологии Клиники госпитальной терапии им. А.А. Остроумова

Бочкарникова Ольга Валентиновна – зав. отделением гематологии Клиники госпитальной терапии им. А.А. Остроумова

Соколова Ирина Яковлевна – врач-гематолог того же отделения

Буданова Дарья Александровна – врач-гематолог того же отделения

Котова Екатерина Сергеевна – студентка 5 курса лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Лишута Алексей Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

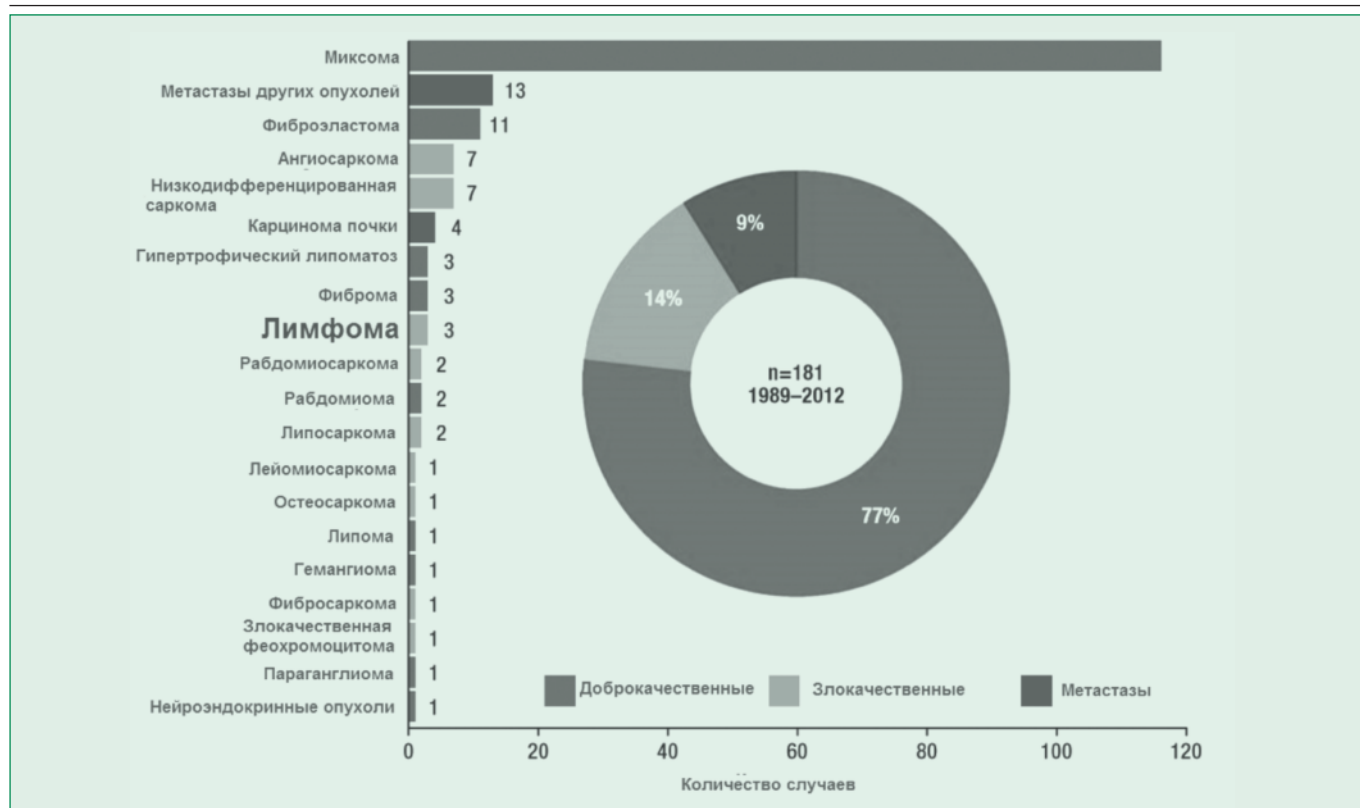


Рисунок 1. Виды опухолевого поражения сердца [по 1]

сравнению с первичными опухолями сердца [1, 3]. Частота первичных лимфом сердца крайне небольшая, и колеблется от 0,25% до 1,3% среди всех первичных опухолей данной локализации, что ставит их в ранг редких заболеваний сердца [3]. Распространенность же метастатических поражений сердца при лимфомах в продвинутых этапах их развития наблюдается в 10-20% аутопсий [2, 4]. Весьма интересен и характер лимфомного поражения сердца с точки зрения патоморфологии: наиболее часто в литературе описаны поражения правых отделов сердца, включая правое предсердие и правый желудочек, с прорастанием лимфомных масс в систему полых вен, а также поражение межпредсердной и/или межжелудочковой перегородки сердца с развитием обструкции выходного тракта из левого желудочка. Также имеются данные о вовлечении в процесс клапанного аппарата сердца, корня аорты и прорастании опухоли в перикард и плевру [5-8]. Микроскопическая картина лимфомных поражений определяется наличием инфильтрации различных отделов сердца (прежде всего миокарда) опухолевыми лимфомными клетками, которые идентифицируют иммуногистохимическими методами [4].

Семиотика поражений сердца при лимфомах

Клиницисту необходимо исходить из того, что семиотика экстранодальных поражений сердца крайне неспецифична (табл. 1) [9-12].

Как видно из табл. 1, наиболее значимые симптомы — это одышка, признаки нарушения ритма сердца, признаки поражения перикарда и синдромокомплекс бивентрикулярной сердечной недостаточности. Сначала это заставляет предполагать достаточно широкий дифференциально-диагностический круг наиболее часто встречающихся заболеваний сердца, но никак не специфического опухолевого поражения. С этим и связана более отсроченная, и, подчас, «случайная» диагностика лимфомного поражения в сердце.

Более того, так называемые, «клинические маски» опухоли сердца напоминают семиотику артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, гипертрофической кардиомиопатии, пороков сердца, идиопатических нарушений ритма и проводимости. Экссудативные признаки в перикарде и плевре, соответственно, заставляют думать о перикардите, плеврите [13-15], прежде всего подозревая специфическую их микобактериальную этиологию. По данным литературы известно, что правожелудочковые поражения при первичной лимфоме сердца проявляются чаще всего симптоматикой хронической сердечной недостаточности и аритмиями [9, 10, 12]. Также в клинике наиболее часто встречается сочетание предсердных аритмий и атриовентрикулярных (АВ) блокад [9]. Описаны случаи манифестации только АВ-блокадой [14]. Однако редко клиническая симптоматика может дебютировать с жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма [16-18].

Таблица 1. Семиотика экстранодальных поражений сердца [по 9-12].

Клинические проявления	Petrich (2011) [9] n=197	Ikeda (2004) [10] n=40	Anghel (2004) [11] n=56	Ceresoli (1997) [12] n=48
Одышка, %	64	50	46	-
Аритмия, %	56 (n=149)	10	18	12
Сердечная недостаточность, %	47 (n=178)	7	28	52
Общие симптомы (лихорадка, озноб, потливость, потеря веса), %	26	-	-	-
Болевой синдром, %	24	-	13	17
Перикардальный выпот, %	58 (n=183)	-	30	-
Новообразования перикарда, %	30 (n=183)	37	-	-
Тампонада, %	20	7	-	12
Периферические отеки, %	9	10	26	-
Синдром верхней полой вены, %	5	2	5	8

Диагностика поражения сердца при лимфомах

В настоящее время существует большое разнообразие методов визуализации, позволяющих идентифицировать опухолевые поражения сердца. Безусловно, в инструментальной диагностике неопластических поражений сердца применимы т.н. скрининговые, хорошо известные методы. Так, кардиомегалию, дилатацию камер сердца, признаки сердечной недостаточности и т.п. можно обнаружить при обзорной рентгенографии органов грудной клетки. Электрокардиография позволяет выявить наличие аритмий и другие неспецифические признаки поражения сердца [19]. Данные методики не обладают высокой специфичностью и диагностической информативностью именно при опухолевых поражениях сердца.

Первым неинвазивным и более чувствительным методом выявления опухолей сердца является эхокардиография [20, 21]. Но трансторакальная ультразвуковая методика проведения исследования ограничивает полную визуализацию сердца [22], поэтому для более детального исследования необходимо проведение чреспищеводной эхокардиографии [23]. По данным статистики в более чем 60% случаев первичные лимфомы сердца выявляются при трансторакальной эхокардиографии, и в 97-100% – при чреспищеводной эхокардиографии [24].

Компьютерная томография, магнитно-резонансная томография позволяют определить размер новообразования, степень инфильтрации [25], точную локализацию опухоли [26] и распространенность метастатического процесса.

Проведение современного метода метаболической визуализации – позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) является неотъемлемой частью диагностики неоплазий, и, в том числе, лимфом. Наиболее часто для диагностики опухолей применим радиофармпрепарат – ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза [27, 28]. При этом чувствительность данного метода в

дифференциальной диагностике доброкачественного и злокачественного процесса составляет около 90% [5]. При помощи ПЭТ можно оценить распространенность опухолевого процесса при первоначальном определении стадии и рестадировании, *in vivo* оценить степень агрессивности лимфомы, выбрать оптимальное место для проведения биопсии, выявить чувствительность или резистентность к проводимому лечению, оценить эффективность лечения, планировать поля облучения при лучевой терапии и определить прогноз заболевания [29-31].

Как известно, достоверная постановка диагноза неоплазий сердца основывается на результатах гистологического исследования. Ранее для этой цели проводили торакотомию с последующей биопсией. В настоящее время предпочтение отдается менее инвазивным методикам: это биопсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии, эндомиокардиальная биопсия, чрескожная внутрисердечная биопсия под контролем рентгена и чреспищеводной эхокардиографии, взятие перикардальной жидкости [12, 33-35].

Возможности терапии при лимфомах сердца

Еще одной важной проблемой при лимфомах сердца является подход к выбору более эффективного терапевтического воздействия на эту группу онкогематологических заболеваний. Сложность заключается в отсутствии на сегодняшнем этапе программного полихимиотерапевтического (ПХТ) лечения при выявлении первичного или вторичного лимфомного поражения сердца, и химиотерапия проводится по общим правилам комбинированного лечения при лимфопролиферативных заболеваниях, что в ряде случаев дает хорошие терапевтические результаты.

Клинический пример

В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение.

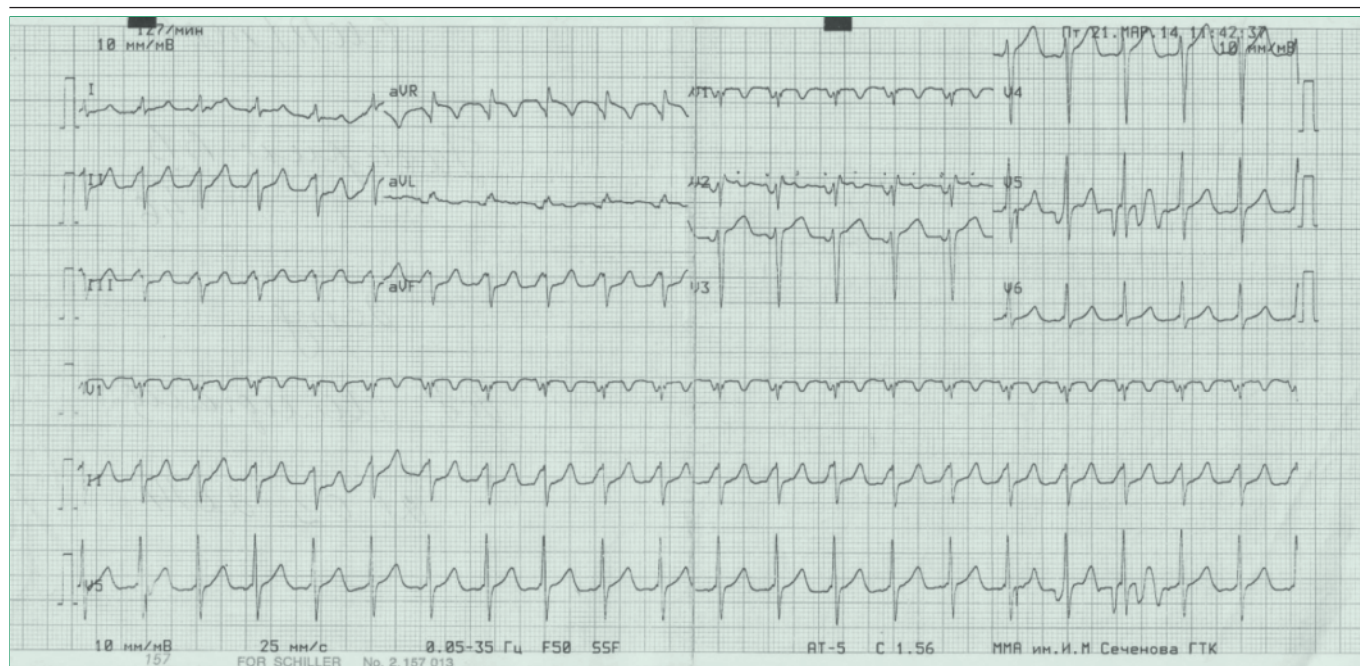


Рисунок 2. Электрокардиограмма пациента при поступлении в стационар (пояснения в тексте)

Пациент Г., 46 лет поступил в Клинику госпитальной терапии им. А.А. Остроумова в марте 2014 г. с гистологически ранее установленным диагнозом «В-крупноклеточная лимфома». Настоящая госпитализация планировалась с целью дообследования (уточнения статуса пациента, стадирования процесса) и последующего проведения первого курса ПХТ. Диагноз больному был поставлен на предыдущем этапе обследования по данным биопсии почки (имелись признаки опухолевого поражения обеих почек).

Субъективно пациент чувствовал себя удовлетворительно, на момент госпитализации беспокоили только общая слабость и ночная потливость. При осмотре: общее состояние относительно удовлетворительное, нормостеническое телосложение, кожные покровы смуглые, умеренно влажные, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Периферических отеков нет. Частота дыхания 17/мин. Над легкими перкуторный звук ясный легочный, при аускультации выслушивалось везикулярное дыхание с жестким оттенком, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС=пульс 137 уд/мин; АД 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпировалась по краю реберной дуги, селезенка – на 5-6 см ниже реберной дуги, определялся дефект ее контура. Стул регулярный, полуоформленный, без патологических примесей. Дизурических явлений не отмечено. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено, сон не нарушен.

При регистрации ЭКГ были зафиксированы трепетание предсердий с частотой сокращений желудочков до 127 уд/мин (правильная форма с проведением 2:1),

блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (НПГ), признаки неполной блокады правой НПГ (рис. 2).

Был поставлен вопрос о восстановлении ритма в условиях отделения интенсивной терапии. В связи с этим была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) для оценки состояния сердца и сосудов. Выявлено новообразование предсердий, исходящее из межпредсердной перегородки (МПП), для уточнения характеристик которого проведена чрезпищеводная ЭхоКГ (табл. 2).

Объемные образования обоих предсердий соединялись между собой широкой «ножкой» через МПП (2,5 см), размер образования в ПП 6,1×2,8 см, в ЛП 5,9×3,3 см. Образование в ПП было почти неподвижно, а в ЛП пролабировало с током крови в полость ЛЖ. Аорта не расширена, клапаны сердца интактны. Сепарация листков перикарда 0,98 см по задней стенке ЛЖ, 0,64 см по задней стенке ПЖ, 0,98 см по ПП. Заключение: объемные образования обоих предсердий, прорастающие МПП. Выпотной перикардит (около 200 мл). Выпотной плеврит с двух сторон (больше справа – сепарация листков плевры до 5,0 см, с наличием сгустков (метастазов?), сепарация листков плевры слева до 1,8 см). Наличие жидкости в брюшной полости. Увеличение ПП, глобальная и локальная сократимость не снижена. Клапанный аппарат без значимых изменений. Трикуспидальная регургитация 1 ст. (рис 3а,б).

По данным КТ органов грудной клетки (рис. 4) в плевральных полостях с обеих сторон визуализировалась жидкость с толщиной слоя справа до 30 мм, слева до 8 мм. Справа по главной междолевой щели в верхних отделах отмечался участок жидкости. В правой плевральной полости выявлена неровность контуров costальной плевры в задних отделах правого легкого. Ба-

Таблица 2. Динамика ЭхоКГ-параметров пациента с лимфомой сердца на фоне ПХТ

Параметр	При поступлении (21.03.2014)	После курса ПХТ (22.04.2014)
КСР ЛП, см	3,7	3,4
Объем ЛП, мл	67	58
Правый желудочек, см	2,95	2,90
Объем ПП, мл	108	83
КДР ЛЖ, см	4,5	4,8
КДО ЛЖ, мл	59	98
КСО ЛЖ, мл	26	45
ФВ ЛЖ, %	56	63
Пиковая скорость волны E, см/с	71	85
Пиковая скорость волны A, см/с	-	42

КСР – конечный систолический размер; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса

зальные отделы правого легкого незначительно компримированы. Структуры средостения и корней легких дифференцированы. Трахея и крупные бронхи свободно проходимы, не деформированы. Лимфатические узлы средостения: бифуркационный размером до 14 мм, парааортальные – размером до 14 мм, паратрахеальные – размером до 8 мм, подмышечные – размером до 11 мм. В артериальную фазу в проекции межпредсердной перегородки, расправляясь в полость правого и левого предсердий, определяется объемное образование с нечеткими неровными контурами, однородной структуры, изоденсно паренхиме в нативную фазу (46 ед Н), слабо накапливающее контрастный препарат – до 65 ед Н в паренхиматозную фазу. Размер образования 86×76×75 мм. В полости перикарда определялась жидкость с толщиной слоя 20 мм. Заключение: образование сердца. Нельзя исключить образования плевры правого легкого (вероятно, вторичного характера). Двусторонний гидроторакс. Гидроперикард.

По данным КТ органов брюшной полости (рис. 5): печень нормальных размеров, однородной структуры,

обычной плотности. В левой доле печени определялись 2 кисты: субкапсулярно размером 20 мм, и в паренхиме размером 8 мм. Внутривеночные желчные протоки не расширены. Окружающая жировая клетчатка не изменена. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Надпочечники без особенностей. Левая почка расположена обычно, с бугристыми контурами. Паренхима почки однородна, обычной плотности. По нижнелатеральному контуру, преимущественно экстраренально, без распространения в синус почки, визуализировалось бугристое образование однородной структуры размером 70×34×50 мм. Правая почка расположена обычно, паренхима однородна, обычной плотности. По латеральному контуру экстраренально определялось образование однородной структуры размером 33×50×11 мм. Селезенка увеличена в размерах до 122×63×69 мм. Селезеночная вена диаметром 10 мм. В нижнем сегменте селезенки определяется многоузловое образование однородной структуры, размером 66×75 мм.

Заключение: спленомегалия. Образование селезенки. Образование обеих почек. Кисты печени.

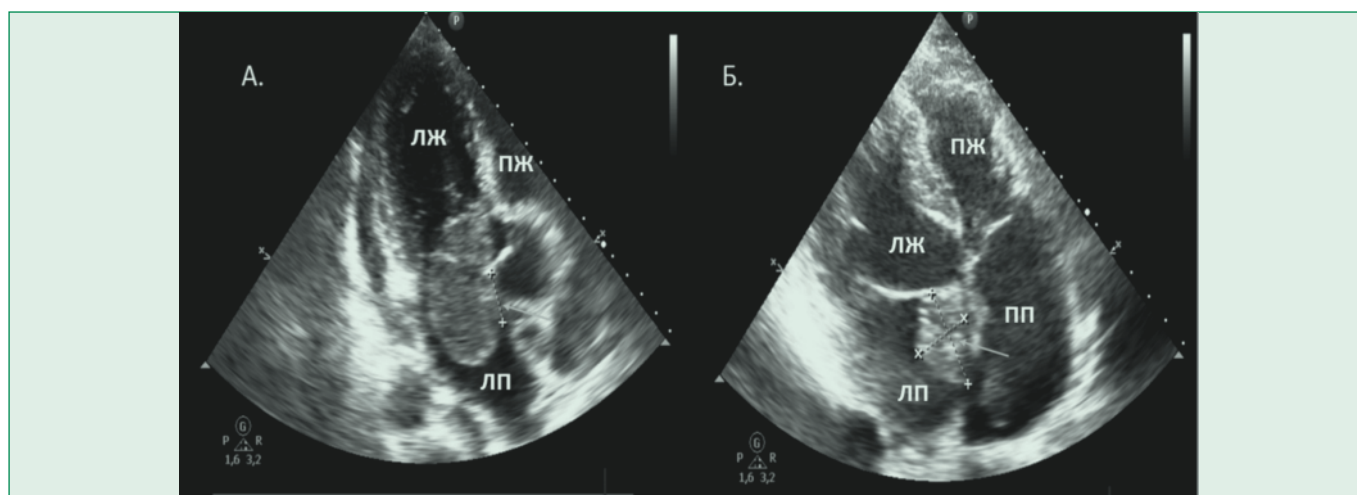


Рисунок 3. Эхокардиограмма пациента

ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие. Стрелками указано новообразование в предсердиях

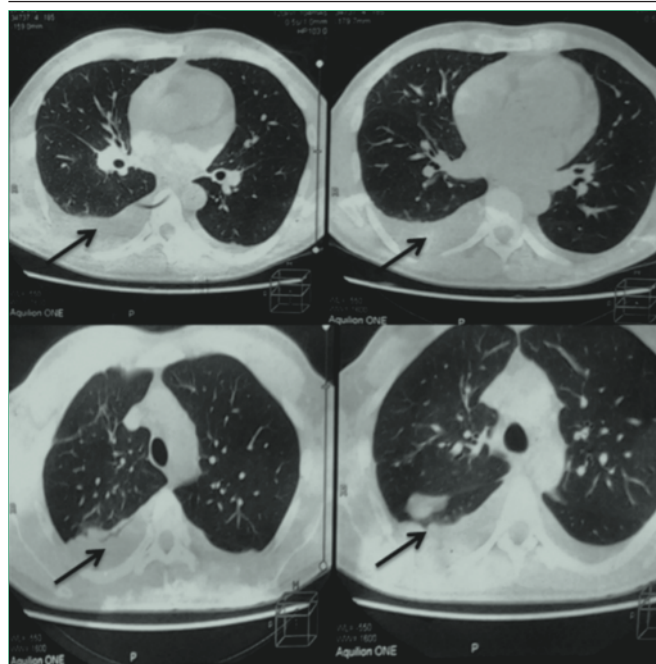


Рисунок 4. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента
Стрелками указана жидкость в плевральной полости

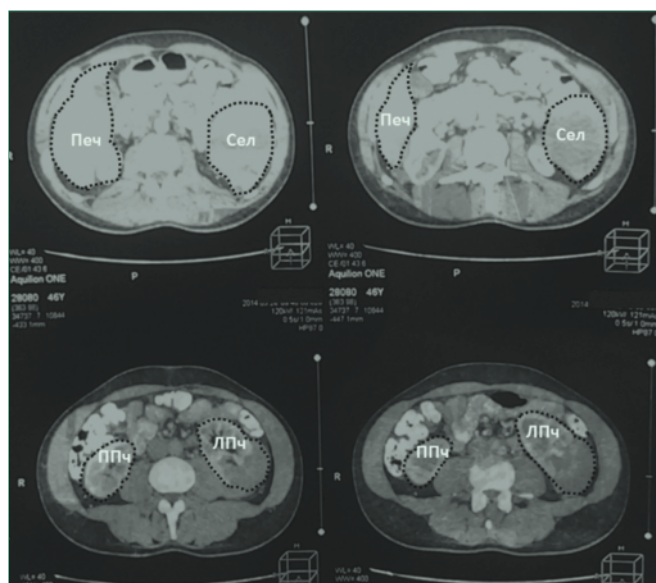


Рисунок 5. Компьютерная томография органов брюшной полости пациента

Печ – печень; Сел – селезенка; ППЧ – правая почка; ЛПЧ – левая почка

Исследование костного мозга. Трепанобиоптат большой по объему, фрагментирован. Костные балки с признаками очаговой резорбции. В костномозговых полостях гиперклеточный (по отношению к возрастной норме) костный мозг. В костномозговых полостях выделяются множественные крупноочагово-интерстициальные лимфоидные инфильтраты из клеток средних размеров с округло-овальными и неправильной формы ядрами, небольшой примесью укрупненных размеров клеток, расположенных меж- и паратрабекулярно. Мегакариоцитный росток распределен неравномерно,

очагово расширен, мегакариоциты небольших размеров с гипобулярными ядрами. Эритроидный росток очагово расширен, эритрокариоциты нормобластического типа. Гранулоцитарный росток в достаточном количестве, представлен элементами различной степени зрелости, преобладают промежуточные формы. Строма полнокровна, с очаговыми кровоизлияниями. Заключение: в костном мозге морфологическая картина поражения при лимфоме со зрелоклеточной морфологией.

Так же было принято решение о повторной консультации готовых препаратов (биопсия из образования правой почки): картина типичных, атипичных мноморфных крупных лимфоидных клеток. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании: Ki-67 более 90%, CD20, PAX-5, LCA – резко положительны. Заключение: картина В-клеточной лимфомы (вариант крупноклеточная).

Таким образом, по данным обследования диагноз был верифицирован: диффузная В-крупноклеточная лимфома IV стадии, с поражением сердца, почек, селезенки, внутриабдоминальных, внутригрудных лимфоузлов, перикарда, плевры, костного мозга. Осложнения: нарушения ритма и проводимости сердца (трепетание предсердий 2:1, неполная блокада ножек пучка Гиса).

За время обследования (6 дней) пациент по-прежнему субъективно чувствовал себя удовлетворительно, велось постоянное наблюдение за уровнем АД и ЧСС, ежедневно и ситуационно проводилась регистрация ЭКГ. Артериальное давление в среднем находилось на уровне 110/70 мм рт. ст., ЧСС 110-120 уд/мин. Пациент получал терапию антикоагулянтами и ситуационно (при пульсе выше 120 уд/мин) неселективными бета-адреноблокаторами, но без значимого эффекта. На 7-й день госпитализации пациенту проведен первый курс ПХТ по программе R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфан, адриамицин, винкристин, преднизолон). Терапию пациент перенес хорошо. На 12-й день терапии в общем анализе крови зафиксирована лейкопения с агранулоцитозом, однако однократное введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) дало положительный эффект. Несмотря на то, что изначально планировалась терапия по программе R-CHOP-14 (интервал между курсами 14 дней), в связи с вышеприведенной ситуацией было принято решение о проведении терапии по программе R-CHOP-21 (интервал между курсами 21 день). Был проведен второй курс ПХТ, на 4-й день курса пациент отметил отсутствие ощущения сердцебиения. На снятой ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС 90 уд/мин (рис. 6).

При контрольном ЭхоКГ (табл. 1) объемные образования обоих предсердий в динамике значительно

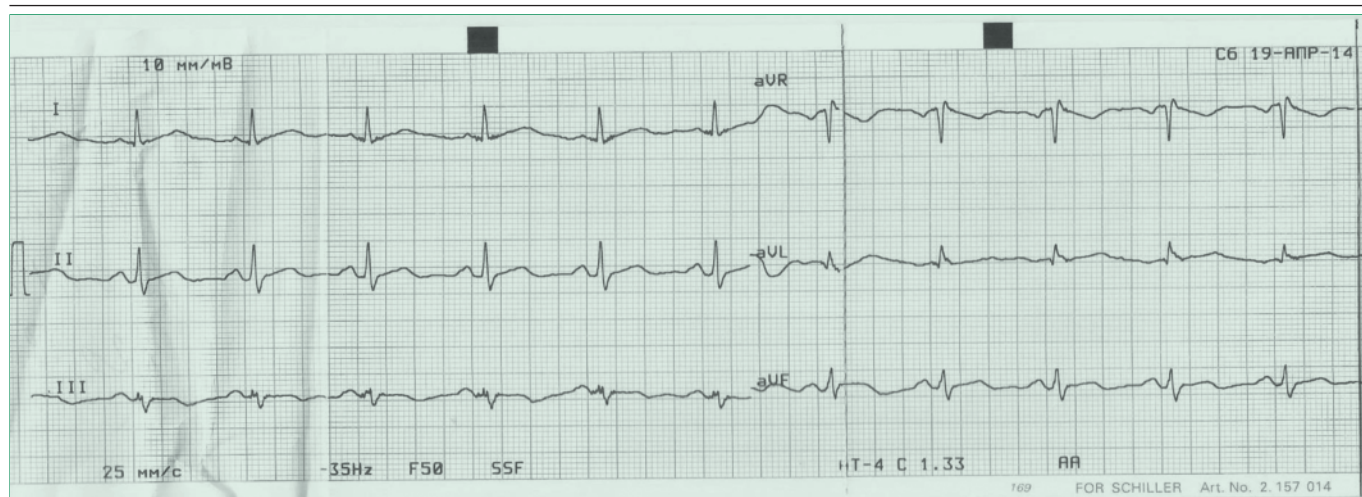


Рисунок 6. Электрокардиограмма пациента после ПХТ (пояснения в тексте)

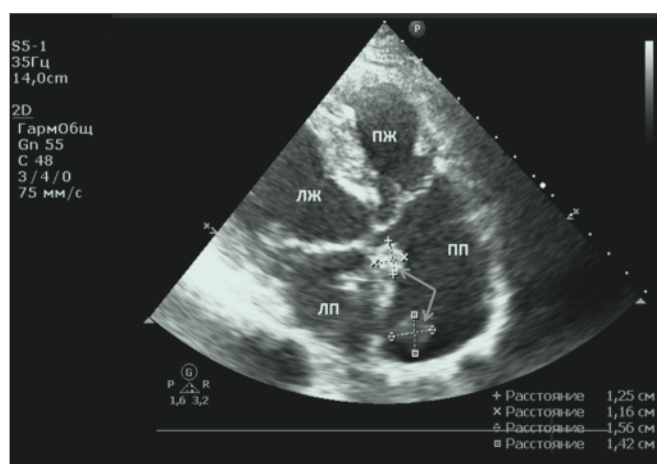


Рисунок 7. Эхокардиограмма пациента после ПХТ
ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек;
ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие.
Стрелками указано новообразование в предсердиях

уменьшились в размерах. Образование в правом предсердии представлено двумя фрагментами. Аорта не расширена, клапаны интактны. Заключение: в динамике значительное уменьшение в размерах объемных образований обоих предсердий, целостность МПП не нарушена. Отмечается уменьшение размеров ЛП и ПП. ПП осталось умеренно увеличенным (рис. 7).

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ): на серии томограмм всего тела (от уровня глазниц до верхней трети бедра) определяется единичный патологический очаг гиперметаболической активности в паренхиме селезенки 38×23 мм с SUVmax=3,6. При настоящем исследовании физиологического накопления препарата в миокарде не определялось, поэтому с высокой вероятностью можно говорить об отсутствии патологического накопления препарата в сердце. Определяются 2 кисты в S2 печени 22×16 мм и 8 мм без признаков патологического гиперметаболизма. Заключение: имеются данные о наличии активной специфической ткани в селезенке. Кисты левой доли печени.

В дальнейшем больному было проведено еще 4 курса ПХТ в режиме R-CHOP с достижением полной ремиссии заболевания.

Особенностями описания нашего случая явилось практически «случайное» выявление метастатического поражения межпредсердной перегородки сердца лимфомой, по данным ЭхоКГ, выполненного с целью оценки состояния сердца при попытке купирования имеющейся тахикардии – трепетания предсердий. Проведение двух курсов ПХТ в режиме R-CHOP доказало полную санацию сердца от опухолевых масс, подтвержденную по ЭхоКГ и ПЭТ, и, что немаловажно с клинической точки зрения – стойкое восстановление синусового ритма сердца.

Говоря о химиотерапии, мы чаще сталкиваемся с ее кардиотоксическим, в том числе, аритмогенным эффектом (например, при применении антрациклинов, циклофосамида, митоксантрона, цисплатина и пр., а также ритуксимаба и других моноклональных антител) [36,37]. Коррекция сердечно-сосудистых осложнений в данных ситуациях обычно проводится путем использования менее агрессивных схем ПХТ, а также препаратов с кардиопротективными и/или антиаритмическими свойствами (пропионил-L-карнитин [38], ингибиторы АПФ [39,40], блокаторы ангиотензиновых рецепторов [41], бета-адреноблокаторы [42,43]). Наш пациент также получал неселективные бета-адреноблокаторы, но собственно антиаритмический эффект ПХТ был обусловлен, скорее, устранением влияния опухолевых масс на миокард и проводящие пути предсердий.

Заключение

Таким образом, наше наблюдение еще раз подтверждает все клинические особенности течения лимфом сердца, описываемые в литературе, и диктует клиницистам более внимательно оценивать имеющиеся минимальные и «неспецифические» жалобы, с применением современных методов визуализации сердца.

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

Литература

- Hoffmeier A, Sindermann JR, Scheld HH, Martens S. Cardiac tumors-diagnosis and surgical treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(12):205-11.
- O'Mahony D, Piekarz RL, Bandettini WP, et al. Cardiac involvement with lymphoma: A review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8(4): 249-52.
- Alvarez J, Vivancos R, de Mora M, et al. Primary cardiac lymphoma: presentation of a case and review of the literature. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 444-7.
- Doronin V.A., Morozova N.V., Gradoboev M.I., et al. Primary cardiac diffuse large cell B-cell lymphoma: Case report and review of literature. *Klinicheskaya Onkologematologiya* 2009; 2(4): 358-61. In Russian (Доронин В.А., Морозова Н.В., Градобоев М.И., и др. Первичная диффузная в-крупноклеточная лимфома сердца. Клиническое наблюдение и обзор литературы. *Клиническая Онкогематология* 2009; 2(4): 358-61).
- Rahbar K., Seifarth H., Schäfers M, et al. Differentiation of malignant and benign cardiac tumors using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2012;53:856-63.
- Berthout J. Carney complex (CNC). *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:21.
- Mariscalco G., Bruno VD., Borsani P., et al. Papillary fibroelastoma: insight to a primary cardiac valve tumor. *L Card Surg* 2010; 25: 198-205.
- Patel J., Melly L., Sheppard M.N. Primary cardiac lymphoma: B- and T-cell cases at a specialist UK centre. *Ann Oncol* 2010;21(5):1041-5.
- Petrich A., Cho SI, Billett H. Primary Cardiac Lymphoma. An Analysis of Presentation, Treatment, and Outcome Patterns. *Cancer* 2011;117:581-9.
- Ikedo H, Nakamura S, Nishimaki H, et al. Primary lymphoma of the heart: case report and literature review. *Pathol Int* 2004; 54: 187-95.
- Anghel G, Zoli V, Petti N, et al. Primary cardiac lymphoma: report of 2 cases occurring in immunocompetent subjects. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 781-8.
- Ceresoli GL, Ferreri AJ, Bucci E, et al. Primary cardiac lymphoma in immunocompetent patients: diagnostic and therapeutic management. *Cancer* 1997; 80: 1497-506.
- Sato H, Takahashi M. Non-Hodgkin's malignant lymphoma of the bone with intracavitary cardiac involvement. *Intern Med* 1993;32(6):502-7.
- Cho SW, Kang YJ, Kim TH, et al. Primary cardiac lymphoma presenting with atrioventricular block. *Korean Circ J* 2010; 40:94-8.
- Kaderli AA, Baran I, Aydin O, et al. Diffuse involvement of the heart and great vessels in primary cardiac lymphoma. *Eur J Echocardiogr* 2010;11(1):74-6.
- Danbauch SS, Okpapi JU, Maisaka MM, Ibrahim A. Ventricular tachycardia in a patient with lymphocytic (non Hodgkin's) lymphoma. *Cent Afr J Med* 1995;41:169-71.
- Miyashita T, Miyazawa I, Kawaguchi T, et al. A case of primary cardiac B cell lymphoma associated with ventricular tachycardia, successfully treated with systemic chemotherapy and radiotherapy: a long-term survival case. *Jpn Circ J* 2000;64:135-8.
- Tanaka Y, Yamabe H, Yamasaki H, et al. A case of reversible ventricular tachycardia and complete atrioventricular block associated with primary cardiac B-cell lymphoma. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 816-9.
- Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, Craver LF. Lymphosarcoma: review of 1269 cases. *Medicine* 1961; 40: 31.
- Kober G, Magedanz A, Mohrs O, et al. Non-invasive diagnosis of a pedunculated left ventricular hemangioma: tumor classification and evaluation of relevant literature. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 227-31.
- Schwab J, Haack G, Sinss D, et al. Diagnosis of left ventricular myxoma with cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Res Cardiol* 2007; 96:189-90.
- Majano-Lainez RA. Cardiac tumors: a current clinical and pathological perspective. *Crit Rev Oncog* 1997;8:293-303.
- Meng Q, Lai H, Lima J, et al. Echocardiographic and pathologic characteristics of primary cardiac tumors: a study of 149 cases. *Int J Cardiol* 2002;84:69-75.
- Faganello G, Belham M, Thaman R, et al. A case of primary cardiac lymphoma: analysis of the role of echocardiography in early diagnosis. *Echocardiography* 2007; 24:889-92.
- Hoffmann U, Globits S, Schima W, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging of cardiac and paracardiac masses. *Am J Cardiol* 2003;92:890-5.
- Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. CT and MR imaging of pericardial disease. *Radiographics* 2003; 23:S167-80.
- Nguyen JD, Carrasquillo JA, Little RF, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the presence of cardiac metastases. *Clin Nucl Med* 2003;28:979-80.
- Romer W, Garbrecht M, Fuchs C, et al. Images in cardiovascular medicine. Metabolic imaging identifies non-Hodgkin's lymphoma infiltrating heart. *Circulation* 1998;97:2577-8.
- Israel O, Keidar Z., Bar-Shalom R. Positron emission tomography in the evaluation of lymphoma. *Semin Nucl Med* 2004; 3: 166-79.
- Collins C.D. PET in lymphoma. *Cancer Imaging* 2006; 6: S63-70.
- Seam P, Juweid M.E., Cheson B.D. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007;110:3507-16.
- Abramowitz Y, Hiller N, Perlman G, et al. The diagnosis of primary cardiac lymphoma by right heart catheterization and biopsy using fluoroscopic and transthoracic echocardiographic guidance. *Int J Cardiol* 2007;118:e39-40.
- Chim CS, Chan AC, Kwong YL, et al. Primary cardiac lymphoma. *Am J Hematol* 1997;54:79-83.
- Kang SM, Rim SJ, Chang HJ, et al. Primary cardiac lymphoma diagnosed by transvenous biopsy under transesophageal echocardiographic guidance and treated with systemic chemotherapy. *Echocardiography* 2003;20:101-3.
- Jurkovich D, de Marchena E, Bilsker M, et al. Primary cardiac lymphoma diagnosed by percutaneous intracardiac biopsy with combined fluoroscopic and transesophageal echocardiographic imaging. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;50:226-33.
- Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109(25):3122-31.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii155-66.
- Sayed-Ahmed MM, Shouman SA, Rezk BM, Propionyl-L-carnitine as potential protective agent against adriamycin-induced impairment of fatty acid beta-oxidation in isolated heart mitochondria. *Pharmacol Res* 2000;41(2):143-50.
- Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* 2004;22(5):820-8.
- Ganz WI1, Sridhar KS, Ganz SS, Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology* 1996;53(6):461-70.
- Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005;104(11):2492-8.
- Bosch X, Esteve J, Sitges M, et al. Prevention of chemotherapy-induced left ventricular dysfunction with enalapril and carvedilol: rationale and design of the OVERCOME trial. *J Card Fail* 2011;17(8): 643-8.
- Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(11):2258-62.

Поступила: 02.11.2015
Принята в печать: 09.11.2015

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ К ПОСЕЩЕНИЮ АМБУЛАТОРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ И ПРОГРАММ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ ПО ДАННЫМ ОПУБЛИКОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ю.В. Семенова*, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич

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

Целью данного обзора было изучение проблемы низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений на основании анализа данных литературы. Источниками данных явились статьи и абстракты на тему низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений и программ кардиореабилитации, вошедшие в единую базу данных сайтов PubMed и Cyberlenica за 1966-2015 гг. Рассматривались публикации на тему распространенности низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений, вызывающих ее причин, ее влияния на исходы заболеваний и поиска возможных способов ее коррекции. Проблема низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений и курсов кардиореабилитации является актуальной в разных странах и зависит от множества факторов. Наиболее изучена эта проблема в контексте причин, ее вызывающих. Основную роль играют факторы, связанные с самим пациентом, но и влияние факторов, связанных с медицинским учреждением и врачом, также вносят существенный вклад. Предложены разные способы повышения приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений. Причины низкой приверженности, на которые может воздействовать либо сам пациент, либо врач в ходе общения с пациентом: забывчивость, недостаточная информированность и мотивация. Небольшое количество работ проведено на тему изучения влияния низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений на их приверженность к медикаментозной терапии и исходы заболеваний.

Низкая приверженность больных к посещению лечебных учреждений – проблема распространенная и актуальная во всем мире. Она может оказывать влияние на приверженность к медикаментозной терапии, что особенно значимо в отношении длительной регулярной первичной и вторичной медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение вопроса низкой приверженности пациентов к посещению лечебных учреждений является актуальной научной и практической проблемой.

Ключевые слова: низкая приверженность к посещению лечебных учреждений, пропуски посещений, врачи общей практики, поликлиники, кардиореабилитация. **Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):618-625**

Analysis of the problem of low adherence of patients to attendance at outpatient clinics and cardiorehabilitation programs according to the data from published studies

Yu. V. Semenova*, N.P. Kutishenko, S.Yu. Martsevich

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

The aim of this review was to study a problem of outpatient non-attendance by the analysis of relevant literature data.

Pubmed and Cyberlenica articles and abstracts, published in 1966-2015, concerning the problem of non-attendance at outpatient clinics and cardiac rehabilitation programs, were used as data sources. The search included articles that reviewed the prevalence of outpatient non-attendance, reasons for it, its effect on disease outcomes and search for possible ways of its correction. The problem of patients' non-attendance at outpatient clinics and cardiac rehabilitation programs is urgent in many countries and depends on various factors. This problem is best studied from a perspective of its causes. Factors related to the patient himself play the major role, although the influence of factors related to hospital and doctor's characteristics also significantly contribute to the problem. Various methods to improve attendance were suggested. Causes that can be effected by the patient himself or by the doctor at visits: forgetfulness, lack of awareness and motivation. There are few studies that evaluate the effect of non-attendance on medication adherence and outcomes of diseases.

Non-attendance at healthcare clinics is a common and urgent issue all over the world. It can affect medication adherence, which is crucial for a long-term regular primary and secondary preventive therapy of cardiovascular diseases. Study of non-attendance at healthcare clinics is an important scientific and clinical problem.

Keywords: non-attendance at healthcare clinics, missed appointments, general practitioner, outpatient clinics, cardiac rehabilitation.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(6):618-625

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

Введение

В последнее время в качестве одного из важнейших компонентов эффективности получаемого больными лечения рассматривается фактор приверженности больных к назначениям врача. На приверженность пациентов к лечению влияют несколько разных факторов, среди которых нельзя не упомянуть регулярность

посещения пациентами врачей лечебно-профилактических учреждений.

Проблема низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений является актуальной уже долгое время. Еще в 1960-х гг. S. Carne, H.N. Levitt, A.E. Mallett, J.S.K. Stevenson в своих работах анализировали частоту и причины пропусков пациентами заранее назначенных визитов к врачу [1,2]. Само понятие non-attendance, под которым подразумевается низкая приверженность пациентов к посещению врачей лечебных учреждений по самым разным причинам, впервые стало использоваться в литературе в конце 1970-х [3].

Несмотря на очевидную значимость проблемы низкой приверженности пациентов к посещению амбула-

Сведения об авторах:

Семенова Юлия Викторовна – аспирант ГНИЦПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., зав. лабораторией фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

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

торных учреждений, ее до последнего времени редко подвергали объективной оценке.

Целью данного обзора было изучение проблемы низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений на основании анализа литературных данных.

Были проанализированы статьи и абстракты на тему низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений и программ кардиореабилитации, вошедшие в единую базу данных сайтов PubMed и Cyberlenica за 1966-2015 гг. В анализ включались публикации на тему распространенности низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений, вызывающих ее причин, ее влияния на исходы заболеваний и поиска возможных способов ее коррекции.

Критерии выбора

Рассматривались публикации, затрагивающие тему низкой приверженности пациентов к посещению специалистов амбулаторного звена (поликлиники, частные и семейные клиники), а также курсов кардиореабилитации после выписки из стационара. Ключевыми словами для поиска были выбраны: «низкая приверженность к посещению лечебных учреждений», «пропуски посещений», «врачи общей практики», «поликлиники», «кардиореабилитация».

Анализ посещаемости амбулаторных учреждений

В исследованиях, описанных в рассмотренных публикациях, приверженность к посещению амбулаторных учреждений оценивалась путем подсчета количества состоявшихся посещений из заранее назначенных визитов к врачам амбулаторных учреждений. Для этого либо анализировались базы данных амбулаторных учреждений, либо в рамках исследования пациентам высылали приглашения на прием, в дальнейшем подсчитывая количество состоявшихся визитов. Проблема низкой приверженности к посещению амбулаторных учреждений случайного потока больных ввиду нежелания, отсутствия жалоб или по иным причинам, в исследованиях освещена не была.

Важно отметить, что экономическая составляющая играет немаловажную роль в оценке проблемы посещаемости амбулаторных учреждений. Системы здравоохранения разных стран предлагают своим гражданам разные виды медицинской помощи. Не во всех странах предлагается оказание медицинской помощи за счет средств государственного бюджета. Результаты сравнения частоты посещений врачей платных частных клиник и бесплатных поликлиник отличаются. Неожиданной была более низкая приверженность к посещению амбулаторных учреждений среди пациентов, по-

стоянно наблюдавшихся в поликлиниках, по сравнению с пациентами, наблюдавшимися у врачей семейных клиник. Например, по данным Sharp D.J., пропущенные визиты к врачам поликлиник в Великобритании составляют от 5% до 34% среди разных регионов, в среднем – 12%. Пропуски визитов к врачам общей практики анализировались реже, но предоставлены данные о 3-6,5% [4]. Похожие результаты демонстрируют Oppenheim G.L. и соавт.: в поликлиниках пропуски заранее назначенных приемов к врачу составляют 19-28%, а в платных семейных клиниках – 5-11% [5].

В данном анализе посещаемость амбулаторных учреждений преимущественно оценивалась на примере работы частных и семейных клиник, получивших широкое распространение на Западе. В рассмотренных публикациях сравнения проводились по разным параметрам: пол и возраст пациентов, их социально-экономический статус и платежеспособность, время ожидания приема, специальность врача, отзывы о враче, стаж и квалификация специалиста и др.

Распространенность низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений

Проводились исследования для оценки распространенности пропусков заранее назначенных лечебных приемов в амбулаторных учреждениях.

В ходе исследований пациентов приглашали на прием, в дальнейшем оценивая количество пропущенных визитов. По результатам данных, полученных на 2002 г., процент пропущенных визитов к врачам амбулаторных учреждений в США варьировал от 5 до 55%, в Саудовской Аравии и Израиле данные более точные – 29,5 и 36%, соответственно, а в Великобритании – 2,9-11,7% [6].

По результатам когортного исследования, проведенного Hamilton W. и соавт., из 1972 пациентов, которым было выслано приглашение на визит к врачу общей практики, 106 пациентов (5,4%) не явились на прием [7].

Более значимый процент неявок на прием к врачам амбулаторных учреждений был продемонстрирован в исследовании, проведенном Giunta D. в итальянском госпитале Буэнос-Айреса, где из 113716 приемов, назначенных путем высылки приглашений, было пропущено 25687 (22,7%) визитов [8]. Похожие данные были предоставлены в другом исследовании, где из 1181 пациентов 213 человек (18%) не явились на назначенный прием к врачу по разным причинам [9].

Факторы, влияющие на низкую приверженность пациентов к посещению амбулаторных учреждений

Hamilton W. и соавт. подразделили причины низкой приверженности пациентов к посещению амбулатор-

ных учреждений на факторы, связанные с пациентом, с медицинским учреждением и со специалистом [7].

Большинство исследований, анализирующих посещаемость пациентами амбулаторных учреждений, задавались целью именно выявить причины низкой приверженности пациентов к посещению врачей.

Факторы, связанные с пациентом

Считается, что факторы, связанные с пациентом, оказывают наиболее значимое влияние на частоту посещений амбулаторных учреждений [10].

Самыми распространенными факторами со стороны пациента, отрицательно влияющими на приверженность к посещению врачей амбулаторных учреждений, стали: молодой возраст пациентов (17-40 лет) [4,6-9,11-20] и низкий социально-экономический статус (в частности, проживание в районах с низким уровнем социально-экономического развития) [4-7,11-13,17]. Прослеживалась четкая связь финансового состояния пациента с регулярностью посещения лечебного учреждения: пациенты без страховки, сами оплачивавшие свое лечение, систематически пропускали приемы врачей [6,13,15,21].

Также важную роль сыграли трудности, связанные с пропуском работы ради посещения врача [4,7], транспортные проблемы (особенно среди женщин) [7,22,23], расстояние от дома до клиники [13]. Пациенты, не посещавшие амбулаторные учреждения, чаще всего не имели машину, являлись безработными или занимали низкооплачиваемую должность [4].

Семейный статус и семейные проблемы тоже оказывали влияние на снижение посещаемости амбулаторных учреждений [5,17,20,21,24]. Трудности с выбором времени для визита к врачу стали проблемой для молодых родителей из-за сложностей организации присмотра за ребенком [4].

В ряде исследований было показано, что пол может рассматриваться в качестве фактора, влияющего на приверженность к посещению амбулаторных учреждений [4,7,12,16,19], в то время как в других исследованиях гендерного различия между пациентами, посещающими и пропускающими прием врача, не отмечалось [5,8,18,20]. По данным некоторых исследований расовые различия сказывались на посещаемости [9,13,21] и выражались в том, что азиаты и европейцы более привержены к посещению [13]. А Gruzd D.C. и соавт. отметил, что языковой барьер служил более весомой причиной низкой приверженности к посещению амбулаторных учреждений, чем раса сама по себе [21].

Среди пациентов с хроническими заболеваниями отмечалась более высокая приверженность к посещению амбулаторных учреждений [6,14,21,25]. По данным Hermoni D. и соавт. 76% состоявшихся визитов были на-

несены пациентами с хроническими заболеваниями, нуждающимися в контрольном визите к врачу. Особенно высока посещаемость среди детей с хроническими заболеваниями (92%). Напротив, посещаемость пожилых пациентов с острыми проблемами составила всего 16%. Большинство пожилых больных, пропустивших прием, высказалось, что им тяжело добраться до врача по причине тяжести состояния [25]. Также хорошей посещаемостью отличались те, кто считал свое состояние требующим неотложной помощи. Проводилось сравнение между пациентами, прибегнувшими к экстренному обращению в лечебное учреждение и пациентами, записывающимися на прием за 10 дней. Среди экстренных пациентов чаще встречались одинокие женщины, чаще с детьми, разведенные люди и пациенты с социальными проблемами [6]. Также пациенты, пропускавшие посещения, считали свои проблемы не столь urgentными и серьезными, в отличие от тех, кто не пропускал [6,26].

Анализ посещаемости пациентами врачей поликлиник и врачей общей практики, проведенный Sharp D.J. и соавт., не связал пропуски визитов к врачу с тяжестью состояния пациентов, за исключением случаев психологических проблем или психических заболеваний [4,6,9], когда низкая приверженность к посещению амбулаторных учреждений могла быть маркером тяжести заболевания [27].

В ряде исследований в качестве вероятного предиктора низкой приверженности к посещению амбулаторных учреждений были названы частые пропуски назначенных приемов врачей в анамнезе [6,8,9,11,17,24], что, однако, не подтвердилось в других исследованиях [6,18].

Также в качестве причин пропусков назначенных приемов пациенты называли: забывчивость, нечеткое указание даты и времени визита сотрудниками амбулаторного учреждения во время записи, регресс симптомов или, наоборот, называли себя «слишком больными» для выхода из дома для посещения врача [22-24,26,28].

Факторы, связанные с медицинскими учреждениями

Самым распространенным фактором, связанным с медицинскими учреждениями, стало большое время ожидания приема [4-8,13,14,16,18,26,29]. Например, в исследовании Beckler C.B. 19% всех пропущенных визитов к врачу пришлось на приемы, назначенные за 1-2 нед до назначенного дня [18]. Было отмечено, что процент непосещений больше связан с длительностью времени ожидания, чем со специальностью доктора [7]. В этом случае у пациентов могут поменяться планы или они могут просто забыть о визите.

Часто пациенты пропускали повторные визиты врача, получив достаточный, по их мнению, объем ин-

формации за время первого визита [6,8,18], а также приемы, назначенные не лечащим врачом, а другими сотрудниками (медсестры, практиканты) [6,15].

Худшей посещаемостью характеризовались приемы, назначенные на праздничные мес (июнь, июль, декабрь) [8,25], которые также совпадают со временем максимальных/минимальных температур воздуха за год. В течение недели посещаемость наиболее высокая по понедельникам, и снижается к концу нед [6,18,22]. Наименее удобными для посещения показали себя приемы, назначенные на середину дня [22].

Факторы, связанные с врачом

Главным фактором, связанным с врачом, влияющим на низкую посещаемость амбулаторных учреждений, стала высокая обращаемость к специалисту, характеризующаяся большим количеством назначенных приемов в сутки [7]. Вероятнее всего, пациенты этих врачей пропускают свои посещения, считая свое обращение ненужным, не желая отстаивать очередь или по причине улучшения самочувствия. Не отмечалось значимых различий среди врачей различных специальностей.

Gruzd D.C. и соавт. в качестве фактора, влияющего на низкую приверженность к посещению амбулаторных учреждений, также отметили нежелание женщин соблюдать у врачей-мужчин и наоборот [21].

Способы повышения приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений

В 2001 г. на базе диабетической клиники в Прескотте (графство Мерсисайд) Hardy K.J. и соавт. было выполнено проспективное нерандомизированное контролируемое исследование, в котором была предложена новая развернутая система оповещения пациентов перед посещением клиники. За 3-4 мес до дня посещения пациентам высылались приглашения на плановое посещение врача клиники, за 2 нед больные получали развернутые письма с подробной информацией о клинике, специалисте, планах обследования и дальнейшего наблюдения в клинике, а за нед до посещения пациенты получали напоминание по телефону. Из 325 больных 147 (45%) получили письмо и звонок, а 178 (55%) – только письмо. По результатам исследования на прием не явилось 4,6% пациентов, проинформированных посредством информационного письма или звонка (из неявившихся больных 1,4% получили как письмо, так и звонок, а 7,3% – что-то одно), в сравнении с 15% больных, не получивших оповещение. Таким образом, количество пропущенных визитов к врачу было снижено с 15-19% до 7% за счет полного предоставления информации пациентам [30].

В свою очередь, Wilkinson и соавт. доказали, что напоминание пациентам о необходимости заблаговре-

менно отменять назначенный прием к врачу при невозможности явки повышало процент посещений амбулаторных учреждений [6]. Самыми удобными для посещения и наименее затратными были названы напоминания посредством телефонного звонка и электронных писем [5].

Среди других эффективных методов повышения приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений рассмотрены такие способы, как повышение эффективности общения врача с пациентом, мотивации к регулярной посещаемости, совершенствование систем записи на прием [17]. По данным Lloyd M. и соавт., пациенты, которые не могли доверительно обсудить свои проблемы с врачом, чаще пропускали приемы [31].

Влияние низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений на приверженность к медикаментозной терапии

Влияние низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений на приверженность к медикаментозной терапии было рассмотрено в проспективном когортном исследовании, проанализировавшем приверженность к медикаментозной терапии пациентов после выписки из стационара, проведенном в многопрофильной больнице Бейлинсон (в составе Медицинского центра им. И. Рабина, Израиль) [32]. Сниженная приверженность отмечалась среди пациентов, которым было прописано 7 и более препаратов в день, и была связана с низкой приверженностью больных к посещению врачей общей практики после выписки из стационара. Анализ также показал, что основными факторами, влияющими на изменения режима терапии, стали наблюдения у врачей общей практики и наличие хронических заболеваний. Таким образом, частая смена терапии, проводимая врачами общей практики, снижает приверженность пациентов к соблюдению рекомендаций по их приему, особенно среди больных с хроническими заболеваниями, потому что, как известно, быстрый подбор эффективной терапии положительно влияет на медикаментозную приверженность. Меньшее число смен препаратов оказывает позитивный психологический эффект на больного и способствует его комплаентности [33,34].

Анализ приверженности пациентов к посещению программ кардиореабилитации

Широкую распространенность на Западе получили курсы кардиореабилитации для прохождения пациентов после выписки из стационара, где им проводилось медикаментозное или оперативное [чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)]/аорто-коронарное шун-

тирование (АКШ)] лечение. Курс кардиореабилитации состоит из 3 этапов оказания помощи: консультации специалистов, образовательные программы, и непосредственно комплексы занятий лечебной физкультурой (ЛФК). На практике процент пациентов, посещающих и не прерывающих курс кардиореабилитации, невысок. Посещение курсов кардиореабилитаций рекомендуется пациентам, выписанным из стационара, где им проводилось медикаментозное или оперативное лечение. Посещаемость курсов кардиореабилитаций оценивалась по количеству полученных откликов.

Результаты исследования European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey (2010 г.)

European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey проанализировало вопросы, касающиеся программ кардиореабилитации в европейских странах [35]. Были получены данные из 28 стран, из которых 61% имели национальные ассоциации кардиореабилитации, 57% – национальные руководства по кардиореабилитации. Первый этап программы кардиореабилитации (госпитальный) был распространен в большинстве стран (86%), но с разным уровнем доступности. Только 29% стран предлагали доступные услуги более 80% пациентов. Второй этап программы также был широко распространен, но 15 стран предлагали доступные услуги менее 30% больных. В 46% стран программа кардиореабилитации поддерживается национальным законодательством. В 75% стран программа спонсируется государством. Третий этап программы оказался наименее финансово поддерживаемым, однако также является доступным в большинстве стран. 11 стран не могут предоставить условия всем участникам программ. 13 стран сообщили, что все расходы покрываются самими пациентами.

Распространенность посещения курсов кардиореабилитации

В исследовании, проведенном в 1996-1997 гг., из 1245 пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), ЧКВ/АКШ курс посетило только 28,4% [36].

Современные исследования, анализирующие частоту посещений курсов кардиореабилитации, не отмечают изменений к лучшему. По данным Worcester и соавт. из 573 пациентов после ИМ или планового ЧКВ/АКШ 272 человека (47,5%) не посетили курс кардиореабилитации после выписки из стационара [37].

В исследовании, сравнивающем посещаемость курсов кардиореабилитации среди пациентов из регионов с высоким и низким уровнем социально-экономического развития, результаты были еще ниже: только 4,2% пациентов с ИБС прошли весь курс без прерывания программы [38].

В другом исследовании из 416 больных 151 человек (36,2%) посетило курс, причем из них только 111 пациентов (73,4%) продержалось в программе более 6 нед [39].

Факторы, влияющие на низкую приверженность пациентов к посещению курсов кардиореабилитации

В анализе посещений программ кардиореабилитации после выписки из стационара среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в т.ч. после острого коронарного синдрома (ОКС), получавших в стационаре медикаментозное или хирургическое (ЧКВ/АКШ) лечение, зависимости посещаемости от пола пациента не отмечалось [36,39,40]. Индекс массы тела (ИМТ), характер поражения коронарных артерий, тяжесть заболевания до госпитализации, осложнения после выписки из стационара также не показали существенного влияния [25,36].

Возраст старше 70 лет как для мужчин, так и для женщин в некоторых исследованиях показал себя фактором риска низкой приверженности пациентов к посещению курсов кардиореабилитации [36,37], в других – не оказал на результат существенного влияния [39].

По данным опроса пациентов через год после выписки из стационара, где они были пролечены по поводу ОКС консервативно или путем ЧКВ/АКШ, семейный статус также повлиял на результаты: пациенты, живущие одни, продемонстрировали низкую приверженность к прохождению кардиореабилитационных программ [40,41].

Значимыми предикторами низкой приверженности пациентов к прохождению курсов кардиореабилитации стали: перенесенное ЧКВ [37], хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма, а также неврологические и когнитивные нарушения в анамнезе [36], психологические проблемы и депрессии [42], транспортные проблемы [37,41], большое расстояние от дома до клиники [40], неудобное расписание занятий курсов [41]. Было отмечено, что пациенты, не посещавшие курсы кардиореабилитации, имели низкий социально-экономический статус и были, как правило, менее образованы [41]. Также причиной непосещения могли послужить ненастойчивые рекомендации врача и, как следствие, непонимание необходимости посещения курсов со стороны пациента и недостаточная мотивация для посещения [43].

Большая вероятность посещения программ кардиореабилитации прослеживалась среди пациентов, не имевших языкового барьера, городских жителей, курящих пациентов [36], а также среди мужчин с сидячим образом жизни и ожирением и неодинокими женщин [44]. Значимая связь отмечалась между посещением курсов кардиореабилитации и доступностью

программы, обеспеченностью пациента стабильной работой, перенесенным АКШ, наличием сахарного диабета, артериальной гипертензии и доступным для выполнения базовым уровнем предлагаемых на курсе кардиореабилитации упражнений [39].

Прерывание программ реабилитации чаще всего было связано с уровнем физической нагрузки, и происходило на последней стадии реабилитационного курса, включающего в себя комплекс занятий ЛФК [39]. Среди наиболее частых причин прерывания курса пациентами молодого возраста было названо отсутствие времени на занятия в связи с занятостью на работе, а пациентами пожилого возраста – неадекватные физические программы с учетом индивидуальной физической подготовки. Часть опрошенных пациентов старше 75 лет высказалась, что считают реабилитационную программу бесполезной для себя [40].

Прерывание курса реабилитации отмечалось среди следующих категорий мужчин: курящие, пациенты с сахарным диабетом, безработные. Среди женщин прерывали курс физически неактивные пациентки [37]. Пациенты из районов с низким уровнем социально-экономического развития реже посещали и чаще прерывали курс кардиореабилитации по сравнению с пациентами из районов с высоким уровнем социально-экономического развития [38].

Способы повышения приверженности к посещению курсов кардиореабилитации

В рассмотренных публикациях тема повышения приверженности к посещению курсов кардиореабилитации подробно не рассматривалась. Mikkelsen T. и соавт. в ходе своего исследования отметили возможность повышения приверженности пациентов после перенесенного ОКС к посещению курсов кардиореабилитации после выписки из стационара, связываясь с ними напрямую [40].

Влияние посещаемости курсов кардиореабилитации на исходы

По данным Taylor R.S. и соавт., проанализировавших 48 исследований (n=8940), посещение курсов кардиореабилитации связано со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, уменьшением уровня общего холестерина и триглицеридов, снижением систолического АД, а также способствовало отказу от курения. Не отмечалось значимого влияния посещения курсов кардиореабилитации на частоту нефатальных ИМ, реваскуляризаций, уровень липопротеинов высокой и низкой плотности, диастолического АД. Влияние посещения курсов кардиореабилитации на снижение общей смертности не зависело от диагноза, типа программы кардиореабилитации и уровня физической нагрузки [45].

Clark A.M. и соавт. по результатам 63 рандомизированных исследований (21295 пациентов с коронарной патологией) сделали вывод, что эффект программ кардиореабилитации, включавших в себя все 3 этапа, не отличался от эффекта программ, состоявших только из 2 этапов, и не включавших в себя занятия ЛФК. Большинство программ кардиореабилитации значительно улучшили качество жизни пациентов [46].

Российские данные

Анализ приверженности к посещению амбулаторных учреждений

Оценка посещаемости пациентами амбулаторных учреждений до госпитализации по поводу ОКС была проведена в рамках регистра ЛИС. По данным исследования из 272 пациентов только половина наблюдалась у врачей амбулаторных учреждений на догоспитальном этапе, причем 88,7% посещали поликлинику по месту жительства. 40,1% пациентов посещали лечащего врача 1 раз в полгода, 11,2% – 1 раз в 6-12 мес, 8,6% – реже 1 раза в год, 40,1% – наблюдались нерегулярно или не посещали вообще. В качестве причин низкой приверженности к посещению амбулаторных учреждений 53,7% больных назвали отсутствие жалоб, 17,1% сослались на недостатки организации медицинской помощи и сложности записи врачу, 26,8% сказали, что боятся узнать правду о своем здоровье. По результатам валидированного теста Мориски-Грина 44,1% пациентов были привержены к лечению, а 51,8% – не привержены. В качестве мер для повышения приверженности к посещению амбулаторных учреждений пациентами были названы получение подробной информации о своем заболевании и методах терапии от лечащего врача (46%), снижение цен на лекарственные препараты (11,8%). Была выявлена связь между приверженностью к рекомендованной медикаментозной терапии и регулярным наблюдением у врача по поводу хронических заболеваний, подробным информированием врачом по поводу заболевания, местом наблюдения (наиболее популярным местом для регулярного наблюдения у врача стали районные поликлиники). По данным анализа большую приверженность к лечению продемонстрировали молодые пациенты. Связи между полом пациента, уровнем образования, семейным положением, наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и приверженностью к посещению амбулаторных учреждений выявлено не было [47].

Результаты анализа российской части европейского регистра по кардиореабилитации (European Cardiac Rehabilitation Database-EuroCaReD) с участием 13 стран

Единый европейский регистр по кардиореабилитации – European Cardiac Rehabilitation Database (Euro-

CaReD) – это совместный проект Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации. В регистре приняло участие 44 центра из 13 стран Европы, в том числе и 3 центра из России, включившие за 2010–2012 гг. в общей сложности 151 пациента.

По результатам полученных данных можно отметить, что, как и в других европейских странах, в нашей стране на реабилитацию в основном направляются мужчины. Но, в отличие от других стран Европы, в России пожилые пациенты направляются в 3 раза реже, и пациентам с хронической сердечной недостаточностью и стабильной стенокардией посещение программ кардиореабилитации не предлагается. Как и в Европе, российские пациенты перед началом реабилитации имели в среднем 3 фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако в нашей стране имели место некоторые различия с европейскими странами по распространенности и выраженности отдельных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [48].

Влияние низкой приверженности к посещению амбулаторных учреждений на исходы заболеваний

В рамках регистра ПРОФИЛЬ было проанализировано влияние посещаемости кардиолога на приверженность к терапии статинами и показатели липидного обмена. По результатам исследования приверженность к терапии статинами среди пациентов, впервые обратившихся на консультацию в центр, была равна 25,6%, среди пациентов, наблюдавшихся в центре в течение последних 2 лет – 70,7%, а среди тех, кто регулярно наблюдался более 2 лет назад и не обратился к кардиологу центра за последние 2 года ни разу – 52%. Также отмечалась значительная разница между уровнем общего холестерина пациентов, ранее не обращавшихся на консультацию врача центра, и пациентов, посещавших кардиолога центра – 5,3 ммоль/л и 4,8 ммоль/л, соответственно, и уровнем липопротеидов низкой плотности – 3,4 ммоль/л и 2,9 ммоль/л, соответственно [49].

Обсуждение

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает ведущее место в структуре общей смертности. Профилактика направлена на минимизацию факторов риска и на улучшение прогноза заболеваний и проводится на популяционном, групповом и индивидуальном уровнях. Амбулаторное звено функционирует для профилактики заболеваний на популяционном уровне. В большинстве стран Западной Европы и Северной Америки амбулаторное звено особенно развито и включает в себя поликлиники, частные и семейные клиники и программы реабилитации, состоящие из 3 эта-

пов оказания помощи: консультации специалистов, образовательные программы и непосредственно комплексы занятий ЛФК.

Проблема низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений и курсов кардиореабилитации является актуальной в разных странах и зависит от множества факторов. Наиболее изучена эта проблема в контексте причин, ее вызывающих. Основную роль играют факторы, связанные с самим пациентом, но и влияние факторов, связанных с медицинским учреждением и врачом, также вносят существенный вклад. Предложены разные способы повышения приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений, влияющие на причины, на которые может воздействовать либо сам пациент, либо врач в ходе общения с пациентом: забывчивость, недостаточная информированность и мотивация. Небольшое количество работ проведено на тему изучения влияния низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений на их приверженность к медикаментозной терапии и исходы заболеваний.

Несмотря на недостаточную изученность, проблема низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений является камнем преткновения эффективной пропаганды первичной и вторичной профилактики хронических заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний. Она ассоциирована со снижением борьбы с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, своевременного распознавания заболеваний, определения прогноза и назначения терапии, эффективного контроля динамики течения заболевания и качества проводимой медикаментозной терапии. Низкая приверженность пациентов к посещению амбулаторных учреждений – проблема систем здравоохранения разных стран, пациентов разных возрастов, социально-экономических слоев населения, наблюдающихся у разных специалистов узкого или широкого профиля. Вопрос о пропусках заранее запланированных приемов врача отражается не только на прогнозе конкретного пациента (повышение риска заболеваемости, смертности, увеличение частоты госпитализаций), но также является важной социально-экономической проблемой, снижающей эффективность работы амбулаторных учреждений, увеличивая время ожидания приема другими пациентами и дезорганизуя работу специалистов.

Знание причин, влияющих на снижение приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений, позволит улучшить работу амбулаторного звена, направляя силы здравоохранения в нужное русло, организуя должным образом работу поликлиник, проводя обучение населения для повышения эффективности сотрудничества врач-пациент, что также может улучшить результаты профилактики.

Заключение

Таким образом, низкая приверженность больных к посещению лечебных учреждений является достаточно распространенным явлением во всем мире. Очевидно, что она может оказывать существенное влияние на качество медикаментозной терапии, получаемой больными, иными словами – на приверженность к терапии. На сегодняшний день отсутствуют данные о том, как посещаемость сказывается на исходах заболеваний. Этот вопрос особенно

актуален в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, часто требующих длительной регулярной медикаментозной профилактики (как первичной, так и вторичной). Соответственно, изучение этого вопроса является актуальной научной и практической проблемой.

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

Литература

- Stevenson JS. Appointment systems in general practice. Do patients like them, and how do they affect work load? *BMJ* 1966;2(5512):515-8.
- Stevenson JS. Appointment systems in general practice. How patients use them. *BMJ* 1967;2(5555):827-9.
- Cooper NA, Lynch MA. Lost to follow up: a study of nonattendance at a general paediatric outpatient clinic. *Arch Dis Child* 1979;54(10):765-9.
- Sharp DJ, Hamilton W. Non-attendance at general practices and outpatient clinics. *BMJ* 2001;323(7321):1081-2.
- Oppenheim GL, Bergman JJ, English EC. Failed appointments: a review. *J Fam Pract* 1979;8(4):789-96.
- George A, Rubin G. Non-attendance in general practice: a systematic review and its implications for access to primary health care. *Fam Pract* 2003;20(2):178-84.
- Hamilton W, Round A, Sharp D. Patient, hospital, and general practitioner characteristics associated with non-attendance: A cohort study. *Br J Gen Pract* 2002;52(477):317-9.
- Briatore A, Giunta D, Baum A, et al. Factors associated with nonattendance at clinical medicine scheduled outpatient appointments in a university general hospital. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:1163.
- Goldman L, Freidin R, Cook EF, et al. A multivariate approach to the prediction of no-show behavior in a primary care center. *Arch Intern Med* 1982;142(3):563-7.
- Husain-Gambles M, Neal RD, Dempsey O, et al. Missed appointments in primary care: questionnaire and focus group study of health professionals. *Br J Gen Pract* 2004;54(499):108-13.
- Waller J, Hodgkin P. Defaulters in general practice: who are they and what can be done about them? *Fam Pract* 2000;17(3):252-3.
- Neal RD, Lawlor DA, Allgar V, et al. Missed appointments in general practice: retrospective data analysis from four practices. *Br J Gen Pract* 2001;51(471):830-2.
- Smith CM, Yawn BP. Factors associated with appointment keeping in a family practice residency clinic. *J Fam Pract* 1994;38(1):25-9.
- Vikander T, Parnicky K, Demers R, et al. New-patient no-shows in an urban family practice center: analysis and intervention. *J Fam Pract* 1986;22(3):263-8.
- Weingarten N, Meyer DL, Schneid JA. Failed appointments in residency practices: who misses them and what providers are most affected? *J Am Board Fam Pract* 10(6):407-11.
- Bean AG, Talaga J. Predicting appointment breaking. *J Health Care Mark* 1995;15(1):29-34.
- Barron WM. Failed appointments. Who misses them, why they are missed, and what can be done. *Prim Care* 1980;7(4):563-74.
- Bickler CB. Defaulted appointments in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1985;35(270):19-22.
- Perron NJ, Dao MD, Kossovsky MP, et al. Reduction of missed appointments at an urban primary care clinic: a randomised controlled study. *BMC Fam Pract* 2010;11:79.
- Dyer PH, Lloyd CE, Lancashire RJ, et al. Factors associated with clinic non-attendance in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998;15(4):339-43.
- Gruzd DC, Shear CL, Rodney WM. Determinants of no-show appointment behavior: the utility of multivariate analysis. *Fam Med* 18(4):217-20.
- al-Shammari SA. Failures to keep primary care appointments in Saudi Arabia. *Fam Pract Res J* 1992;12(2):171-6.
- Pal B, Taberner DA, Readman LP, Jones P. Why do outpatients fail to keep their clinic appointments? Results from a survey and recommended remedial actions. *Int J Clin Pract* 1998;52(6):436-7.
- Neal RD, Hussain-Gambles M, Allgar VL, et al. Reasons for and consequences of missed appointments in general practice in the UK: questionnaire survey and prospective review of medical records. *BMC Fam Pract* 2005;6:47.
- Hermoni D, Mankuta D, Reis S. Failure to keep appointments at a community health centre. Analysis of causes. *Scand J Prim Health Care* 1990;8(3):151-5.
- Herrick J, Gilhooly ML, Geddes DA. Non-attendance at periodontal clinics: forgetting and administrative failure. *J Dent* 1994;22(5):307-9.
- Killaspay H, Banerjee S, King M, Lloyd M. Prospective controlled study of psychiatric out-patient non-attendance. Characteristics and outcome. *Br J Psychiatry* 2000;176:160-5.
- Cosgrove MP. Defaulters in general practice: reasons for default and patterns of attendance. *Br J Gen Pract* 1990;40(331):50-2.
- Leung GM, Castan-Cameo S, McGhee SM, et al. Waiting time, doctor shopping, and nonattendance at specialist outpatient clinics: case-control study of 6495 individuals in Hong Kong. *Med Care* 2003;41(11):1293-300.
- Hardy KJ, O'Brien S V, Furlong NJ. Information given to patients before appointments and its effect on non-attendance rate. *BMJ* 2001;323(7324):1298-300.
- Lloyd M, Bradford C, Webb S. Non-attendance at outpatient clinics: is it related to the referral process? *Fam Pract* 1993;10(2):111-7.
- Mansur N, Weiss A, Hoffman A, et al. Continuity and adherence to long-term drug treatment by geriatric patients after hospital discharge: a prospective cohort study. *Drugs Aging* 2008;25(10):861-70.
- Jokisalo E, Enlund H, Halonen P, et al. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive drug therapy. *Blood Press* 2003;12(1):49-55.
- Ageev FT, Smirnova MD, Fofanova TV. Improving adherence to therapy, "trick"? *Serdtschnaya Nedostatochnost'* 2011;12(4):238-43. In Russian (Ареев ФТ, Смирнова МД, Фофанова ТВ. Повышение приверженности к терапии: «дело техники»? Сердечная Недостаточность 2011;12(4):238-43).
- Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwissler A-D, et al. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17(4):410-8.
- King KM, Humen DP, Teo KK. Cardiac rehabilitation: the forgotten intervention. *Can J Cardiol* 1999;15(9):979-85.
- Worcester MUC, Murphy BM, Mee VK, et al. Cardiac rehabilitation programmes: predictors of non-attendance and drop-out. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11(4):328-35.
- Lemstra ME, Alsabbagh W, Rajakumar RJ, et al. Neighbourhood income and cardiac rehabilitation access as determinants of nonattendance and noncompletion. *Can J Cardiol* 2013;29(12):1599-603.
- Ali M, Qadir F, Javed S, et al. Factors affecting outpatient cardiac rehabilitation attendance after acute myocardial infarction and coronary revascularization-a local experience. *J Pak Med Assoc* 2012;62(4):347-51.
- Mikkelsen T, Korsgaard Thomsen K, Tchijevitch O. Non-attendance and drop-out in cardiac rehabilitation among patients with ischaemic heart disease. *Dan Med J* 2014;61(10):A4919.
- Ramm C, Robinson S, Sharpe N. Factors determining non-attendance at a cardiac rehabilitation programme following myocardial infarction. *N Z Med J* 2001;114(1132):227-9.
- Swardfager W, Herrmann N, Marzolini S, et al. Major depressive disorder predicts completion, adherence, and outcomes in cardiac rehabilitation: a prospective cohort study of 195 patients with coronary artery disease. *J Clin Psychiatry* 2011;72(9):1181-8.
- Daly J, Sindone AP, Thompson DR, et al. Barriers to participation in and adherence to cardiac rehabilitation programs: a critical literature review. *Prog Cardiovasc Nurs* 2002;17(1):8-17.
- Farley RL, Wade TD, Birchmore L. Factors influencing attendance at cardiac rehabilitation among coronary heart disease patients. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003;2(3):205-12.
- Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116(10):682-92.
- Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005;143(9):659-72.
- Lukina AV, Ginzburg ML, Smirnov VP et al. Study of factors that shape the attitude of the patient to treatment, preceded hospitalization for acute coronary syndrome (survey data within the register LIS). *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (5): 472-81. In Russian (Лукина ЮВ, Гинзбург МЛ, Смирнов ВП, и др. Изучение факторов, формирующих отношение пациента к лечению, предшествующему госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (данные анкетирования в рамках регистра ЛИС). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(5):472-81).
- Poghosova NV, Sokolova O Yu, Yufereva YM, et al. The first results of the analysis of the Russian part of a European register for cardio-rehabilitation (European Cardiac Rehabilitation Database - EuroCaReD) with the participation of 13 countries. *Kardiologiya* 2015; 55 (2): 12-7. In Russian (Пороцова НВ, Соколова ОЮ, Юферева ЮМ, и др. Первые результаты анализа российской части европейского регистра по кардиореабилитации (European Cardiac Rehabilitation Database – EuroCaReD) с участием 13 стран. Кардиология 2015;55(2):12-7).
- Martsevich SYu, Gaisenk OB, Tripkosh SG, et al. The real practice of prescribing statins and its dependence on the observation in a specialized medical center for patients with high risk of cardiovascular events (according to the register PROFILE). *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (4): 362-7. In Russian (Марцевич СЮ, Гайсенко ОБ, Трипкош СГ, и др. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(4):362-7).

Поступила: 26.11.2015

Принята в печать: 10.12.2015

НЕОАТЕРОСКЛЕРОЗ В СТЕНТЕ

А.А. Комков*, В.П. Мазаев, С.В. Рязанова

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

Достижения интервенционной кардиологии в лечении коронарной болезни сердца основаны на использовании баллонной ангиопластики коронарных артерий с применением голометаллических стентов и стентов с лекарственным покрытием. В значительной степени решены вопросы осложнений, таких как ранний тромбоз и рестеноз стента. Однако, по мере удлинения сроков наблюдения, стала очевидной проблема поздних осложнений.

Было установлено, что кроме процессов эндотелизации и фибромышечной пролиферации, развивающихся в коронарных артериях после стентирования при сроках наблюдения продолжительностью более одного года, важную роль в развитии поздних осложнений играет процесс формирования атеросклеротической бляшки, обозначенный как неоатеросклероз. Это подтверждается клиническими проявлениями болезни у пациентов, подвергшихся коронарному стентированию, результатами гистологических исследований, ангиоскопической картиной, данными внутрисосудистого ультразвука и оптической когерентной томографии.

Динамическое наблюдение за состоянием в стентированных артериях показали многоэтапность пролиферативных процессов с формированием рестеноза, его регрессией и развитием неоатеросклероза. В данном обзоре рассматриваются доказательства развития неоатеросклероза в стентированных коронарных артериях.

Ключевые слова: неоатеросклероз, late catch-up, отдаленный тромбоз стента, осложнения рестеноза.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):626-633

Neoatherosclerosis in the stent

A.A. Komkov*, V.P. Mazaev, S.V. Ryazanova

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

Achievements of interventional cardiology in the treatment of coronary artery disease are based on coronary balloon angioplasty with implanting bare metal stents and drug eluting stents. Questions of complications such as early stent thrombosis and restenosis of stent were solved in a considerable degree. However, with the lengthening of the follow-up period, the problem of late complications became obvious. Except endothelization and fibromuscular proliferation in stented coronary arteries the process of plaque formation has an important influence on later complications in follow-up period more than one year. This process was defined as neoatherosclerosis. This is verified by clinical manifestations of the disease, histological studies, angiography, intravascular ultrasound and optical coherence tomography in stented patients. Dynamic observation of the condition in stented coronary arteries showed multistep proliferation with restenosis, its regression, and neoatherosclerosis development. Evidences of neoatherosclerosis formation in stented coronary arteries are considered in this review.

Keywords: neoatherosclerosis, late catch-up, late stent thrombosis, restenosis complications.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(6):626-633

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

Введение

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием стали одним из самых распространенных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) [1].

Концепция особого течения атеросклеротического процесса – «неоатеросклероз» была разработана в результате анализа вариантов течения коронарной болезни сердца после ЧКВ [2]. Непредсказуемые осложнения, возникавшие на отдаленных сроках после применения, казалось бы, прогрессивной технологии – постановки в коронарные артерии (КА) стентов с лекарственным покрытием (СЛП) – создали предпосылки для формирования представления об особом варианте течения атеросклероза.

Гистологические исследования динамики процесса рестенозирования стентированных КА у больных с

фатальным исходом показали, что у данной группы пациентов возможен тромбоз внутри стента. Основания для формирования понятия «неоатеросклероз» базируются на данных гистологических, ангиоскопических и внутрисосудистых ультразвуковых изображений и определяют новый взгляд на механизмы развития поздних осложнений после имплантации непокрытых лекарством стентов (НПС) и СЛП.

В целом процесс рестенозирования расценивался как стабильное состояние, а в отдельных случаях сопровождался ранней дисплазией интимы с последующей регрессией после 1 года наблюдения [3,4]. Более длительные 3-х летние клинические наблюдения [3] показали, что наряду с ранним рестенозированием – ростом интимы отмечена регрессия с увеличением просвета сосуда при последующих ангиографиях. Гистологические исследования коронарных поражений после ангиопластики показали, что возможным механизмом поздней регрессии неоинтимы является созревание гладкомышечных клеток и изменения экстрацеллюлярного матрикса [4]. Длительное наблюдение продемонстрировало трехфазный ответ просвета артерии после имплантации НПС, характеризующийся ранним рестенозом, промежуточной регрессией и последующим ростом в просвет сосуда [5]. Голометал-

Сведения об авторах:

Комков Артем Андреевич – м.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГНИЦ ПМ

Мазаев Владимир Павлович – д.м.н., профессор, руководитель той же лаборатории

Рязанова Светлана Васильевна – к.м.н., с.н.с. той же лаборатории

лические стенты не решили проблему раннего рестенозирования [6-8]. Кроме того, в одном из исследований показано, что 1/3 пациентов с рестенозом в НПС были взяты в рентгеноперационную с клиникой острого коронарного синдрома (ОКС), что отражало нестабильность клинической ситуации [8].

Многоплановость и мозаичность исходов стентирования подтверждал и новый этап в развитии коронарной технологии – применение СЛП. При отсутствии рестенозирования на ранних и средне удаленных сроках выявлен продолжительный неоинтимальный рост в отдаленном периоде. Этот феномен был обозначен как «late catch-up», что можно дословно перевести как «поздно догоняющий» [9,10]. В подисследовании ASPECT с использованием внутрисосудистого ультразвука (ВСУЗИ) у людей показаны примеры подавления интимального роста при сроке 6 мес наблюдения с последующим поздним «late catch-up» феноменом на 2-м году наблюдения после имплантации стента с неполимерным высокодозным покрытием паклитакселем [11]. В ходе исследований было отмечено, что у больных со стентами, покрытых сиролимусом, имела место высокая частота повторной реваскуляризации [12]. В исследованиях с последовательными ВСУЗИ через 6 мес и 2 года после стентирования, показано, что при раннем ослаблении роста интимы непосредственно после имплантации стентов, покрытых сиролимусом и паклитакселем, наблюдалось сужение просвета сосуда в более поздние сроки [13]. Поздний рестеноз СЛП объяснялся длительно текущим заживлением на фоне стойкого воспалительного процесса [14,15]. Поздний рост неоинтимы, развивающийся внутри СЛП, также был отмечен в нескольких исследованиях на животных. В модели на свиньях после имплантации стента, покрытого сиралимусом, не наблюдалось длительного ингибирования гиперплазии неоинтимы, возможно из-за потери действия лекарства, или из-за постоянной стимуляции воспаления с последующей клеточной пролиферацией [16]. Подобным образом другое исследование на животных с использованием стентов, покрытых паклитакселем, продемонстрировало поздний неоинтимальный рост с запаздывающим заживлением, возможно, как проявление локальной токсичности из-за высокой дозы паклитакселя [17].

Гистологические доказательства неоатеросклероза

Голометаллические стенты

При проведении гистологических исследований было показано, что компоненты неоинтимы после имплантации СЛП были подобны таковым в артерии после имплантации НПС – это неоинтима, состоящая, в основном, из пролиферативных гладкомышечных клеток с богатым протеогликанам экстрацеллюлярным мат-

риксом [18,19]. Кроме этого, появились доказательства, предполагающие, что хроническое воспаление и/или эндотелиальная дисфункция побуждает к позднему образованию неоатеросклероза внутри как голометаллических стентов, так и СЛП, которая может быть важным механизмом не только поздней фазы рестеноза внутри стента, но и тромбоза. Inoue и соавт. [20] сообщили, что при гистологическом исследовании аутопсийных образцов у 19 пациентов с некардиальной смертью с имплантированным коронарным стентом «Palmaz-Schatz» найдено воспаление вокруг балок, вызванное реакцией на инородное тело и коррозией металла, которое могло ускорять медленные атеросклеротические изменения внутри стентов. Hasegawa и соавт. [21], подвергнув анализу аутопсийный материал 14 пациентов с имплантированными НПС и с рестенозами, развившимися через 5 лет, продемонстрировали, что рестенозические ткани, полученные с помощью направленной коронарной атерэктомии, состояли из вновь развившегося атеросклероза, который находился на поверхности уже восстановившейся интимы [21]. Также интересно, что 4 из полученных образцов были взяты у больных с клиникой ОКС, а гистологическая морфология в неоинтима стента имела сходство с картиной нестабильной бляшки в других нестентированных КА.

Стенты с лекарственным покрытием

Nakazawa и соавт. [22] проанализировали результаты аутопсий из регистра CVPath (Gaithersburg, Maryland). В исследовании было проведено сравнение 66 поражений стентов, покрытых сиролимусом, с 77 рестенозами после имплантации НПС. Большое количество липидов в пенистых клетках (макрофагах) чаще обнаруживалось в стентах, покрытых сиролимусом, по сравнению с НПС (35% против 10%; $p < 0,001$). Интересен тот факт, что была выявлена разница во времени развития атеросклеротических изменений с инфильтрацией пенистыми клетками (макрофагами) между различными стентами: так, неоатеросклероз после имплантации стентов, покрытых сиролимусом, начинался на 4-м мес, тогда как подобные изменения в НПС редко обнаруживались только через 2-4 года после имплантации (рис. 1).

Формирование некротического ядра бляшки начинается с 9 мес в СЛП, в то время как в НПС эти изменения обнаруживаются к 5 году.

Не так давно были рассмотрены гистологические препараты, полученные при аутопсии 299 пациентов, подвергнувшихся стентированию: в 197 случаях это были поражения НПС и в 209 – с покрытыми [23]. Доля неоатеросклероза была выше в поражениях с СЛП – 31%, против 16% – в НПС. И медиана времени образования неоатеросклероза после имплантации была ко-

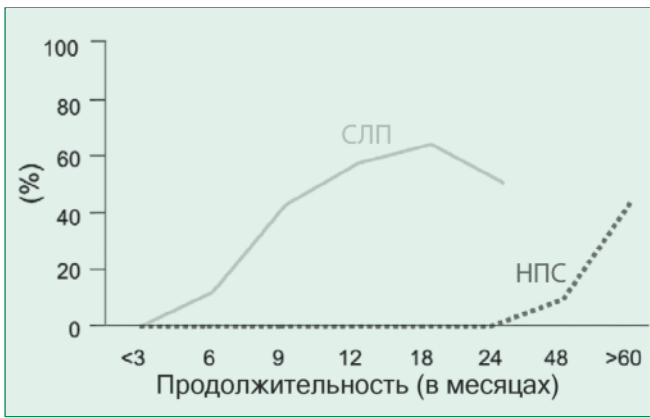


Рисунок 1. Различные временные точки развития неоатеросклероза

Процент пациентов с атеросклеротическими изменениями внутри стентов с лекарственным покрытием (СЛП) и непокрытых лекарством стентах (НПС) в соотношении с продолжительностью после имплантации при аутопсии [22]

роче у СЛП по сравнению с НПС, соответственно 420 дней (361–683 дня) против 2160 дней (1800–2880). Нестабильные поражения, такие как тонкая капсула фиброатеромы или разрыв интимы, были отмечены у СЛП раньше ($1,5 \pm 0,4$ года) по сравнению с НПС ($6 \pm 1,5$ года). Эти результаты показывают, что развитие неоатеросклероза в СЛП происходит чаще и раньше чем в НПС (рис. 2).

Далее возник вопрос о факторах, провоцирующих неоатеросклероз среди различных СЛП. К настоящему времени наиболее известна информация о стентах, покрытых сиролимусом и паклитакселем, для которых сохраняется тенденция к более быстрым неоатеросклеротическим изменениям. У стентов, покрытых сиролимусом, в сравнении со стентами, покрытыми паклитакселем, частота неоатеросклероза была выше чем у голометаллических (кумулятивная частота к 6 годам: сиролимус-стенты – 38% против паклитаксель-стентов – 24% и 10% – у НПС).

Ангиоскопические доказательства формирования неоатеросклероза

В последовательных ангиоскопических исследованиях на сроках: исходно, через 6–12 мес и 4 и более лет после имплантации 26 НПС показаны неоинтимальные изменения, которые варьировали от раннего заживления до атеросклеротической трансформации в виде желтой бляшки [25]. Было отмечено заметное увеличение случаев появления желтой бляшки с течением времени: от 3 случаев (4%) на первых этапах исследования до 15 (58%) ко 2-му этапу наблюдения. Позднее сужение просвета, определяемое как увеличение процента стеноза в диаметре между первой и второй точками наблюдения было значимо больше в сегментах с образовавшейся желтой бляшкой по сравнению с теми, где таковой не было (18,4% против 3,6%;

$p=0,011$), что указывает на атеросклеротическое перерождение внутри НПС, которое может способствовать позднему сужению просвета. С помощью последовательных ангиоскопических исследований [26] продемонстрировано, что НПС к 1–4 нед после имплантации не были полностью покрыты интимой, что часто сопровождалось тромбозом, а к 2–5 мес были полностью покрыты неоинтимой, и тромбы были замечены лишь в редких случаях – 13%.

Что касается СЛП, ангиоскопические исследования, выполненные Ного и соавт. показали, что у стентов, покрытых сиролимусом, к 10 мес формируется атеросклеротическая желтая неоинтима с большим количеством липидов с интрамуральным тромбом (рис. 3).

Хотя на сегодняшний день нет данных в отношении корреляции ангиоскопии и гистологии в оценке интимальной ткани, ангиоскопически определяемая желтая неоинтима, вероятнее всего, соответствует пенистым клеткам (макрофагам), инфильтрирующим фиброзную капсулу и/или подлежащее скопление липидов. Интенсивность желтого цвета, возможно, отражает истонченность фиброзной капсулы и соответствует количеству некротических ядер. Также, возможно, что ангиоскопически обнаруженная желтая неоинтима с выраженной атеросклеротической дегенерацией способна разрываться, что ведет к дальнейшей неоинтимальной прогрессии и к поздним тромботическим событиям [27].

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование и виртуальная гистология в доказательстве неоатеросклероза

Виртуальная гистология (ВГ) при ВСУЗИ включает в себя спектральный анализ с определением частоты и мощности сигнала для построения «карты» ткани, тем самым разделяя состав бляшки на 4 компонента (фиброзный – зеленый цвет, фиброзно-жировой – светло-зеленый, некротическое ядро – красный, плотный кальций – белый цвет) [28]. Хотя на ВСУЗИ сложно различать или классифицировать неоинтимальную ткань, что связано с помехами от металлических балок стента, существует несколько публикаций, описывающих попытки определения неоинтимальных тканей с помощью ВСУЗИ. Так в одном из клинических случаев на ВСУЗИ с градациями серого была показана кальцифицированная неоинтима через 8 лет после имплантации стента [29]. В других статьях описан разрыв бляшки и клапаннообразная диссекция внутри рестенозированного стента [30,31]. Кроме того, с помощью ВСУЗИ с ВГ обнаружена неоинтимальная гиперплазия с нестабильной морфологией, которая схожа по своим свойствам с фиброатеромой с тонкой капсулой.

King и соавт. [32] опубликовали данные об интимальной гиперплазии >50%, выявленной с помощью

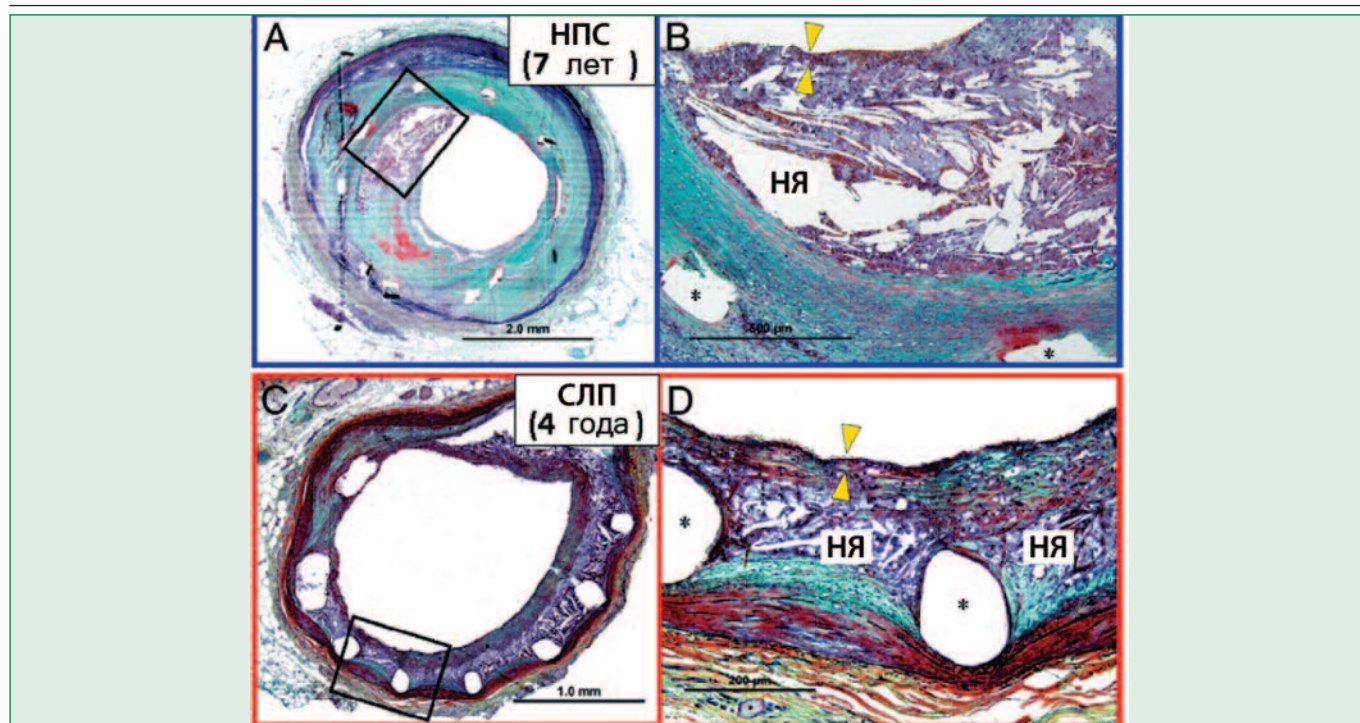


Рисунок 2. Гистологические находки неоатеросклероза

(А) Поперечный гистологический разрез голометаллического стента (НПС), имплантированного в коронарную артерию 7 лет назад прижизненно (Movat, $\times 20$); (В) Изображение на большой мощности участка с рисунка А ($\times 100$). Большое некротическое ядро (НЯ), содержащее включения холестерина, обнаруженное внутри неоинтимы. Фиброзная покрывка на некротическом ядре инфильтрирована множеством пенистых клеток (макрофагов) и заметно истончена (желтыми стрелочками отмечена наиболее тонкая часть). Имеет сходство с нестабильной бляшкой, встречающейся в «непролеченных» коронарных артериях. Звездочкой (*) показаны металлические балки стента; (С) Поперечный гистологический разрез стента, покрытого паклитакселем (СЛП), имплантированного в коронарную артерию 4 года назад прижизненно (Movat, $\times 40$); (D) Изображение на большой мощности участка с рисунка С ($\times 200$). Относительно небольшое некротическое ядро (НЯ), содержащее кристаллы холестерина, сформированное вокруг металлических балок стента (*). Фиброзная капсула инфильтрирована множеством пенистых клеток (макрофагов) и заметно истончена (желтыми стрелочками отмечена наиболее тонкая часть) [24]

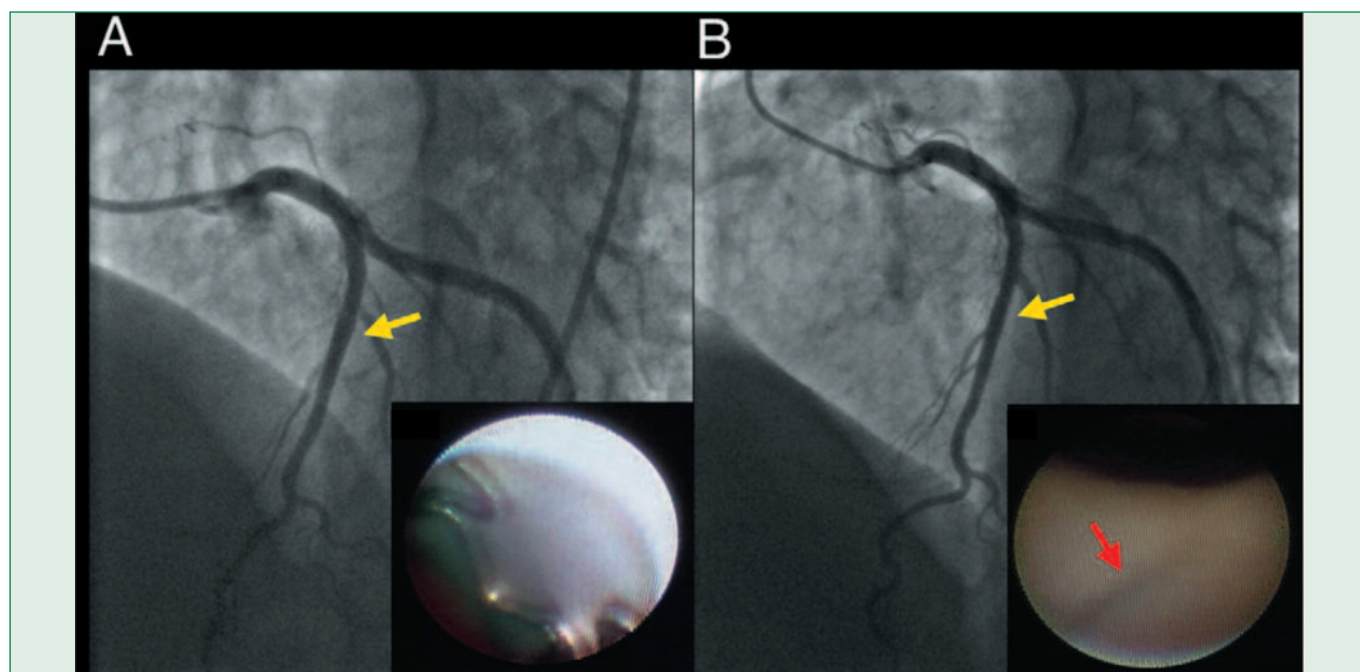


Рисунок 3. Показательный случай формирования желтой неоинтимы на стенте с лекарственным покрытием. Мужчина 44 лет, со стабильной стенокардией напряжения, выполнена ЧКВ стентом Surfer в передней нисходящей артерии (указана желтыми стрелками). Представлены ангиографические и ангиоскопические изображения непосредственно после стентирования (А) и через 12 мес (В). Стент покрыт желтой неоинтимой (2 степень, указан красной стрелкой) через 12 мес [24]

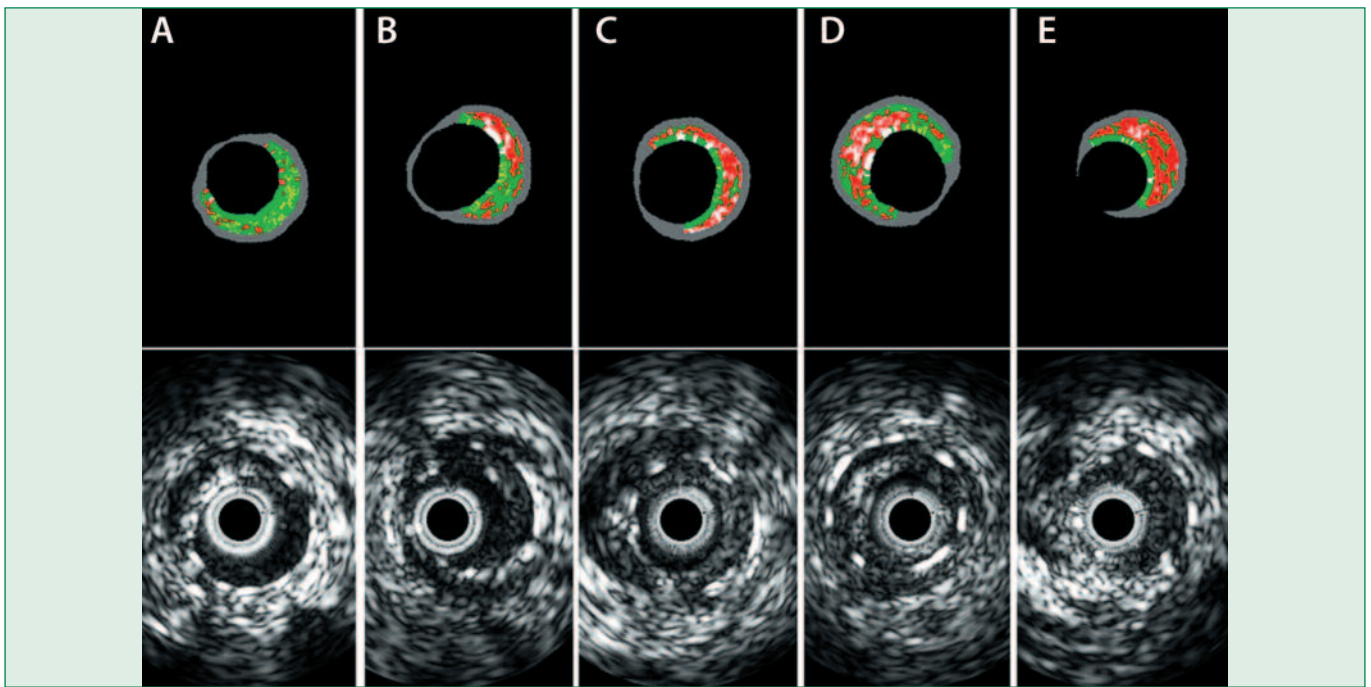


Рисунок 4. Пример внутрисосудистого ультразвукового исследования с виртуальной гистологией – состав неоинтимы в местах максимальной гиперплазии

(А) исследование через 6 мес в стенке, покрытом паклитакселом (процент некротического ядра [%NC] 10%, процент плотного кальция [%DC] 2%); (В) исследование через 9 мес в стенке, покрытом паклитакселом (%NC 28%, %DC 8%); (С) исследование через 22 мес в стенке, покрытом паклитакселом (%NC 39%, %DC 20%); (D) исследование через 48 мес в стенке, покрытом паклитакселом (%NC 40%, %DC 25%); (Е) исследование через 57 мес в стенке, покрытом паклитакселом (%NC 57%, %DC 15%) [24]

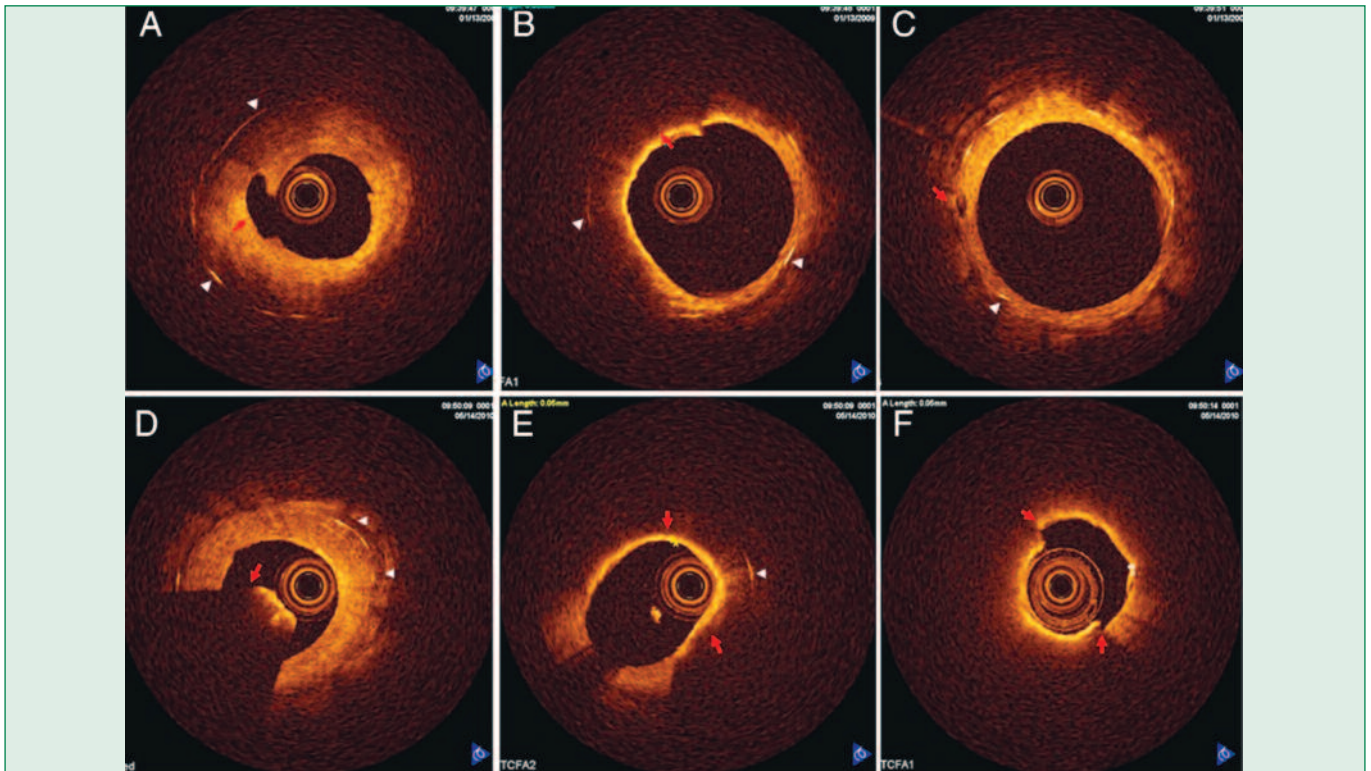


Рисунок 5. Неоинтима на ОКТ внутри стента с лекарственным покрытием

Белыми стрелками показаны балки стента. Оптико-когерентная томография (ОКТ) у женщины 71 года, которой был имплантирован стент с лекарственным покрытием в средний отдел ПКА 65 мес ранее по поводу стабильной стенокардии: (А) разрыв интимы (красная стрелка); (В) неоинтима, содержащая тонкую капсулу фиброатеромы, окруженную плохим сигналом липидной области (красная стрелка); (С) фибротическая неоинтима с мелкими сосудами (красная стрелка); ОКТ у мужчины 70 лет, которому был имплантирован стент с лекарственным покрытием в ПМЖВ 60 мес ранее с проявлением клиники нестабильной стенокардии: (D) внутрисосудистый красный тромб с быстрым затуханием свечения (красная стрелка); (Е) Неоинтима, содержащая фиброатерому с тонкой капсулой (красные стрелки) с липидной тканью и (F) интимальным разрывом (красные стрелки). Минимальная толщина фиброзной покрышки 60 мкм [24].

ВСУЗИ с ВГ, стентированных участков в 70 рестенозированных СЛП и 47 рестенозированных НПС [32]. Область интереса была определена между границей просвета артерии и внутренней границей балок стента, состав ткани представлен как процент интимальной площади (рис. 4). Среднее время наблюдения было 43,5 мес для НПС и 11,1 мес для СЛП. В обеих группах, как у пациентов после постановки СЛП, так и НПС некротическое ядро и кальций, указывающие на неоатеросклероз внутри стента, выявлялись чаще в зависимости от времени, прошедшего с момента стентирования. Несмотря на то, что ВСУЗИ и ВГ имеет высокую точность для определения состава обычной атеросклеротической бляшки, так как полученные результаты сравнимы с гистологическими исследованиями (94% для некротического ядра, 99% для кальция), использование этих данных для внутривентрикулярных тканей все еще требует подтверждения [33]. Учитывая сложность тканей внутри стента, методология ВСУЗИ с ВГ требует пересмотра для оценки неоинтимальных характеристик.

Оптико-когерентная томография в доказательстве неоатеросклероза

Оптико-когерентная томография (ОКТ) – это методика визуализации с помощью ближнего инфракрасного свечения со сверхвысоким разрешением. Благодаря великолепному разрешению (10-20 мкм), ОКТ показала огромный потенциал в способности оценки сосудистой реакции после имплантации стента.

Nabara и соавт. [33] исследовали рестенозические сужения при сроке >5 лет после имплантации НПС и обнаружили высокую частоту (90,7%) неоатеросклеротических изменений, определяемых как гетерогенные участки малой интенсивности, тогда как поражения продолжительностью <1 года после имплантации НПС показали неоатеросклероз только в 17,9% случаев. Разрыв неоинтимы морфологически сходен с разорвавшейся фиброатеромой в КА, не подвергавшейся вмешательству. Такой разрыв происходил чаще в поражениях при сроке наблюдения >5 лет (18,6%) после интервенционного лечения по сравнению с пациентами, наблюдавшимися <1 года (0%).

Gonzalo и соавт. [34] сообщили о разных моделях рестенозической ткани после стентирования (84% пациентов были с различными СЛП). Средний срок наблюдения в этом исследовании составил 12 мес.

Takano и соавт. [35] описали неоинтимальные ОКТ характеристики НПС на ранних (<6 мес) и отдаленных сроках наблюдения (>5 лет). Неоинтима на ОКТ имеет гомогенную структуру. На ранней фазе внутри нее бывает мало липидов. Напротив, наделенная большим количеством липидов интима, интимальный разрыв, или формирование тромба в просвете сосуда более часто наблюдались на поздних сроках наблюдения по

сравнению с ранней фазой, соответственно: 67% против 0%, 38% против 0% и 52% против 5% ($p<0,05$). Исходя из этого, можно сделать вывод, что неоинтима внутри НПС подвергается неоатеросклеротическому процессу за более длительный промежуток времени. Неоатеросклероз способствует сужению просвета сосуда и может играть роль в развитии ОКС в отдаленном периоде после имплантации НПС.

Анализ ОКТ у 50 пациентов с рестенозами в СЛП (средний период наблюдения 32,2 мес) показал, что 52% всех поражений имели как минимум 1 капсулу фиброатеромы с тонкой стенкой, находившуюся в неоинтимае, 58% имели разрыв неоинтимы внутри стента, 58% показали внутрисосудистый тромб [36].

Картина, обнаруженная при ОКТ у пациентов с клиникой нестабильной стенокардии по сравнению со стабильной формой, показала более тонкую фиброзную капсулу и большее число нестабильных субстратов, включая неоинтиму с фиброатеромой с капсулой с тонкой покрывкой, разрыв неоинтимы, тромб (рис. 5). При сравнении характера атеросклеротического процесса после имплантации СЛП в зависимости от срока наблюдения было обнаружено, что более высокая частота образования неоинтимы с фиброатеромой с тонкой капсулой и красных тромбов встречалась при сроке наблюдения <20 мес (наиболее вероятный срок образования неоинтимы с тонкокапсульной фиброатеромой) по сравнению с периодом >20 мес после имплантации, соответственно, 69% против 33% ($p=0,012$), и красных тромбов – 27% против 0% ($p=0,007$). Эти данные позволяют предположить, что метод оценки неоатеросклеротических изменений внутри стента с помощью ОКТ может быть важным для изучения механизма рестенозирования в СЛП, а также предположить возможные осложнения в отдаленные сроки после имплантации.

Taniwaki M. и соавт. в своем исследовании использовали для сравнения данные SYNTAX Score и ОКТ после имплантации СЛП через 5 лет и доказали, что неоатеросклероз имеет те же патологические механизмы, что и атеросклероз [37].

Iijima R. и соавт. описали 33 случая синдрома Late Catch-up после имплантации СЛП [38]. Интересно, что особенно высокий риск развития этого синдрома был у пациентов с бифуркационным поражением и находившихся на гемодиализе.

Также сообщается о различных атипичных находках в неоинтимае после имплантации стента. Так Granata F. и соавт. сообщили о необычном проявлении неоатеросклероза в виде появления фрагментов вакуума в неоинтимальной ткани в стенте [39].

Yonetsu T. и соавт. в ретроспективном исследовании с использованием ОКТ регистра выявили наличие предикторов неоатеросклероза. В одномерном анализе достоверно значимыми факторами оказались длитель-

ность после имплантации стента >48 мес, СЛП, возраст старше 65 лет, курение, хроническая почечная недостаточность. Использование ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина, напротив, уменьшали вероятность развития неоатеросклероза более чем в 2 раза [40].

Yonetsu T. при сравнении НПС и СЛП на различных сроках наблюдения (<9 мес, ≥9 – <48 мес и ≥48 мес) с использованием ОКТ установили, что интима с включением липидных бляшек на ранних сроках чаще встречалась у СЛП, а на отдаленных сроках в обоих видах стентов липидные включения определялись с одинаковой частотой [41].

Yoshida K., Sadamatsu K. сообщили о случаях поздней кальцификации в неоинтимае через 9 лет после имплантации НПС, что было подтверждено данными ВСУЗИ и мультиспиральной компьютерной томографии [42].

Yumoto K. и соавт. описали интересный случай рестеноза в покрытом сиролимузом стенте через 6 лет после имплантации. Через 8 мес после имплантации стента, покрытым паклитакселем, при баллонной ангиопластике рестеноза с помощью ОКТ обнаружили признаки увеличения просвета артерии, мальпозиции стента, а также «пустоты» между балками стента [43].

Неоатеросклероз и тромбоз

На сегодняшний день известно несколько факторов риска для позднего тромбоза стента. Это замедленное заживление артерии с неполной эндотелизацией; хроническое воспаление и реакция гиперчувствительности; отдаленная мальпозиция, связанная с позитивным ремоделированием; устьевое и/или бифуркационное стентирование; прорыв балки стента в некротическое ядро [8,43–45]. Помимо этих факторов, в последнее время появилось много данных, указывающих на важность неоатеросклероза в стенте как механизма отдаленного тромбоза после имплантации как СЛП так и НПС.

Nakasava и соавт. провели исследование, включающее гистологические данные [23]. Они подтвердили наличие неоатеросклероза как в группах с НПС, так и со СЛП, причем, в последних он обнаруживался раньше. Хотя непокрытые балки стента, как признак незавершенной эндотелизации, оставались основной причиной тромбоза СЛП, нельзя исключить важную роль прогрессирующего неоатеросклероза с разрывом неоинтимы как другого провоцирующего фактора поздних тромботических событий.

Ангиоскопические данные Nigo и соавт. [46] показали, что стенты, покрытые сиролимузом, способствуют образованию атеросклеротической желтой неоинтимы с большим количеством липидов к 10 мес, а тромбоз внутри стента преобладал в месте вновь сформировавшейся желтой неоинтимы. Lee и соавт. [47] опубликовали данные о разрыве неоинтимы внутри стента, полученные с помощью ВСУЗИ, который наблюдался

в 44% случаев в СЛП (среднее время наблюдения составило 33 мес) и в 100% НПС (среднее время наблюдения составило 108 мес). Полученные результаты говорят, что прогрессирование неоатеросклероза с интимальным разрывом является одним из механизмов отдаленного тромбоза стента. Хотя биологические механизмы, лежащие в основе тромбоза стента, зависят от типа стента, абсолютно очевидно, что неоатеросклероз играет значимую роль как фактор риска рестеноза и позднего тромбоза стента, причем в СЛП это происходит раньше [23]. Более быстрое развитие позднего тромбоза после вмешательства, происходящее в СЛП, по сравнению с НПС связано с более быстрым образованием неоатеросклеротической интимы и с ее последующим разрывом [45].

K. Yamaji и соавт. аспирировали тромбы у 48 пациентов после имплантации СЛП при развитии раннего тромбоза (<30 дней после имплантации), а также на отдаленных сроках (>1 года). При гистологическом исследовании тромбов выявлялось значительно большее содержание эозинофилов в тромбах на отдаленных сроках после имплантации. Интересно отметить, что наибольшее количество эозинофилов содержали тромбы с выраженным контрастированием области вокруг стента и неполным прилеганием стента к стенке артерии [48].

Терещенко А.С. и соавт. описали сравнительную характеристику СЛП различных генераций. Было показано, что очень поздний тромбоз стентов (более 1 года), покрытых зотаралимузом, встречается реже, чем у стентов с покрытиями первого поколения [49].

Карпов А.Ю. и соавт. в описании случаев отдаленных тромбозов стентов отразили данные об очень отдаленных тромбозах. В данном наблюдении у пациентов с ОКС при рестенозе стента при использовании ВСУЗИ было выявлено неполное прилегание стента к стенке артерии [50].

Заключение

Неоатеросклероз как поздний этап формирования пролиферативного заболевания коронарных артерий на установленных стентах характеризуется развитием своеобразной гистологической картиной атеромы, способной к разрыву и тромбообразованию. Клинические методы внутрикоронарной визуализации подтверждают формирование атеромы и ее отличие от фибромышечных рестенозов. Дальнейшие профилактические и лечебные воздействия на отдаленных сроках после стентирования коронарных артерий могут быть дополнены с учетом развития неоатеросклероза.

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

Литература

- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease: Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
- Komkov AA, Mazaev VP, Rjazanova SV. Study protocol "Neoatherosclerosis analysis" for investigating clinical flowing and neoatherosclerosis outcomes in prolonged follow-up after PCI. Abstract Book of National Russian Cardiology Congress. Moscow, 2015 September 22-25. Moscow: RCS; 2015:340. In Russian (Комков А. А., Мазеев В. П., Рязанова С. В. Протокол исследования «Анализ неоатеросклероза» по изучению клинического течения и исходов неоатеросклероза на отдаленных сроках после высокотехнологичных чрескожных коронарных вмешательств. Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. Москва, 22-25 сентября 2015. М.: ПКО; 2015: 340)
- Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, et al. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334:561-6.
- Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observation in 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:433-9.
- Kimura T, Abe K, Shizuta S, et al. Long-term clinical and angiographic follow-up after coronary stent placement in native coronary arteries. *Circulation* 2002;105:2986-91.
- Liistro F, Stankovic G, Di Mario C. First clinical experience with a paclitaxel eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis: immediate and long-term clinical and angiographic outcome. *Circulation* 2002;105:1883-6.
- Finn AV, Nakazawa G, Joner M. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1500-10.
- Chen MS, John JM, Chew DP, et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006;151:1260-4.
- Grube E, Dawkins K, Guagliumi G, et al. TAXUS VI final 5-year results: a multicentre, randomised trial comparing polymer-based moderate-release paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent for treatment of long, complex coronary artery lesions. *EuroIntervention* 2009;4:572-7.
- Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, et al. Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:390-8.
- Park DW, Hong MK, Mintz GS, et al. Two-year follow-up of the quantitative angiographic and volumetric intravascular ultrasound analysis after nonpolymeric paclitaxel-eluting stent implantation: late "catch-up" phenomenon from ASPECT study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2432-9.
- Nakagawa Y, Kimura T, Morimoto T, et al. Incidence and risk factors of late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation (3-year follow-up of the J-Cypher Registry). *Am J Cardiol* 2010;106:329-36.
- Kang SJ, Park DW, Mintz GS, et al. Serial long-term vascular changes after drug-eluting stent implantation assessed by serial volumetric intravascular ultrasound analysis. *Am J Cardiol* 2010;105:1402-8.
- Virmani R, Liistro F, Stankovic G, et al. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel eluting polymer stent system in humans. *Circulation* 2002;106:2649-51.
- Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
- Carter AJ, Aggarwal M, Kopia GA, et al. Long-term effects of polymer-based, slow-release, sirolimus-eluting stents in a porcine coronary model. *Cardiovasc Res* 2004;63:617-24.
- Farb A, Heller PF, Shroff S, et al. Pathological analysis of local delivery of paclitaxel via a polymer-coated stent. *Circulation* 2001;104:473-9.
- Chieffo A, Foglieni C, Nodari RL, et al. Histopathology of clinical coronary restenosis in drug-eluting versus bare metal stents. *Am J Cardiol* 2009;104:1660-7.
- Arbustini E, De Servi S, Bramucci E, et al. Comparison of coronary lesions obtained by directional coronary atherectomy in unstable angina, stable angina, and restenosis after either atherectomy or angioplasty. *Am J Cardiol* 1995;75:675-82.
- Inoue K, Abe K, Ando K, et al. Pathological analyses of long-term intracoronary Palmaz-Schatz stenting: Is its efficacy permanent? *Cardiovasc Pathol* 2004;13:109-15.
- Hasegawa K, Tamai H, Kyo E, et al. Histopathological findings of new in-stent lesions developed beyond five years. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:554-8.
- Nakazawa G, Vorpahl M, Finn AV, et al. One step forward and two steps back with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:623-8.
- Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1314-22.
- Park SJ, Kang SJ, Virmani R, et al. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2051-7.
- Yokoyama S, Takano M, Yamamoto M, et al. Extended follow-up by serial angiographic observation for bare-metal stents in native coronary arteries: from healing response to atherosclerotic transformation of neointima. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:205-12.
- Ueda Y, Nanto S, Komamura K, Kodama K. Neointimal coverage of stents in human coronary arteries observed by angioscopy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:341-6.
- Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103:934-40.
- Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, et al. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002;106:2200-6.
- Appleby CE, Bui S, Dzaavik V. A calcified neointima-"stent" within a stent. *J Invasive Cardiol* 2009;21:141-3.
- Fineschi M, Carrera A, Gori T. Atheromatous degeneration of the neointima in a bare metal stent: intravascular ultrasound evidence. *J Cardiovasc Med* 2009;10:572-3.
- Hooley SP, Starovoytov A, Hamburger JN. In-stent restenotic lesions can rupture: a case against plaque sealing. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;77:841-2.
- Kang SJ, Mintz GS, Park DW, et al. Tissue characterization of in-stent neointima using intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Am J Cardiol* 2010;106:1561-5.
- Habara M, Terashima M, Suzuki T. Detection of atherosclerotic progression with rupture of degenerated in-stent intima five years after bare-metal stent implantation using optical coherence tomography. *J Invasive Cardiol* 2009;21:552-3.
- Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, et al. Optical coherence tomography patterns of stent restenosis. *Am Heart J* 2009;158:284-93.
- Takano M, Yamamoto M, Inami S, et al. Appearance of lipid-laden intima and neovascularization after implantation of bare-metal stents extended late-phase observation by intracoronary optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:26-32.
- Kang SJ, Mintz GS, Akasaka T, et al. Optical coherent tomographic analysis of in-stent neo-atherosclerosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2011;123:2913-5.
- Taniwaki M, Windecker S, Zaugg S, et al. The association between in-stent neoatherosclerosis and native coronary artery disease progression: a long-term angiographic and optical coherence tomography cohort study. *Eur Heart J* 2015;36:2167-2176.
- Iijima R, Araki T, Nagashima Y, et al. Incidence and predictors of the late catch-up phenomenon after drug-eluting stent implantation. *Intern J of Cardiol* 2013;168:2588-2592.
- Granata F, Attiziani G, Tartaglione B et al. Atypical "vacuum" inside of neoatherosclerosis long term after DES implantation: Insights from optical coherence tomography. *Intern J of Cardiol* 2015;199:221-222.
- Yonetsu T, Kato K, Kim SJ, et al. Predictors for Neoatherosclerosis: A Retrospective Observational Study from the Optical Coherence Tomography Registry. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:748-755.
- Yonetsu T, Kim JS, Kato K, et al. Comparison of Incidence and Time Course of Neoatherosclerosis Between Bare Metal Stents and Drug-Eluting Stents Using Optical Coherence Tomography. *Am J Cardiol* 2012;110:933-939.
- Yoshida K, Sadamatsu K. A severely calcified neointima 9 years after bare metal stent implantation. *Cardiovasc Revasc Med* 2012;13:350-352.
- Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
- Nakazawa G, Yazdani SK, Finn AV, et al. Pathological findings at bifurcation lesions: the impact of flow distribution on atherosclerosis and arterial healing after stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1679-87.
- Nakazawa G, Finn AV, Joner M, et al. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation* 2008;118:1138-45.
- Higo T, Ueda Y, Oyabu J, et al. Atherosclerotic and thrombotic neointima formed over sirolimus drug-eluting stent: an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:616-24.
- Lee CW, Kang SJ, Park DW, et al. Intravascular ultrasound findings in patients with very late stent thrombosis after either drug-eluting or bare-metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1936-42.
- Yamaji K, Kubo S, Inoue K, et al. Association of Localized Hypersensitivity and In-Stent Neoatherosclerosis with the Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis. *PLoS ONE* 2014;9(11):e113870.
- Tereshchenko A. S., Mironov V. M., Merkulov E. V., et al. Late and very late drug-elution stent thrombosis. *Atherosclerosis* 2014;1:9-16. Russian (Терещенко А. С., Миронов В. М., Меркулов Е. В., и др. Поздние и очень поздние тромбозы стентов с лекарственным покрытием. *Атеросклероз и Дислипидемии* 2014;1:9-16)
- Karpov JuA, Samko AN, Buza VV. Coronary Angioplasty and stenting. Moscow: MIA; 2010. In Russian (Карпов Ю.А., Самко А.Н., Буза В.В. Коронарная ангиопластика и стентирование. Москва: МИА; 2010)

Поступила: 09.12.2015

Принята в печать: 10.12.2015

ПЛЕЙОТРОПНОСТЬ СТАТИНОВ. ИМЕЮТСЯ ЛИ ВОЗМОЖНОСТИ ОБЪЯСНЕНИЯ ФЕНОМЕНА?

И.А. Латфуллин*, Л.Ф. Галиуллина, И.З. Рахматуллин, В.В. Клочков, А.В. Аганов

Казанский Федеральный университет, Институт физики. 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18

В данной работе выдвигается гипотеза, что возможные особенности в проявлении плеiotропности статинов могут быть связаны, в частности, с различиями их взаимодействия с клеточной мембраной. С помощью метода спектроскопии ядерного магнитного резонанса были исследованы молекулярные комплексы правастатина и симвастатина с моделями клеточных мембран. Было показано, что правастатин взаимодействует практически только с поверхностью мембраны и поэтому для его проникновения внутрь клетки требуется активная транспортная система, симвастатин же локализуется внутри модельной клеточной мембраны, поэтому может пассивно проникать в клетки организма. Возможно, эти различия и обуславливают разные проявления плеiotропности данных статинов.

Ключевые слова: статины, плеiotропные эффекты, ядерный магнитный резонанс.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):634-637

Pleiotropic effects of statins. Are there opportunities to explain of the phenomenon?

I.A. Latfullin*, L.F. Galiullina, I.Z. Rakhmatullin, V.V. Klochkov, A.V. Aganov

Kazan Federal University, Institute of Physics. Kremlevskaya ul. 18, Kazan, 420008, Russia

A hypothesis that possible pleiotropic features of different statins could be explained by distinctions in their interaction with cell membrane is suggested. Molecular complexes of pravastatin and simvastatin with model of cell membrane were studied by method of nuclear magnetic resonance spectroscopy. It was shown that pravastatin interacts almost exclusively with a surface of cell membrane and, therefore active transport system is needed to deliver pravastatin into the cell. In contrast, simvastatin is located in the inner part of model cell membrane. That's why it can passively penetrate into organism cells. Perhaps, these differences lead to distinctions of pleiotropic properties of these statins.

Keywords: statins, pleiotropic effects, nuclear magnetic resonance.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(6):634-637

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): IALatfullin@kpfu.ru

Введение

В настоящее время статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзимА-редуктазы) – наиболее распространенные препараты для борьбы с гиперхолестеринемией, одним из основных факторов риска развития атеросклероза. Их эффективность была продемонстрирована в широко известном исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [1].

Наряду с гипополипидемическим действием статинов (снижение содержания холестерина и липопротеинов низкой плотности, повышение уровня липопротеинов высокой плотности, снижение уровня триглицеридов) обнаруживаются плеiotропные (нелипидные) свойства, основными из которых являются улучшение функции эндотелия, подавление воспалительной активности в сосудистой стенке, снижение агрегации тромбоцитов и пролиферативной активности гладкомышечных клеток, а также ряд других свойств, механизмы которых недостаточно изучены [2]. При этом отмечается, что их плеiotропные эффекты могут суще-

ственно различаться. Подтверждением этого является работа [3], в которой было выявлено разнонаправленное действие аторвастатина и правастатина на фактор Виллебранда: повышение в случае применения правастатина и понижение при использовании аторвастатина. Со времени той публикации прошло много лет, однако в доступной нам литературе мы не обнаружили объяснения этому феномену.

В нашей работе выдвигается гипотеза, что возможные особенности в проявлении плеiotропности статинов могут быть связаны, в частности, с различиями их взаимодействия с клеточной мембраной. Для обоснования предположения был использован метод ядерного магнитного резонанса (ЯМР) высокого разрешения – наиболее эффективный метод для целей структурно-динамического анализа в растворах. В качестве объектов исследования были выбраны используемые в клинической практике статины: правастатин и симвастатин, сходные по химической структуре, но отличающиеся по своим плеiotропным свойствам [4]. Симвастатин является лактоном и не активен до тех пор, пока в результате биохимических процессов, происходящих в печени, не раскроется циклическое кольцо (рис. 1,б) и не образуется оксикислота. Кроме того, молекула симвастатина имеет в алифатической цепи синтетически введенную дополнительную метильную группу CH_3 -23 (рис. 1,б). В отличие от симвастатина правастатин изначально представляет собой оксикислоту. Модельными мембранами служили мицеллы додецилсульфата натрия (ДСН).

Сведения об авторах:

Латфуллин Ильдус Анварович – д.м.н., профессор кафедры медицинской физики, Институт физики КФУ

Галиуллина Лейсан Фаритовна – к.ф.-м.н., доцент той же кафедры

Рахматуллин Ильфат Зуфарович – м.н.с.

научно-исследовательской лаборатории ЯМР-структура, Институт физики КФУ

Клочков Владимир Васильевич – д.х.н., профессор кафедры медицинской физики, Институт физики КФУ

Аганов Альберт Вартанович – д.х.н., профессор, заведующий той же кафедрой

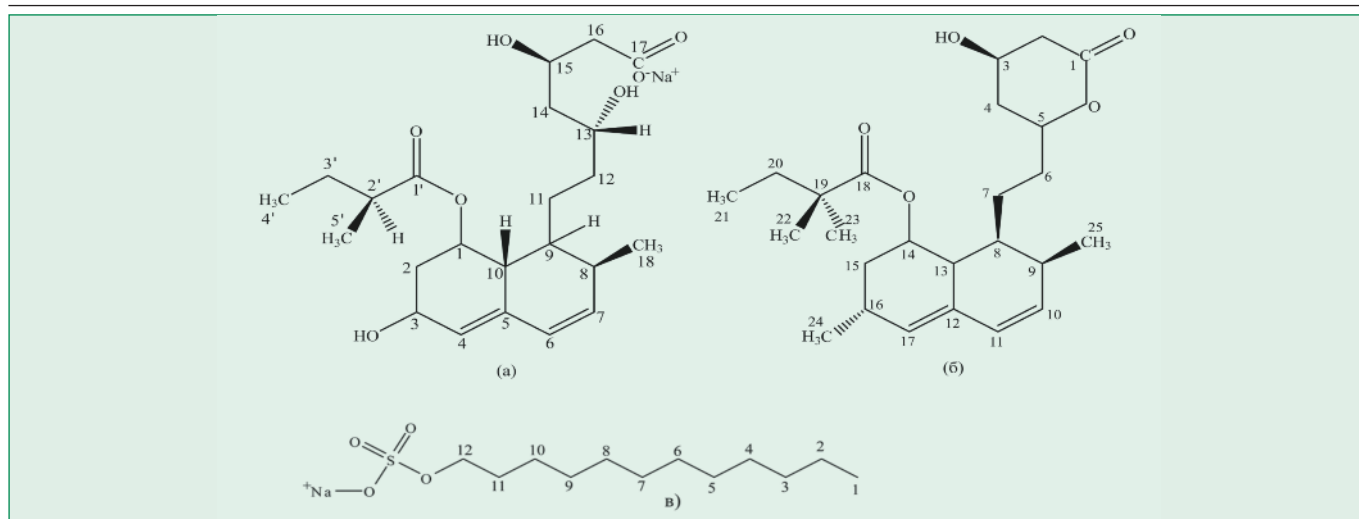


Рисунок 1. Химические структуры правастатина (а), симвастатина (б), додецилсульфата натрия (в)

Материал и методы

Правастатин и симвастатин были приобретены в Sigma-Aldrich Rus (Москва, Россия) и использованы без дополнительной очистки (степень очистки правастатина >98%, симвастатина >97%). Для ЯМР экспериментов были приготовлены растворы веществ в D₂O (с замещением 99%) с концентрацией 6 г/л с добавлением ДСН с концентрацией выше критической концентрации мицеллообразования (23 ммоль/л), приготовленные непосредственно в стандартных 5 мм ампулах (XR-55). Объем каждого из образцов – 500 мкл.

Спектры ЯМР были записаны на импульсном ЯМР спектрометре с Фурье-преобразованием Bruker Avance 500 с частотой ¹H 500,13 МГц, ¹³C 125,758 МГц с использованием с 5 мм z-градиентного инверсного датчика при температуре 303 (±0,1) К. Химические сдвиги ¹H отсчитывали от соответствующих линий остаточных протонов растворителя H₂O (δ ¹H 4,72 м.д.). ¹H ЯМР спектры записаны с использованием 90° импульсов длительностью 7,0 мкс и задержкой между импульсами 2 с; ширина спектра sw=9,4 м.д. Полное отнесение ¹H ЯМР спектров произведено с использованием 2D COSY, HSQC и HMBC экспериментов. Точность в измерении химических сдвигов ¹H составляла ±0,01 м.д. Структура молекулярных комплексов исследовалась с помощью экспериментов 2D NOESY. Время между двумя накоплениями NOESY спектров было не менее, чем в три раза длиннее времени продольной релаксации T₁ для молекул ДСН и статинов.

Результаты

На рис. 1 приведены химические структуры правастатина и симвастатина и додецилсульфата натрия.

Химические структуры правастатина и симвастатина были подтверждены одномерными ¹H и ¹³C, и двумерными ЯМР экспериментами. Сигналы в спектре ЯМР ¹H были отнесены с использованием двумерных

экспериментов, таких как ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC и ¹H-¹³C HMBC.

Чтобы исследовать расположение молекул правастатина и симвастатина в модельной мембране, были проведены 2D NOESY ЯМР эксперименты (рис. 2,3).

Обсуждение

Ранее группой Mason и соавт. высказывалось предположение, что особенности в фармакологических свойствах статинов могут объясняться различиями в их взаимодействии с клеточной мембраной [5]. Однако исследования этой группы проводились методом рентгеновского дифракционного анализа, соответственно, для твердотельных образцов, и поэтому их результаты не могут быть достоверно применены к организму человека, где все процессы происходят в жидкой среде – растворах. Одной из наиболее эффектив-

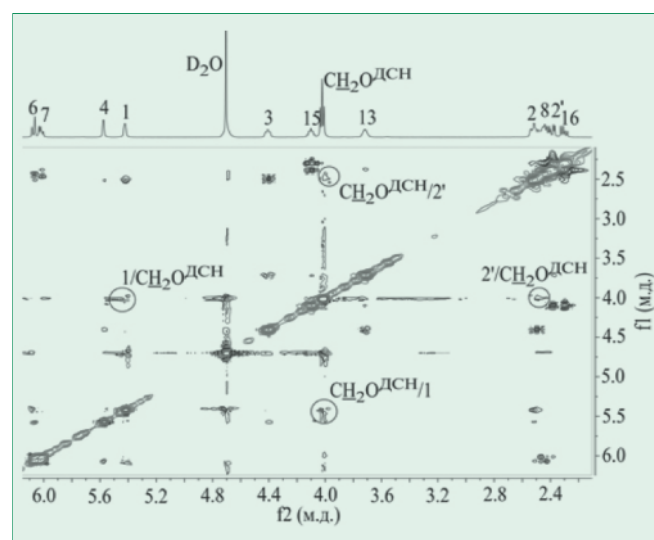


Рисунок 2. 2D NOESY ЯМР спектр правастатина в растворе D₂O+мицеллы додецилсульфата натрия при 303К. Время смешивания τ_m=50 мс (пояснения в тексте)

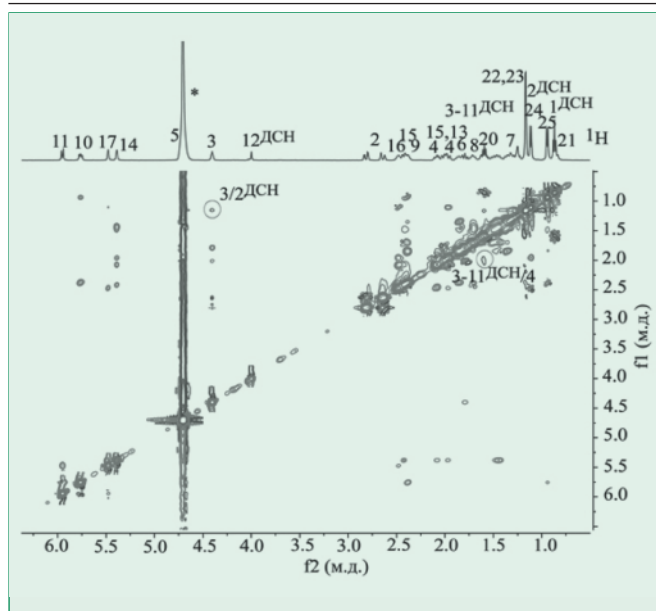


Рисунок 3. 2D NOESY ЯМР спектр симвастатина в растворе D_2O +мицеллы додецилсульфата натрия при $T=303K$. Время смешивания $\tau_m=100$ мс (пояснения в тексте)

ных методик ЯМР для исследования пространственного строения молекул и молекулярных комплексов в растворе является спектроскопия 2D NOESY. Недиагональные кросс-пики в таком двумерном спектре соответствуют ядерным эффектам Оверхаузера, возникающим между близко расположенными ядрами (<50 нм) или ядрами, находящимися в химическом обмене. Однако непосредственное исследование структуры клеточных мембран с помощью метода ЯМР затруднено, поскольку время протонной релаксации для фосфолипидных агрегатов оказывается слишком малым в шкале ЯМР химических сдвигов ($<10^{-6}$ с), что приводит к сильному уширению линий в спектрах и затрудняет их анализ. В связи с этим в данной работе взаимодействие

статинов с поверхностью клеточной мембраны исследовалось на модельных мембранах, в качестве которых были выбраны мицеллы додецилсульфата натрия (ДСН) (рис. 1, в), в последние годы часто применяемые в подобных исследованиях [6-11]. В отличие от фосфолипидов, которые формируют бислои и мультислои в водных растворах, молекулы додецилсульфата натрия в растворах способны формировать мицеллы – относительно небольшие агрегаты сферической формы, распределенные по всему раствору [12]. Наличие у ДСН полярной гидрофильной головной группы и гидрофобного «хвоста» по аналогии с фосфолипидными молекулами делает ДСН подходящей модельной системой для изучения взаимодействия различных составляющих клеточных мембран, в том числе холестерина, с фосфолипидными мембранами.

2D NOESY спектры правастатина (рис. 2) и симвастатина (рис. 3) содержат несколько кросс-пигов с сигналами мицелл ДСН. При этом в спектре на рис. 2 наблюдаются эффекты Оверхаузера между протонами правастатина и протонами группы CH_2O ДСН, близкими к полярной части молекул, образующей поверхность модельной мембраны. В то же время в спектре на рис. 3 имеются кросс-пики между сигналами симвастатина и сигналами протонов ДСН гидрофобного «хвоста» (CH_2-2 , $CH_2-(3-11)$), которые расположены внутри мицелл и имитируют внутреннюю часть клеточной мембраны. Таким образом, можно сделать вывод, что правастатин локализуется практически только на поверхности клеточной мембраны за счет взаимодействия кислородных атомов правастатина с полярной частью молекул ДСН. В отличие от него симвастатин, по-видимому, проникает во внутреннюю часть клеточной мембраны, располагаясь между гидрофобными «хвостами» ДСН. Это объясняет, почему правастатин не может пассивно проникать внутрь клетки, в отличие от сим-

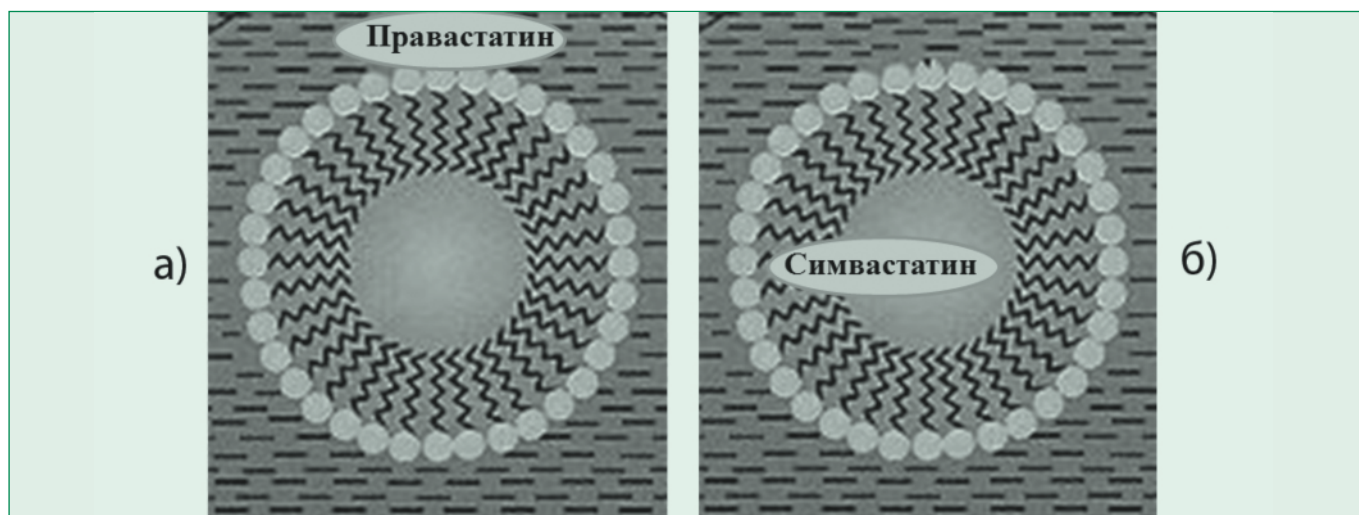


Рисунок 4. Схематическое изображение структуры комплексов правастатина (а) и симвастатина (б) с мицеллами додецилсульфата натрия

вастатина, и может служить ключом к пониманию отличий в их плейотропности. Расположение исследованных статинов в модельной клеточной мембране схематично представлено на рис. 4.

Вероятно, правастатин образует комплекс с поверхностью модельной мембраны путем электростатического взаимодействия частично отрицательно заряженных атомов кислорода, связанных с алифатическими цепочками, с ионами Na^+ и с полярными группами «головной» части молекул ДСН. Симвастатин же является электрически нейтральной молекулой, поэтому способен проникать внутрь мицеллы за счет гидрофобных взаимодействий.

Заключение

ЯМР исследования молекулярных комплексов правастатина и симвастатина с модельными мембранами показали, что молекулы статинов могут отличаться

расположением в клеточной мембране. Правастатин взаимодействует практически только с поверхностью мембраны и поэтому для его проникновения внутрь клетки требуется активная транспортная система, симвастатин же локализуется внутри модельной клеточной мембраны, поэтому может пассивно проникать в клетки организма. Возможно, это обуславливает различие в проявлении плейотропности рассмотренных статинов. Мы полагаем, что необходимы дальнейшие исследования с использованием других препаратов этой группы, особенно – влияющих на инсулинорезистентность.

Конфликт интересов. Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Литература

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of Cholesterol lowering in 4444 patients coronary heart disease in Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
2. Aronov DM. Pleiotropic effects of statins. *Kardiologiya* 2008; 8: 60-8. In Russian (Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов. *Кардиология* 2008; 8: 60-8).
3. Pokrovskaya EV, Gratsianskii NA, Averkov OV, et al. Acute coronary syndrome without ST-segment elevation on ECG: opposite changes of hemostasis with early use of atorvastatin and pravastatin. *Kardiologiya* 2003; 6: 4-13. In Russian (Покровская Е.В., Грацианский Н.А., Аверков О.В., и др. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ: разнонаправленные изменения показателей гемостаза при раннем применении аторвастатина и правастатина. *Кардиология* 2003; 6: 4-13).
4. Thomson GR A handbook of hyperlipidemia. London: Current Science; 1989.
5. Mason R.P., Walter M.F., Day Ch.A., Jacob R.F. Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. *The American journal of cardiology* 2005; 96: 11F-23F.
6. Callion L., Lequin O., Khemtremourian L. Evaluation of membrane models and their composition for islet amyloid polypeptide-membrane aggregation. *Biochim. Biophys. Acta* 2013; 1828: 2091-8.
7. Henry G.D., Sykes B.D. Methods to study membrane protein structure in solution. *Methods Enzymol* 1994; 239: 515-35.
8. Galiullina L.F., Blokhin D.S., Aganov A.V., Klochkov V.V. Investigation of cholesterol+model of biological membrane complex by NMR spectroscopy. *MRSej* 2012; 14: 12204-10.
9. Novotna P., Goncharova I., Urbanova M. Mutual structural effect of bilirubin and model membranes by vibrational circular dichroism. *Biochim. Biophys. Acta* 2014; 1838: 831-41.
10. Usachev K.S., Filippov A.V., Filippova E.A., et al. Solution structures of Alzheimers amyloid A β 13-23 peptide: NMR studies in solution and in SDS. *J Mol Struct* 2013; 1049: 436-40.
11. Galiullina L.F., Rakhmatullin I.Z., Klochkova E.A., et al. Structure of pravastatin and its complex with sodium dodecyl sulfate micelles studied by NMR spectroscopy. *Magnetic resonance in chemistry* 2015; 53(2): 110-4.
12. Wang G., Keifer P., Peterkofsky A. Solution structure of the N-terminal amphitropic domain of Escherichia coli glucose-specific enzyme IIA in membrane-mimetic micelles. *Protein Science* 2003; 12: 1087-96.

Поступила: 02.11.2015

Принята в печать: 28.11.2015

НЕКОМПАКТНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Е.А. Мершина^{1,2}, Р.П. Мясников^{3*}, О.В. Куликова³, М.С. Харлап³, С.Н. Корецкий³, О.М. Ларина¹, В.Е. Синицын^{1,2}, С.А. Бойцов³

¹ Лечебно-реабилитационный центр. 125367, Москва, Ивановское шоссе, 3

² Российская медицинская академия последилового образования
123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

³ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101000, Москва, Петроверигский пер., 10

Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка (НКМЛЖ) относится к неклассифицируемым кардиомиопатиям, генез её до конца не ясен. Данный вид кардиомиопатии характеризуется повышенной трабекулярностью с образованием глубоких межтрабекулярных карманов. НКМЛЖ может существовать как в виде изолированной формы, так и в сочетании с другими врожденными заболеваниями. Клиническая картина кардиомиопатии различна: выявляются как бессимптомные формы, так и формы с прогрессирующим течением заболевания, проявляющимся сердечной недостаточностью, стенокардией, тромбоэмболическими осложнениями, желудочковыми нарушениями ритма сердца. В некоторых случаях болезнь дебютирует с развития внезапной сердечной смерти. В то же время существует проблема внезапной декомпенсации НКМЛЖ, существенный вклад в развитие которой вносит присоединение острого миокардита.

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия левого желудочка, дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть, магнитно-резонансное исследование сердца.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):638–642

The non-compact left ventricle cardiomyopathy: clinical features and diagnostic capabilities

E.A. Mershin^{1,2}, R.P. Myasnikov^{3*}, O.V. Kulikova³, M.S. Kharlap³, S.N. Koretskiy³, O.M. Larina¹, V.E. Sinitsyn^{1,2}, S.A. Boytsov³

¹ Treatment and Rehabilitation Center. Ivankovskoe shosse 3, Moscow, 125367 Russia

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

³ State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The non-compact left ventricular cardiomyopathy (NCLVC) refers to the non-classified cardiomyopathies. Its cause is not completely clear. NCLVC is characterized by an increased trabecular with the formation of deep intertrabecular crypts. It can exist either in isolated form or in combination with other congenital diseases. The clinical features of NCLVC are different: asymptomatic forms are identified as well as forms with the progressive course of the disease, with heart failure, angina, thromboembolic complications, and ventricular arrhythmias. In some cases, the disease starts with the sudden cardiac death. The sudden decompensation of NCLVC also could arise due to the development of acute myocarditis.

Keywords: non-compact left ventricle cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, heart failure, sudden cardiac death, magnetic resonance imaging of the heart.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(6):638–642

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

Введение

Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка (НКМЛЖ) представляет собой редкое заболевание сердца неишемической природы, характеризующееся повышенной трабекулярностью миокарда левого же-

лудочка (ЛЖ) с наличием глубоких межтрабекулярных «карманов», ремоделированием его полости и постепенным снижением сократительной способности.

Несмотря на появление в мировой литературе новых работ, посвященных клиническим проявлениям, диагностике и лечению НКМЛЖ, эта форма кардиомиопатии остается малоизвестной широкому кругу клиницистов. Учитывая крайне неблагоприятный прогноз для пациентов с НКМЛЖ, ранняя диагностика и своевременное начало лечения являются единственной возможностью для пациента снизить риск тромбоэмболических осложнений и проявлений сердечной недостаточности (СН).

В настоящее время интерес к проблеме ранней диагностики НКМЛЖ среди кардиологов растет. Последнему способствует появление современных методов визуализации сердца, внедрение в широкую практику генетических методов исследования, и это позволяет надеяться на определение четких клинических, генетических и инструментальных предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с НКМЛЖ в будущем и поз-

Сведения об авторах:

Мершина Елена Александровна – к.м.н., зав. отделением томографии ЛРЦ; доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики РМАПО

Мясников Роман Петрович – к.м.н., н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦ ПМ

Куликова Ольга Викторовна – врач-кардиолог ГНИЦ ПМ

Харлап Мария Сергеевна – к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦ ПМ

Корецкий Сергей Николаевич – к.м.н., врач функциональной диагностики ГНИЦ ПМ

Ларина Ольга Михайловна – к.м.н., врач-рентгенолог отделения томографии ЛРЦ

Синицын Валентин Евгеньевич – д.м.н., профессор, руководитель Центра лучевой диагностики ЛРЦ; профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики РМАПО

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, директор ГНИЦ ПМ.

волит вывести проблему тактики ведения этих больных на более высокий уровень.

Эпидемиология

Американская ассоциация сердца относит НКМЛЖ к первичным генетическим кардиомиопатиям, а ВОЗ выделяет ее в группу неклассифицируемых кардиомиопатий. Benjāmin и соавт. под некомпактностью миокарда ЛЖ понимают «губчатый» миокард, сформированный вследствие нарушения внутриутробной закладки миокарда, характеризующийся тонким компактным эпикардиальным слоем и толстым некомпактным эндокардиальным слоем с выраженной трабекулярностью и щелевидными пространствами, сообщающимися с полостью левого желудочка (ЛЖ), а не с коронарным кровотоком [1]. Согласно литературным данным распространенность заболевания колеблется в пределах 0,014% до 0,17% [2,3], однако, учитывая проблему гипо- и гипердиагностики НКМЛЖ, эти данные носят весьма условный характер. Во-первых, распространенность некомпактного миокарда в прошлом была недооценена из-за отсутствия знаний о заболевании и его сходства с другими кардиомиопатиями (гипертрофической, дилатационной). Во-вторых, достаточно часто выраженную трабекулярность и добавочные хорды ошибочно принимают за некомпактный миокард, что приводит к гипердиагностике заболевания.

В литературе описаны различные варианты возникновения НКМЛЖ, начиная от спорадических форм и заканчивая семейными случаями заболевания. Первые сообщения о НКМЛЖ появились в детской практике, при этом семейная форма наблюдалась в 40-50% случаев. Во взрослой популяции семейная форма НКМЛЖ встречается в 18% случаев [4]. В ряде научных публикаций [5-7] описываются изменения в генотипе больных с семейной формой НКМЛЖ, однако гены, ответственные за спорадические формы, еще мало изучены. В настоящее время известны два типа наследования – аутосомно-рецессивный [6] и сцепленный с полом. Последние исследования [8,9] свидетельствуют о наличии мутаций в гене G4, 5, расположенном в локусе Xq28 [10,11]. Данная мутация может проявляться не только при изолированной форме НКМЛЖ, но и при наличии других врожденных заболеваний. Существует связь между нейромышечными заболеваниями и НКМЛЖ.

Патогенетические аспекты

Впервые некомпактный миокард описал в 1932 г. Bellet S. [3], который при аутопсии новорожденного с атрезией аорты и коронарно-желудочковой фистулой выявил губчатую структуру миокарда. Следующее упоминание о некомпактном миокарде относятся к 1986 г., когда на основании данных аутопсии у женщины 33-х лет был описан случай сохранившихся «желу-

дочковых синусов», характерных для внутриутробного состояния сердца, что привело к развитию тяжелой кардиомиопатии и летальному исходу [12].

Патогенез некомпактного миокарда до конца не ясен; существует несколько точек зрения на процесс развития заболевания, одной из которых является патология эмбрионального развития сердечной мышцы.

В раннем периоде эмбриогенеза миокард представляет собой губчатую структуру с глубокими межтрабекулярными карманами, сообщающимися с полостью левого желудочка. На 6-8 нед нормального эмбриогенеза происходит уплотнение губчатого слоя, начиная от эпикарда к эндокарду, от основания сердца к его верхушке. В это же время начинает формироваться коронарный кровоток, и глубокие межтрабекулярные пространства уменьшаются до капилляров [13,14]. Заключительным этапом формирования компактного миокарда является развитие трехслойной спиральной системы волокон миокарда (продольных, косых и циркулярных), обеспечивающей идеальную контрактильность, расслабление и переносимость нагрузок давлением.

При нарушении формирования компактного миокарда в процессе эмбриогенеза наблюдается сохранение патологического слоя некомпактного миокарда и обеднение капиллярной сети. Поступление крови в капиллярное русло при этом происходит непосредственно из полости левого желудочка. Эти изменения постепенно вызывают развитие микроциркуляторных нарушений в многочисленных трабекулах и несоответствие массы миокарда с количеством кровоснабжающих его капилляров. В конечном итоге оба процесса приводят к уменьшению субэндокардиальной перфузии, несмотря на отсутствие стенозов коронарных артерий.

Другая теория патофизиологии НКМЛЖ базируется на вторичном характере изменений и предполагает формирование повышенной трабекулярности в течение всей жизни под действием различных факторов [16].

Например, микроциркуляторная дисфункция или нарушение обмена веществ могут привести к ишемии миокарда, тем самым стимулируя увеличение трабекулярности [10]. Кроме того, повышенная трабекулярность сочетается с заболеваниями клапанного аппарата и хронической почечной недостаточностью, которые характеризуются повышенной пред- и постнагрузкой [16].

Клинические проявления

Как правило, основными синдромами, определяющими прогноз и качество жизни у пациентов с НКМЛЖ, являются СН, аритмический, тромбоэмболический и ишемический синдромы [17, 18] (рис. 1). В то же время все чаще в современной литературе обсуждается роль миокардита при НКМЛЖ как пускового фактора декомпенсации кардиомиопатии [19] (рис. 2).

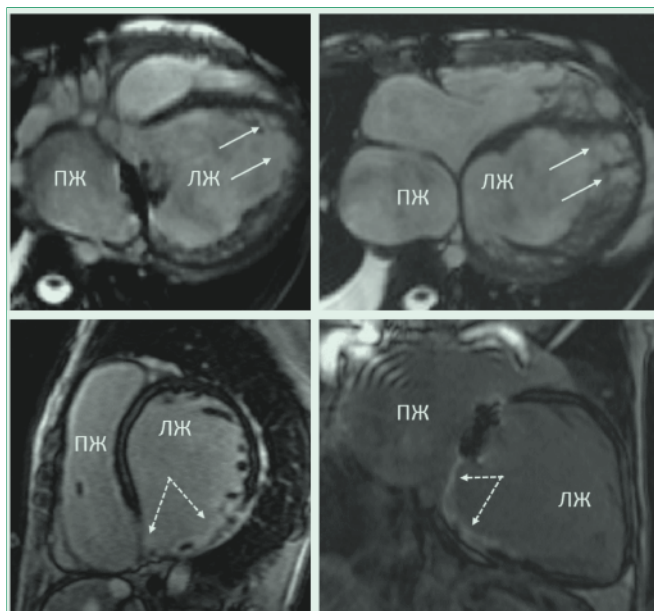


Рисунок 1. Женщина, 24 года. Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка.

Состояние после протезирования митрального клапана. Расширение полости левого желудочка с выраженным снижением его сократительной способности – фракция выброса 10%. Участки некомпактного миокарда выявляются в области верхушки, передней и боковой стенок (сплошные стрелки), соотношение толщины некомпактного и компактного слоев более 2,3. В нижнеперегородочном сегменте межжелудочковой перегородки и в нижней стенке ЛЖ определяется зона трансмурального накопления контрастного препарата – постишемические изменения (пунктирные стрелки). При генетическом анализе выявлена мутация в гене MYH7. ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек

Механизм развития СН при НКМЛЖ обусловлен нарушением нормальной архитектоники миокарда в процессе эмбриогенеза, что приводит к нарушению диастолической функции ЛЖ по рестриктивному типу

[20]. В дальнейшем при прогрессировании заболевания происходит выраженное снижение сократительной способности миокарда, что напрямую связано с отсутствием адекватного сокращения некомпактного слоя миокарда, занимающего большую часть от общей массы сердца. Кроме этого, свой вклад в развитие СН вносит хроническая микроциркуляторная ишемия, возникающая из-за недостаточного кровоснабжения некомпактного слоя [21].

Наличие межтрабекулярных пространств, сопутствующая фибрилляция предсердий, а также снижение насосной функции сердца создают условия для развития внутрисердечных тромбов (рис.3). Согласно литературным данным тромбоз полости левого желудочка встречается в 9% случаев, тромбоэмболия по большому кругу кровообращения – в 21% [22]. Тромбоэмболические осложнения – это основная причина тяжелой инвалидизации пациентов с некомпактным миокардом, известны случаи манифестации заболевания с тромбоэмболическими осложнениями [23].

Нарушения ритма и проводимости характерны для данного заболевания. Ведущими в структуре нарушений ритма являются желудочковые нарушения ритма: пароксизмальная неустойчивая и устойчивая желудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия [20]. Механизмы развития аритмий до конца не ясны, существуют предположения, что губчатое строение некомпактного слоя приводит к электрической нестабильности миокарда, что, в свою очередь, приводит к развитию аритмий [24-26].

Daimon Y. и соавт. показали, что неоднородность сигнала от зоны некомпактного миокарда, выявляемая по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением, может коррелировать с раз-

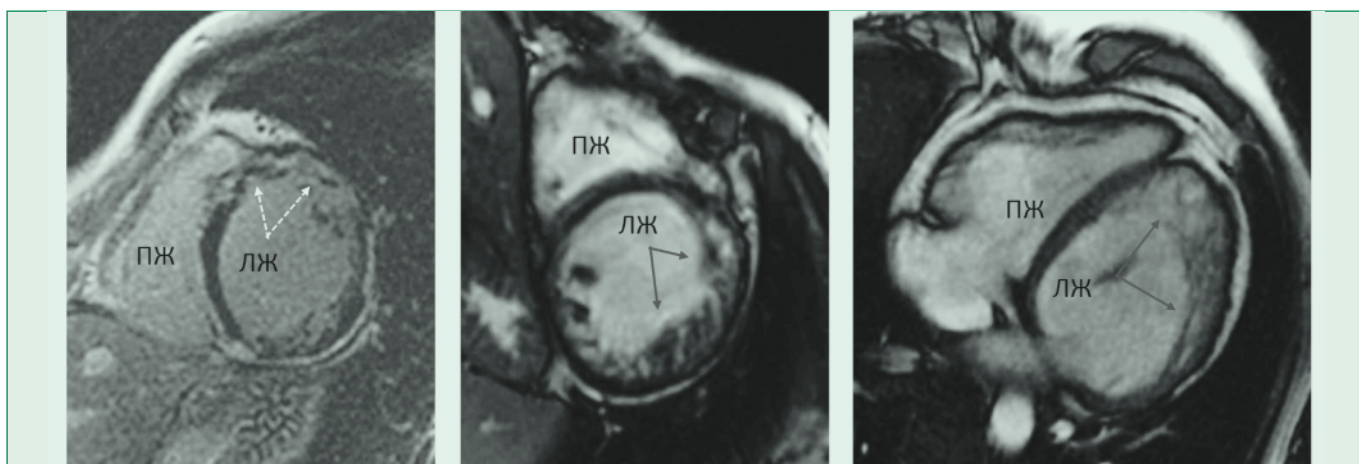


Рисунок 2. Женщина, 36 лет. Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка.

По данным ЭКГ и результатам холтеровского мониторинга выявлены нарушения ритма сердца. Расширение полости левого желудочка до 68 мм с выраженным снижением его сократительной способности – фракция выброса 25%. Участки некомпактного миокарда выявляются в области верхушки, передней, нижней и боковой стенок (сплошные стрелки), соотношение толщины некомпактного и компактного слоев более 2,3. В среднем переднем и среднем передне-боковом сегментах ЛЖ определяются участки интрамурального накопления контрастного препарата – поствоспалительные изменения (пунктирные стрелки). ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек

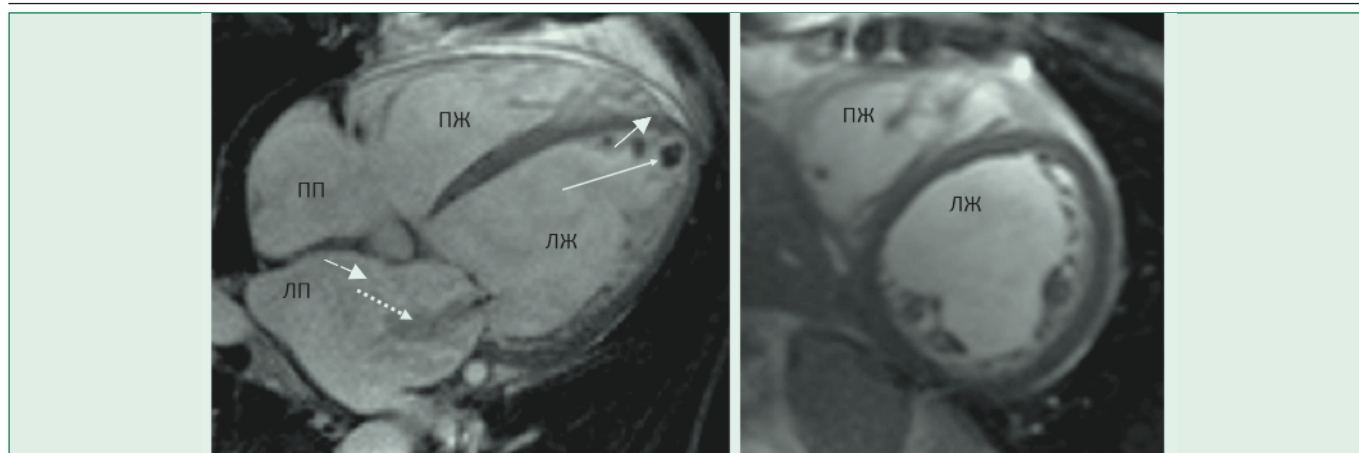


Рисунок 3. Мужчина, 49 лет. Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка.

По данным ЭКГ и результатам холтеровского мониторингирования выявлены нарушения ритма сердца. Расширение полости левого желудочка до 73 мм с выраженным снижением его сократительной способности (фракция выброса 16%), митральная регургитация 2 ст. (пунктирная стрелка). Участки некомпактного миокарда выявляются в области верхушки, передней, нижней и боковой стенок, соотношение толщины некомпактного и компактного слоев более 2,3. В межтрабекулярных «карманах» визуализируются множественные мелкие гипоинтенсивные тромбы (сплошная стрелка). ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие

витиём желудочковых аритмий [27]. Фибрилляция предсердий также весьма характерна для пациентов с НКМЛЖ, и встречается в 25% случаев [22]. Причиной этому является прогрессирующий эндокардиальный фиброз с постепенным вовлечением проводящей системы сердца.

Казалось бы, что, несмотря на понятный генез и клинику заболевания, верификация некомпактного миокарда затруднительна из-за особенностей диагностики заболевания. Одним из стандартов диагностики НКМЛЖ является эхокардиографическое исследование. Существует ряд критериев, позволяющих поставить верный диагноз. Первыми критерии диагностики предложили Chin и соавт. [4], подсчитавшие соотношение между расстоянием от эпикарда до основания трабекул (X) и расстоянием от эпикарда до верхушки трабекул (Y), измеренное в конце диастолы [4]. Прогрессирующее снижение отношения X/Y было замечено у пациентов с некомпактной кардиомиопатией [4]. Последние исследования показали, что отношение $<0,5$ на основе измерений, полученных в парастернальной проекции по короткой оси, лучше всего подходит для установления диагноза НКМЛЖ [28]. В критериях некомпактности миокарда по Chin и соавт. [4] отсутствуют условия наличия определенного количества трабекул, также не учитываются признаки кровотока в межтрабекулярных пространствах при цветной доплерографии. Наиболее часто в клинической практике используются критерии Jenni с соавт. [29]: соотношение толщины некомпактного слоя к толщине компактного $>2,0$ (в конце систолы, в проекции короткой оси) при отсутствии других сердечных аномалий. Критерии Stollberger C. с соавт. включают в себя наличие как минимум 3-х отдельных трабекул [30], а также соотношение толщины некомпактного слоя и компактного $>2,0$ [7].

Используя метод эхокардиографии как скрининговый для исключения НКМЛЖ, можно столкнуться с проблемами гиподиагностики в связи с трудностью визуализации и оценки структуры миокарда, и гипердиагностики у пациентов с доброкачественной повышенной трабекулярностью.

«Золотым стандартом» диагностики НКМЛЖ является МРТ сердца, которое позволяет визуализировать двухслойную структуру миокарда с более высоким пространственным разрешением, чем рутинная эхокардиография. Сканирование в косых проекциях дает возможность выявить изменения в области верхушки ЛЖ и дифференцировать их с апикальной формой гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), комбинации апикальной формы ГКМП и НКМЛЖ. Также дифференциальный диагноз проводится с декомпенсированным гипертоническим сердцем, аномальными хордами, тромбозом верхушки ЛЖ, дилатационной кардиомиопатией [28].

Существует два различных метода диагностики некомпактного миокарда с помощью МРТ. Первый метод был предложен Jaquier с соавт. [31]. Они предложили вычислять соотношение массы некомпактного слоя и общей массы миокарда. Критерием некомпактности миокарда ЛЖ является значение данного соотношения 20% и более. Чувствительность и специфичность данного метода составляют 91,6% и 86,5%, соответственно. У пациентов с критериями некомпактности, нормальными размерами и функцией ЛЖ при первом исследовании впоследствии, при дилатации полости ЛЖ и угнетении его систолической функции, критерии некомпактности сохраняются [28].

Petersen с соавт. [32] в своей работе сравнивали толщину некомпактного и компактного слоев и пришли к заключению, что соотношение этих величин более 2,3

позволит дифференцировать патологический некомпактный миокард с повышенной трабекулярностью ЛЖ. Чаще всего наличие некомпактного слоя выявляется в области верхушки, верхушечных и средних сегментов ЛЖ, крайне редко – и в области базальных сегментов.

Исследование в отсроченную фазу после внутривенного введения контрастного препарата позволяет выявить или исключить наличие участков фиброза, воспалительных или рубцовых изменений, а также внутрисердечных тромбов в глубоких межтрабекулярных полостях. Чаще всего в отсроченную фазу визуализируются мелкие субэндокардиальные участки накопления контрастного препарата в основании трабекул.

Заключение

В настоящее время понимание этиологии НКМЛЖ, эмбриогенеза миокарда, возможности генетических и визуализационных методов диагностики существенно изменились [28]. Некомпактность миокарда левого желудочка в первую очередь отражает изменения в процессе эмбриогенеза, является корректным термином для

описания утолщения миокарда ЛЖ, состоящего из 2-х слоев – компактного субэпикардиального и более толстого субэндокардиального некомпактного слоя. Чаще эта особенность встречается при различных кардиомиопатиях и может быть ассоциирована с другими врожденными патологиями (врожденные пороки сердца, генетические синдромы). Изолированная НКМЛЖ встречается реже [28].

Для врачей-диагностов и кардиологов важно избегать гипердиагностики этой патологии. Некомпактность миокарда ЛЖ отражает морфологические изменения и чаще является промежуточным вариантом между нормальным и патологически измененным миокардом с клиническими проявлениями. Важен взвешиваемый подход к диагностике, использование различных методов визуализации, скрининговое обследование ближайших родственников пациентов с НКМЛЖ для ранней диагностики, клиническое и генетическое обследование.

Конфликт интересов: Все авторы сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Литература

- Benjamin MM1, Khetan RA, Kowal RC, Schussler JM. Diagnosis of left ventricular noncompaction by computed tomography. *Proc (Baylor Univ Med Cent)* 2012;25(4):354-6.
- Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 26-31.
- Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 493-500.
- Chin T.K., Perloff J.K., Williams R.G. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. *Circulation* 1990; 82:507-13.
- Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:233-40.
- Marcy L.S., Gerald F.C., Angela E.L. Clinical approach to genetic cardiomyopathy in children. *Circulation* 1996; 94: 2021-38.
- Stöllberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:91-100.
- Pignatelli R.H., McMahon C.J., Dreyer W.J. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108: 2672-8.
- Myasnikov RP, Blagova OV, Kulikova OV et al. Features demonstration non-compact cardiomyopathy. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2015; (5): 78-82. In Russian (Мясников Р.П., Благова О.В., Куликова О.В. и др. Особенности манифестации некомпактной кардиомиопатии. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2015; (5): 78-82).
- Bleyl SB, Mumford BR, Brown-Harrison MC, et al. Xq28-linked noncompaction of the left ventricular myocardium: prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. *Am J Med Genet* 1997;72:257-65.
- Ichida F, Tsubata S., Bowles K. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation* 2001; 103: 1256-64.
- Jenni R., Oechslin E.N., van der Loo B. Isolated ventricular noncompaction of the myocardium in adults. *Heart* 2007; 93: 11-5.
- Brian C. Weiford, Vijay D. Subbarao and Kevin M. Mulhern. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation* 2004; 109:2965-71.
- Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, et al. Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec* 2000; 258:319-37.
- Ichida F. Left ventricular noncompaction. *Circ J* 2009;73:19-26.
- Markovic NS, Dimkovic N, Damjanovic T, et al. Isolated ventricular noncompaction in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2008;70:72-6.
- Ritter M., Oechslin E., Sutsch G. et al. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 26-31.
- Robida A., Hajar H.A. Ventricular conduction defect in isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 189-91.
- Rubio J.R.S., del Prado J.M.A., Granados A.L. Isolated Form of Spongy Myocardium. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 71-3.
- Tsui K.L., Chan K.K., Leung T.C. et al. Isolated ventricular noncompaction presenting with ventricular tachycardia. *Hong Kong Med J* 2003; 9: 137-40.
- Jenni R., Wyss C.A., Oechslin E.N. et al. Isolated ventricular noncompaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 450-4.
- Oechslin E.N., Attenhofer Jost C.H., Rojas J.R. et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 493-500.
- Nakajima M, Hirano T, Doi H, Uchino M. Stroke and ventricular dysfunction in a patient with isolated left ventricular noncompaction. *Intern Med* 2007;46(15):1251-4.
- Chetan P.S., Kiran S.N., Ranjan K.T. et al. Spongy left ventricular myocardium in an adult. *Tex Heart Inst J* 1998; 25: 150-1.
- Bockeria L.A., Beskrovnova F.V., Tsyplenkova V.G. et al. Morphological analysis of arrhythmogenic and non-arrhythmogenic areas of subepicardium parts of the heart in patients with heart arrhythmia. *Arkhiv Patologii* 1995; 4: 51-6. In Russian (Бокерия Л.А., Бескровнова Ф.В., Цыпенкова В.Г. и др. Морфологический анализ аритмогенных и неаритмогенных зон субэпикардиальных отделов сердца у больных с нарушениями ритма сердца. Архив Патологии 1995; 4: 51-6).
- Golukhova E.Z. Ventricular arrhythmias: Recent aspects of diagnosis and treatment. Moscow: NCH im.A.N.Bakuleva; 1996. In Russian (Голухова Е.З. Желудочковые аритмии: современные аспекты диагностики и лечения. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева; 1996)
- Daimon Y, Watanabe S., Takeda S. et al. Two-layered appearance of noncompaction of the ventricular myocardium on magnetic resonance imaging. *Circ J* 2002; 66: 619-21.
- Oechslin E, Jenni R. Left ventricular noncompaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J* 2011;32: 1446-56.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:666-71.
- Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol* 2002; 90: 899-902.
- Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular noncompaction. *Eur Heart J* 2010; 31: 1098-104.
- Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:101-5.

Поступила: 06.10.2015

Принята в печать: 01.12.2015

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАРМАКОИНВАЗИВНОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

С.Р. Гиляревский^{1*}, М.В. Голшмид¹, И.М. Кузьмина²

¹ Российская медицинская академия последиplomного образования
123995, Москва, Баррикадная, 2/1

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
129010 Москва, Большая Сухаревская пл., 3

Рассматривается роль фармакоинвазивной тактики в лечении больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Приводятся мнения экспертов, отраженные в последнем варианте клинических рекомендаций, а также результаты клинических исследований, в ходе выполнения которых эффективность применения тромболитической терапии в ранние сроки после развития инфаркта миокарда сравнивалась с использованием первичного чрескожного коронарного вмешательства. Обсуждается место фармакоинвазивной тактики в реальной клинической практике.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, клинические рекомендации, тромболитическая терапия, чрескожное коронарное вмешательство.
Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):643–649

Use of pharmacoinvasive approach to the treatment of patients with ST segment elevation acute coronary syndrome: state of the problem

S.R. Gilyarevskiy^{1*}, M.V. Golshmid¹, I.M. Kuz'mina²

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

²N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129010 Russia

Role of pharmacoinvasive tactics in the treatment of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction is considered. The expert opinions reflected in the final version of the guideline are given, as well as the results of clinical trials in which the efficacy of thrombolytic therapy at early stage after acute myocardial infarction onset compared with primary percutaneous coronary intervention. The place of pharmacoinvasive tactics in real clinical practice is discussed.

Keywords: ST segment elevation acute myocardial infarction, clinical guidelines, thrombolytic therapy, percutaneous coronary intervention.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(6):643–649

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sgilyarevsky@rambler.ru

Введение

При решении вопроса о необходимости написания статьи о роли фармакоинвазивной тактики лечения больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) с точки зрения здравого смысла необходимо просто обратиться к последнему варианту клинических рекомендаций [1] и оценить, в какой степени они отвечают на поставленный вопрос. И если такой ответ может быть получен при обращении к современным клиническим рекомендациям, то опять же, с точки зрения обычной логики, отпадает необходимость в написании статьи с подробным обоснованием указанной тактики.

Однако реальная практика не подтверждает такое мнение. В реальной клинической практике, особенно в некоторых регионах нашей страны, на том или ином этапе распространяются прямо противоположные мнения о роли тромболитической терапии (ТЛТ) у больных

с ОИМпST. Они варьируют от необходимости выполнения ТЛТ у всех больных с таким типом острого ИМ, независимо от доступности чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), до полного отрицания правомочности выполнения ТЛТ при доступности в регионе первичного ЧКВ.

Такая ситуация, сложившаяся в нашей стране, отчасти обусловлена так называемым дихотомическим мышлением, которое досталось нам в наследство от марксистско-ленинской философии, распространенной в течение многих лет на территории нашей страны. Под дихотомическим мышлением подразумевают мышление в абсолютных категориях, расположенных на асимптотах проявления объекта исследования, таких как «да-нет», «хорошо-плохо». Опасность такого мышления состоит в построении высказываний, трактовка которых будет однозначной, что в жизни и науке часто оказывается невозможным. В качестве одного из решений предлагается использовать более гибкие типы мышления. Таким образом, в статье будет представлена попытка представить существующий в современной кардиологии гибкий подход к использованию ТЛТ при лечении больных с ОИМпST в качестве составляющей так называемого фармакоинвазивного подхода. При последнем на начальном этапе предпринимается попытка достижения реперфузии миокарда с помощью ТЛТ

Сведения об авторах

Гиляревский Сергей Руджерович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО

Голшмид Мария Владимировна – к.м.н., доцент той же кафедры

Кузьмина Ирина Михайловна – к.м.н., руководитель научного отделения неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

с последующим выполнением коронароангиографии (КАГ) в течение 24 ч, и решением вопроса о возможности механических вмешательств на коронарных артериях (в основном, ЧКВ со стентированием). В первую очередь, обратимся к современным клиническим рекомендациям.

Роль фармакоинвазивной тактики в соответствии с клиническими рекомендациями

В последнем варианте клинических рекомендаций по тактике лечения больных Европейского общества кардиологов, которые были опубликованы в 2012 г. [1], роль фармакоинвазивной тактики определяется следующим образом.

Если первичное ЧКВ не может быть выполнено в течение 120 мин после первого контакта больного с медицинским персоналом, который представляет собой опытную бригаду неотложной скорой помощи, следует учитывать возможность выполнения ТЛТ, особенно в тех случаях, когда ее можно применить на догоспитальном этапе (например, в машине скорой помощи) [2-4] и в течение первых 120 мин после развития клинических проявлений заболевания [5,6]. При выполнении ТЛТ в случае ее неэффективности следует учитывать необходимость применения так называемого спасительного ЧКВ.

По данным как рандомизированных клинических исследований (РКИ), так и регистров, отсрочка в выполнении первичного ЧКВ сопровождается ухудшением клинических исходов. Продолжительность отсрочки в выполнении ЧКВ можно рассчитать как разницу между теоретической продолжительностью периода между первым контактом с медицинским персоналом до раздувания баллона или до начала выполнения ТЛТ (т.е. разница между продолжительностью периода «дверь-баллон» и периодом «дверь-игла»).

Вопрос о том, в какой степени отсрочка выполнения ЧКВ уменьшает преимущества последней по сравнению с ТЛТ, изучался в ходе выполнения многих анализов.

Однако в связи с отсутствием специальных исследований, посвященных таким вопросам, следует с осторожностью относиться к интерпретации результатов вторичных анализов данных об участниках каких-либо исследований. По данным, полученным в ходе РКИ, рассчитанное время отсрочки выполнения ЧКВ, при котором уменьшаются преимущества механического вмешательства, составляет от 60 до 110 мин. По данным другого анализа преимущества первичного ЧКВ по сравнению с ТЛТ отмечались при продолжительности периода отсрочки 120 мин [7]. Результаты анализа данных о 192509 больных, включенных во 2-4 Национальный регистр инфаркта миокарда США (NRM I – National Registry of Myocardial Infarction) показали, что средняя рас-

считанная продолжительность периода отсрочки ЧКВ, при которой смертность при использовании двух тактик достижения реперфузии была сопоставимой и достигала 114 мин. Полученные в ходе выполнения такого исследования данные также свидетельствовали о том, что продолжительность периода отсрочки существенно варьировала в зависимости от возраста больных, продолжительности периода после развития клинических проявления и локализации инфаркта. Так, при передней локализации ИМ у больных моложе 65 лет и продолжительности периода после развития клинических проявлений менее 2 ч отсрочка составляла менее 1 ч, а при другой локализации инфаркта у больных старше 65 лет и продолжительности периода после развития клинических проявлений более 2 ч отсрочка достигала почти 3 ч. Несмотря на то, что эти данные были получены в ходе выполнения ретроспективного анализа данных регистра, а указанное время отсрочки было неточным, результаты данного исследования позволяют предположить, что скорее индивидуальный, а не единый подход более приемлем для выбора оптимальной тактики вмешательства, направленного на достижение реперфузии, в тех случаях, когда нет возможности быстро выполнить ЧКВ. При оценке качества лечения больных с ОИМнСТ следует считать, что выполнение первичного ЧКВ (введение проводника в коронарную артерию) во всех случаях должно быть выполнено в течение 90 мин после первого контакта с медицинским персоналом. У больных, которые обращаются за медицинской помощью в ранние сроки после развития инфаркта миокарда и имеющих большую площадь миокарда с высоким риском поражения, отсрочка выполнения ЧКВ может быть меньше (<60 мин). Для больных, которых доставляют непосредственно в стационар, где возможно выполнение ЧКВ, оптимальная тактика лечения включает выполнение первичного ЧКВ в течение 60 мин после первого контакта с медицинским персоналом. Несмотря на отсутствие специальных исследований, эксперты считают, что у таких больных допустимая отсрочка в выполнении ЧКВ составляет только 90 мин. Следует, тем не менее, отметить, что указанные отсрочки в выполнении первичного ЧКВ касаются критериев оценки качества лечения больных с ОИМнСТ, и отличаются от максимально допустимой отсрочки в выполнении ЧКВ (120 мин). Таковая считается обоснованной при отборе больных для выполнения первичного ЧКВ, а не немедленного проведения ТЛТ как предпочтительной тактики достижения реперфузии.

Таким образом, коротко указанные мнения экспертов, выражены в следующих рекомендациях:

- ТЛТ рекомендуется в течение 12 ч после развития клинических проявлений инфаркта миокарда в отсутствие противопоказаний, если выполнение первичного ЧКВ не может быть выполнено опытной

бригадой врачей в течение 120 мин после первого контакта с медицинским персоналом (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [8,9].

- У больных, которые обращаются за медицинской помощью в ранние сроки (менее 2 ч) после развития клинических проявлений заболевания, в случае больших размеров инфаркта миокарда и низкого риска развития кровотечения, следует учитывать возможность выполнения ТЛТ, если продолжительность периода между первым контактом с медицинским персоналом и раздуванием баллона превышает 90 мин (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [4, 5, 9].
- По возможности ТЛТ должна начинаться на догоспитальном этапе (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) [3, 4, 10].
- В первую очередь рекомендуется применять препараты со специфичным действием на фибрин (тенектеплаза, алтеплаза или ретеплаза) (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) [10, 12].

Преимущества тромболитической реперфузионной терапии

Какие же преимущества тромболитической реперфузионной терапии отмечают авторы клинических рекомендаций? Эксперты рассматривают ТЛТ как важную составляющую тактики достижения реперфузии, особенно в тех случаях, когда у больных с ОКСпТ первичное ЧКВ не может быть выполнено в рекомендуемые сроки. Преимущества выполнения ТЛТ у больных подтверждены: по сравнению с применением плацебо за счет такой терапии можно предотвратить примерно 30 смертельных исходов в ранние сроки после развития ИМ на каждые 1000 леченных больных в течение первых 6 ч после развития клинических проявлений инфаркта. В целом наиболее выраженные преимущества применения ТЛТ отмечаются у больных, имеющих максимальный риск развития неблагоприятных исходов, несмотря на то, что относительное снижение риска у больных с разным риском может быть сходным. Следует отметить, что преимущества применения ТЛТ отмечались также и у больных пожилого возраста. Так, в подгруппе больных (n=3300) старше 75 лет, которые обращались за медицинской помощью в течение 12 ч после развития клинических проявлений заболевания при наличии либо подъема сегмента ST, либо блокады левой ножки пучка Гиса при использовании ТЛТ смертность снижалась статистически значимо [13].

Остановимся подробнее на мнении экспертов об оптимальных сроках применения ТЛТ. Результаты анализа РКИ, включавших более 6000 больных, в ходе выполнения которых ТЛТ применялась либо на догоспитальном этапе, либо после доставки больного в стационар, свидетельствовали о статистически значимом

снижении (на 17%) относительного риска (ОР) смерти в ранние сроки после развития ИМ при догоспитальном использовании тромболитической терапии [3]. В ходе выполнения мета-анализа 22 исследований более выраженное снижение смертности было отмечено при применении ТЛТ в течение первых 2 ч после развития клинических проявлений ИМ. Такие данные подтверждают обоснованность начала ТЛТ на догоспитальном этапе лечения в тех случаях, когда имеются показания для использования такого метода реперфузионной терапии. Результаты вторичного анализа данных, полученных в ходе выполнения нескольких РКИ, а также данные регистров подтвердили клинические преимущества выполнения ТЛТ на догоспитальном этапе [5, 14-16]. В отчетах о результатах большинства таких исследований сообщалось о сходной частоте развития неблагоприятных исходов при применении ТЛТ и первичного ЧКВ при условии возможности раннего выполнения КАГ и ЧКВ в случае необходимости выполнения такого вмешательства (особенно при недостаточной эффективности ТЛТ).

На момент опубликования клинических рекомендаций по тактике ведения больных с ОИМпСТ еще не были получены результаты исследования STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial infarction) [17]. Последнее выполнялось для ответа на вопрос о том, приводит ли выполнение ТЛТ по сравнению с первичным ЧКВ к сходным или лучшим клиническим эффектам у больных, которые обращаются за медицинской помощью в ранние сроки после развития клинических проявлений ИМ. В связи с этим целесообразно подробнее рассмотреть результаты этого исследования.

Эффективность применения фибринолитической терапии с использованием тенектеплазы по сравнению с первичной ЧКВ в ранние сроки инфаркта миокарда

Еще раз напомним, что, несмотря на то, что в соответствии с современными клиническими рекомендациями при лечении больных с ОИМпСТ предпочтительным подходом к достижению реперфузии считается первичное ЧКВ, его эффективность зависит от своевременности его выполнения [1,18]. Во многих регионах возникает проблема транспортировки больных в те стационары, где имеется возможность выполнения ЧКВ в соответствующие учреждения [19]. Несмотря на попытки решения данной проблемы, большинству больных ОИМпСТ, первоначально госпитализированных в стационары, где не проводят ЧКВ, в последующем такие вмешательства в рекомендованные сроки так и не выполняются [20]. Такая отсрочка в последующем обуславливает соответствующее увеличение частоты развития различных осложнений и смертности.

Цель международного многоцентрового проспективного открытого исследования исследования STREAM состояла в проверке гипотезы о том, что тактика лечения больных ОИМпST, которые обращаются за медицинской помощью в ранние сроки после начала клинических проявлений ИМ, частота развития неблагоприятных исходов в случае применения тактики лечения, включающей выполнение ТЛТ тенектеплазой на догоспитальном этапе в сочетании с применением современных антиагрегантов и антикоагулянтов, а также при своевременно выполненной КАГ сравнима по исходам с таковой при выполнении первичного ЧКВ в течение 30 дней наблюдения.

В исследование были включены мужчины и женщины, которые обращались за медицинской помощью в течение 3 ч после начала клинических проявлений заболевания, при наличии на зарегистрированной ЭКГ признаков ОИМпST (подъем сегмента ST изоэлектрической линии ≥ 2 мм не менее чем в 2-х последовательных отведениях ЭКГ от конечностей или грудных), у которых невозможно было выполнить первичное ЧКВ в течение 1 ч после первого контакта больного с медицинским персоналом.

В соответствии с результатами рандомизации, выполняемой до госпитализации больных, в группе начальной тактики лечения с использованием ТЛТ (группа ТЛТ) больным вводили тенектеплазу на фоне применения антиагрегантов и антикоагулянтов с последующим выполнением КАГ в течение 6-24 ч. В случаях, когда выраженность подъема сегмента ST в отведении ЭКГ, в котором она была максимальной, уменьшалась менее чем на 50%, а также при наличии клинических признаков неэффективной реперфузии в течение 90 мин после завершения ТЛТ, выполнялось так называемое спасительное ЧКВ.

Эффективность ЧЛТ и первичного ЧКВ сравнивали в соответствии с локальными рекомендациями, которые включают раннее сопутствующее использование антиагрегантов и антикоагулянтов, а также применение, в случае необходимости, ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов. Доза тенектеплазы зависела от массы тела (30 мг – при массе тела от 55 до 60 кг, 35 мг – при массе от 60 до 70 кг, 40 мг – при массе от 70 до 80 кг, 45 мг – при массе от 80 до 90 кг, и 50 мг – при массе тела 90 кг или более). Применение тенектеплазы сочетали с введением низкомолекулярного гепарина эноксапарина (30 мг внутривенно болюсом с последующим подкожным введением в дозе 1 мг на 1 кг массы тела; у больных в возрасте 75 лет или старше – 0,75 мг на 1 кг массы тела) каждые 12 ч. Больным в возрасте 75 лет или старше эноксапарин не вводили внутривенно болюсом. Антиагрегантная терапия включала прием клопидогрела в насыщающей дозе 300 мг (такая насыщающая доза

не применялась у больных в возрасте 75 лет или старше) с последующим приемом ацетилсалициловой кислоты (по 150-325 мг/сут.), которую затем использовали длительно по 75-325 мг/сут. Выполнение экстренной КАГ в группе ТЛТ допускалось в любое время при наличии признаков нестабильной гемодинамики, электрической нестабильности миокарда, утяжеления ишемии, а также в случае увеличения выраженности подъема сегмента ST или в отсутствие его динамики, при которых, по мнению исследователя, требуется немедленное ЧКВ.

Рандомизацию выполняли с использованием интерактивной голосовой системы. В конечном итоге все больные доставлялись в лечебные учреждения, в которых имелась возможность выполнения ЧКВ. Для исследовательских центров, располагавшихся на базе государственных больниц, в которых такой возможности не было, в случае необходимости перевода в лечебные учреждения, в которых была возможность выполнения ЧКВ, организовывали транспортировку больных авиационным транспортом.

Эффективность терапии оценивали с помощью основного комбинированного показателя общей смертности, частоты развития кардиогенного шока (КШ), застойной сердечной недостаточности (ЗСН) или повторного ИМ в течение 30 дней после рандомизации. Кроме того, отдельно учитывали частоту развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель. Также учитывали частоту развития ишемического инсульта, внутримозгового кровоизлияния (ВЧК), кровотечений другой локализации и частоту развития других тяжелых неблагоприятных исходов.

В ходе выполнения исследования были получены следующие результаты.

В целом были рандомизированы 1892 больных. В большинстве случаев (у 81% больных) рандомизация была выполнена на этапе транспортировки в машине скорой помощи. Исходные характеристики больных обеих групп были сходными, за исключением наличия застойной сердечной недостаточности, которая чаще отмечалась в группе первичного ЧКВ.

Медиана продолжительности периодов между рандомизацией и периодом, в течение которого развились симптомы ИМ, и произошел первый контакт с медицинским персоналом, была сходной в обеих группах. Медиана продолжительности периода между развитием клинических проявлений ИМ и началом реперфузионной терапии (введение тенектеплазы болюсом или введение проводника в артерию) в группе ТЛТ и группе первичного ЧКВ достигала 100 и 178 мин, соответственно ($p < 0,001$). Как и предполагалось, медиана продолжительности периода до выполнения КАГ в группе ТЛТ была больше, чем в группе первичного ЧКВ: она достигала 2,2 ч у 36% больных группы ТЛТ, у ко-

торых было выполнено спасительное или неотложное ЧКВ, и 17 ч у остальных 64% больных этой группы.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель общей смертности, частоты развития кардиогенного шока, застойной сердечной недостаточности или повторного ИМ в течение 30 дней после рандомизации, в группе ТЛТ и группе первичного ЧКВ развились у 12,4 и 14,3% больных, соответственно [ОР=0,86 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,68 до 1,09; $p=0,21$]. Результаты расчета 95% ДИ ОР развития таких исходов в группе ТЛТ позволяют исключить относительное увеличение частоты неблагоприятных исходов на 9% (или абсолютное увеличение риска на 1,1%) по сравнению с выполнением первичного ЧКВ. Хотя в данном исследовании заранее не определялись границы ДИ для анализа (в ходе которого проверялась гипотеза о не меньшей эффективности ТЛТ по сравнению с ПЧВКА), следует отметить, что обычно допустимые верхние границы ДИ для анализа такого типа находятся в диапазоне от 15 до 20% [17,21]. Частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, в заранее определенных подгруппах была сходной с частотой, установленной в ходе выполнения анализа в целом. Не выявлено статистически значимых взаимодействий между определенными характеристиками больных и применяемой тактикой лечения.

Следует отметить тенденцию к увеличению частоты развития КШ и ЗСН в группе первичного ЧКВ по сравнению с группой ТЛТ. Частота развития других неблагоприятных клинических исходов была сходной в обеих группах. По данным первой КАГ, выполненной до ЧКВ, в группе ТЛТ статистически значимо чаще выявлялась проходимость коронарных артерий.

Частота развития инсульта в обеих группах была очень небольшой, но частота развития как ВЧК, так и первичного ишемического инсульта в группе ТЛТ была статистически значимо выше, чем в группе первичного ЧКВ. После снижения дозы теноктеплазы у больных в возрасте 75 лет или старше (в соответствии с поправкой к протоколу) случаи ВЧК не регистрировались (такой исход не развился ни у одного из 97 больных указанного возраста), в то время как до принятия поправки к протоколу в этой возрастной подгруппе ВЧК развились у 3 (8,1%) из 37 больных. Не отмечено статистически значимых различий между группами по частоте развития тяжелых кровотечений, отличные от ВЧК, которые в группе ТЛТ и группе первичного ЧКВ развились у 6,5 и 4,8% больных, соответственно ($p=0,11$). Частота переливания крови также была сходной в группе ТЛТ и группе первичного ЧКВ, и достигала 2,9 и 2,3%, соответственно ($p=0,47$).

Таким образом, результаты исследования STREAM позволили сделать вывод о том, что выполнение ТЛТ на

догоспитальном этапе в сочетании со своевременно выполненной КАГ приводит к эффективной реперфузии миокарда у больных, которые обращаются за медицинской помощью в ранние сроки после развития клинических проявлений ОИМпСТ, но у которых невозможно выполнение первичного ЧКВ в течение 1 ч после первого контакта с медицинским персоналом. Однако выполнение ТЛТ сопровождалось небольшим увеличением частоты развития ВЧК.

Следует отметить, что применяемый в ходе исследования STREAM подход обеспечивал существенное уменьшение продолжительности периода между появлением симптомов ИМ до реперфузии с помощью одной из применяемых тактик. Причем предполагалось, что возможная отсрочка достижения реперфузии при использовании первичного ЧКВ по сравнению с ТЛТ будет составлять более 1 ч.

Представляет интерес сравнение продолжительности периода между развитием симптомов заболевания до реперфузии в группах соответствующей тактики в исследовании STREAM и исследовании DANAMI-2 (Danish Trial in Acute Myocardial Infarction 2) [5], которое было наиболее крупным из ранее выполненных исследований. В исследовании DANAMI-2 установлены преимущества первичного ЧКВ по сравнению с ТЛТ, выполняемой после госпитализации. В исследовании STREAM медиана продолжительности периода между рандомизацией и применением вмешательства, направленного на достижение реперфузии, в группе ТЛТ и группе первичного ЧКВ достигала 100 и 178 мин, соответственно, что было более чем на 1 ч меньше медианы соответствующих периодов в исследовании DANAMI-2. Более того, продолжительность периода между применением ТЛТ и выполнением ЧКВ в исследовании DANAMI-2 была существенно меньше, чем в исследовании STREAM.

Следует отметить, что в обеих группах исследуемая тактика лечения применялась в сочетании с современной лекарственной терапией.

В ходе выполнения исследования довольно быстро (после включения в исследования примерно 20% от предполагаемого числа больных) стало очевидным увеличение риска развития ВЧК в группе ТЛТ у больных в возрасте 75 лет или старше. Это стало основанием для снижения дозы теноктеплазы у таких больных, что в последующем обусловило приемлемую безопасность применения теноктеплазы в этой возрастной группе.

При обсуждении результатов исследования следует сопоставить их с данными, полученными в ходе выполнения исследования ASSENT-4 PCI (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention) [16]. В последнем сравнивалась эффективность применения фармакоинвазивной тактики по сравнению с первичным

ЧКВ. Исследование ASSENT-4 PCI было прекращено досрочно в связи с увеличением частоты развития инсульта и тромботических осложнений в ранние сроки после вмешательства при обязательном выполнении у всех больных ЧКВ в течение 1-3 ч после проведения ТЛТ, независимо от наличия или отсутствия признаков ее эффективности. Следует также отметить, что в отличие от применения оптимальной дополнительной лекарственной терапии, которая была определена в протоколе исследования, в исследовании ASSENT-4 PCI тактика применения антиагрегантов и антикоагулянтов не была соблюдена.

Полученные в ходе выполнения исследования STREAM данные подтверждают результаты других исследований, в которых ТЛТ применялась в очень ранние сроки после развития клинических проявлений ОИМпСТ [22], а также сочеталась с частым выполнением дополнительной реваскуляризации [23].

Авторы исследования отмечают ряд преимуществ и недостатков STREAM. Оно было первым проспективным исследованием с включением достаточно большого числа больных, у которых результаты лечения оценивались после его применения в ранние сроки после развития клинических проявлений заболевания. В реальной клинической практике таких больных достаточно много. Учитывая несколько факторов, включая доступность финансирования, тенденцию к увеличению частоты выполнения первичного ЧКВ, а также ограниченные возможности рандомизации и применения ТЛТ на догоспитальном этапе, авторы выбрали средний размер выборки и поисковый статистический подход к анализу полученных данных без выдвижения первичной гипотезы. Поскольку из исследования были исключены больные ОИМпСТ, у которых имелась возможность выполнения первичного ЧКВ в течение 1 ч после первого контакта с медицинским персоналом, полученные в ходе исследования STREAM результаты не могут распространяться на таких больных. Точно так же нельзя определенно высказаться по поводу применимости полученных результатов у больных ОИМпСТ, которые обращаются за медицинской помощью более чем через 3 ч после начала клинических проявлений ИМ, или больных, характеристики которых не соответствуют критериям включения в данное исследование.

Полученные в ходе исследования STREAM результаты свидетельствуют о возможности достижения эффективной реперфузии в случае применения ТЛТ с помощью тенектеплазы на догоспитальном этапе или в ранние сроки при использовании современной антитромботической терапии в сочетании со своевременным выполнением КАГ у больных ОИМпСТ, которые обращаются за медицинской помощью в течение первых 3 ч после развития симптомов ИМ, но при невозможности выполнения ЧКВ в течение 1 ч после первого кон-

такта с медицинским персоналом. Однако следует отметить, что такая тактика сопровождается небольшим увеличением риска развития ВЧК.

Безопасность выполнения фибринолитической терапии

Следует отдельно остановиться на мнении экспертов по поводу безопасности выполнения ТЛТ [1]. Выполнение ТЛТ сопровождается небольшим, но статистически значимым увеличением частоты развития инсульта. Причем, такое увеличение отмечается в первые сутки после применения ТЛТ. Случаи раннего развития инсульта после выполнения ТЛТ в основном обусловлены развитием геморрагического инсульта. В более отдаленные сроки инсульты чаще обусловлены тромбозами или эмболиями. Пожилой возраст, низкая масса тела, женский пол, сосудисто-мозговое заболевание в анамнезе, а также повышенный уровень систолического и диастолического артериального давления относят к наиболее значимым прогностическим факторам развития внутричерепного кровоизлияния [24]. В более поздних исследованиях частота развития ВЧК в целом составляла 0,9-1% [11]. Частота развития тяжелых кровотечений других локализаций составляла 4-13%. Следует отметить, что применение стрептокиназы может сопровождаться развитием артериальной гипотонии, но тяжелые аллергические реакции отмечаются редко. Повторного назначения стрептокиназы следует избегать, поскольку образование антител приводит к уменьшению активности препарата и увеличению риска развития аллергических реакций.

Сравнение фибринолитических препаратов

В ходе выполнения исследования GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries) [12] применение тканевого активатора плазминогена алтеплазы в сочетании с внутривенным введением нефракционированного гепарина (с подбором его дозы с помощью оценки активированного частичного тромбопластинного времени) приводило к уменьшению числа смертельных исходов на 10 из каждых 1000 леченых больных по сравнению с использованием стрептокиназы. Однако это сопровождалось увеличением числа инсультов на 3 из каждых 1000 пролеченых больных, только один из которых приводил к стойкому развитию неврологических симптомов. Изучено несколько тканевых активаторов плазминогена. Имеются данные о том, что введение болюсом одной дозы тканевого активатора плазминогена тенектеплазы обуславливает сходное снижение смертности в течение 30 дней по сравнению с ускоренным протоколом введения алтеплазы, но сопровождается статистиче-

ски значимым снижением частоты развития кровотечений, не связанных с ВЧК, и меньшей потребности в переливании крови. По мнению экспертов [1], использование тенектеплазы имеет преимущество в связи с облегчением его применения на догоспитальном этапе лечения.

Следует еще раз напомнить, что применение ТЛТ (при отсутствии противопоказаний) рекомендовано в течение 12 ч от начала симптомов при невозможности выполнения первичного ЧКВ в течение 90 мин от назначения ТЛТ и в течение 120 мин после первого контакта с медицинским персоналом. Чем в более поздние сроки (особенно после 6 ч) больной обращается за медицинской помощью, тем в большей степени может быть обоснованной транспортировка больного для выполнения первичного ЧКВ, а не выполнения ТЛТ. Последнее обусловлено снижением эффективности и клинических преимуществ ТЛТ с увеличением периода от начала клинических проявлений инфаркта. В таких случаях при позднем обращении больного, по мнению экспертов, допустима более длительная отсрочка вмешательства при транспортировке больного для выполнения первичного ЧКВ.

При наличии требуемого оборудования и имеющего соответствующие навыки медицинского персонала или парамедиков (за рубежом), которые могут оценить изменения электрокардиограммы и передать их для анализа в медицинское учреждение, ТЛТ должна начинаться

на догоспитальном этапе. ТЛТ следует начинать в течение 30 мин после первого контакта с медицинским персоналом. Для больных, которые доставляются в стационар, реально начинать ТЛТ в течение 30 мин (время «дверь-баллон»). Во всех случаях целесообразно использовать препараты, специфично действующие на фибрин [1]. В связи с указанными требованиями очевидно предпочтительное использование тенектеплазы в качестве фибринолитического препарата при лечении больных с ОКСпСТ.

Заключение

Таким образом, «дихотомическое» отношение к использованию ТЛТ при лечении больных с ОКСпСТ неправомерно. Напротив, в настоящее время эксперты предлагают достаточно гибкий алгоритм принятия решения о выборе метода достижения реперфузии у больных с таким типом ИМ. Причем, соответствующее применение ТЛТ или использование фармакоинвазивной тактики, обеспечивающей оптимальные сроки реперфузии, во многих случаях остается единственным подходом к улучшению результатов лечения больных с таким тяжелым и смертельно опасным заболеванием, как ОИМпСТ.

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

Литература

1. Steg P.G., James S.K., Atar D., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
2. Bonnefoy E., Steg P.G., Boutitie F., et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009;30:1598-606.
3. Morrison L.J., Verbeek P.R., McDonald A.C., et al. Mortality and pre-hospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686-292.
4. Bonnefoy E., Lapostolle F., Leizorovicz A., et al. Primary angioplasty vs. pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825-9.
5. Steg P.G., Bonnefoy E., Chabaud S., et al. Impact of time to treatment on mortality after pre-hospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-6.
6. Pinto D.S., Frederick P.D., Chakraborti A.K., et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011;124:2512-21.
7. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-88.
8. Van de Werf F., Bax J., Betriu A., et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
9. Pinto D.S., Kirtane A.J., Nallamothu B.K., et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-25.
10. Bjorklund E., Stenestrand U., Lindback J., et al. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1146-52.
11. Van De Werf F., Adgey J., Ardissino D., et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716-22.
12. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
13. White H.D. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000;356:2028-30.
14. Danchin N., Coste P., Ferrieres J., et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the French registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;118:268-76.
15. Kalla K., Christ G., Karnik R., et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113:2398-405.
16. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569-78.
17. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P., et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379-87.
18. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-e140.
19. Armstrong P.W., Boden W.E. Reperfusion paradox in ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2011;155:389-91.
20. Roe M.T., Messenger J.C., Weintraub W.S., et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:254-63.
21. Kaul S., Diamond G.A., Weintraub W.S. Trials and tribulations of non-inferiority: the ximelagatran experience. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1986-95.
22. Brouwer M.A., Martin J.S., Maynard C., et al. Influence of early prehospital thrombolysis on mortality and event-free survival (the Myocardial Infarction Triage and Intervention [MITI] Randomized Trial). *Am J Cardiol* 1996;78:497-502.
23. Westerhout C.M., Bonnefoy E., Welsh R.C., et al. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *Am Heart J* 2011;161:283-90.
24. Van de Werf F., Barron H.V., Armstrong P.W., et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001;22:2253-61.

Поступила: 27.11.2015

Принята в печать: 07.12.2015

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТЕЛМИСАРТАНА: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

О. М. Драпкина*, Е.И. Фомичева

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

Современные клинические наблюдения периодически открывают новые перспективы для использования давно известных препаратов, освещая другие грани и точки приложения этих лекарств. В качестве такого примера можно рассмотреть использование последних представителей сартанов, не только как препаратов с доказанным антигипертензивным эффектом, но и с точки зрения воздействия на метаболические процессы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов ангиотензина II, телмисартан, кардиометаболические эффекты.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):650-654

Cardiometaabolic properties of telmisartan: new perspectives for use

O. M. Drapkina*, E.I. Fomicheva

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

Modern clinical studies periodically open new prospects for the use of well-known products, lighting other facets of the point of application of these drugs. Application of the last representatives of sartans, not only as a drug with proven antihypertensive effect, but also in terms of their effects on metabolic processes, can be considered as such an example.

Keywords: arterial hypertension, angiotensin II receptor blockers, telmisartan, cardiometabolic effects.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(6):650-654

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием как во всем мире, так и России. По данным Всемирной Организации Здравоохранения за 2014 г. в России повышение систолического артериального давления (САД) >140 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) >90 мм рт. ст. встречается у 33,3 % населения старше 18 лет. Несмотря на богатый арсенал антигипертензивных препаратов АГ сохраняет позицию основного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений наряду с дислипидемией, курением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом. Данные российских исследований [1] свидетельствуют о том, что более 50 % амбулаторных пациентов с АГ имеют сочетание с ишемической болезнью сердца (ИБС) и проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН), у 20 % регистрируется сахарный диабет (СД), а более 90 % пациентов наряду с АГ имеет гиперхолестеринемию и около 10 % – избыточную массу тела.

Достижение целевых уровней АД (САД<140 мм рт.ст.; ДАД<90 мм рт.ст.) является основной задачей терапии АГ. Доказано, что достижение этого уровня АД сни-

жает частоту сердечно-сосудистых заболеваний, основной причиной которых является атеросклероз: ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия, нарушения сердечного ритма); цереброваскулярная болезнь (инсульт, транзиторные ишемические атаки); заболевания периферических артерий (перемежающаяся хромота). Современные Рекомендации по диагностике и лечению АГ [2,3] отдают предпочтение использованию пяти классов антигипертензивных препаратов, которые наряду со снижением уровня АД оказывают положительное влияние на снижение риска развития сердечно-сосудистых катастроф. К таким группам относятся диуретики, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА).

В настоящее время в качестве антигипертензивных препаратов первой линии все чаще используют ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – иАПФ и АРА.

Ренопротективные свойства ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ингибиторы РААС эффективно устраняют спазм эфферентных артериол почечных клубочков, уменьшая гиперфильтрацию, и, следовательно, снижая микроальбуминурию и препятствуя развитию макропротеинурии. Особенную актуальность этот механизм приобретает при сочетании АГ и СД 2 типа, когда одним из основных органов-мишеней выступают почки. На се-

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый заместитель директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ
Фомичева Екатерина Игоревна – клинический ординатор ГНИЦ ПМ

годняшний день внимание привлекает такой представитель АРА, как телмисартан, который является одним из наиболее изученных АРА. Принимая во внимание данные многочисленных клинических и экспериментальных исследований, телмисартан продемонстрировал не только мощный антигипертензивный эффект, но и достоверные нефропротективные свойства, не уступая в этом отношении иАПФ и другим АРА.

В рамках крупномасштабного проекта PROTECTION было выполнено несколько исследований, посвященных нефропротективному влиянию телмисартана – DETAIL, TRENDY, VIVALDI, AMADEO и INNOVATION [4-7]. Рандомизированное мультицентровое 5-летнее исследование DETAIL подтвердило данные, что телмисартан обладает явным ренопротективным эффектом, и способен замедлять развитие нефропатии у больных с АГ и СД 2 типа, не уступая в этом иАПФ эналаприлу. При этом переносимость телмисартана была лучше, чем эналаприла. Также отмечено значимое и сопоставимое в обеих группах снижение сердечно-сосудистой смертности. Согласно результатам исследования TRENDY телмисартан у больных с диабетической нефропатией повышал почечную перфузию лучше, чем рамиприл. В обеих группах отмечено снижение сопротивления почечных сосудов, повышение почечного плазмотока и снижение микроальбуминурии, однако в группе телмисартана эти эффекты были более выраженными [4]. В исследовании AMADEO у больных с АГ, СД 2 типа и нефропатией сравнивались телмисартан и лосартан. По результатам AMADEO была доказана большая эффективность телмисартана в уменьшении протеинурии (более чем на 30%) по сравнению с лосартаном при одинаковом антигипертензивном эффекте обоих [5]. В исследовании VIVALDI изучалась эффективность телмисартана в сравнении с валсартаном у пациентов с СД 2 типа, АГ и нефропатией; было показано, что телмисартан предотвращал прогрессирование диабетической нефропатии [6]. Результатом исследования INNOVATION стало достоверное замедление развития нефропатии у пациентов без АГ, но с СД 2 типа: на фоне терапии телмисартаном микроальбуминурия уменьшалась значительно в большей степени, чем в группе плацебо [7].

Если нефропротективный эффект АРА в настоящее время не вызывает никаких сомнений, то влияние на развитие сердечно-сосудистых событий и прогноз пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском оставались сомнительными. Большой вклад в понимание этой проблемы внесли результаты самого крупного рандомизированного двойного слепого многоцентрового международного клинического исследования ONTARGET по сравнению эффективности влияния телмисартана при монотерапии и в комбинации с рамиприлом на исход заболевания у пациентов с высоким

риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В нем участвовали более 25 тысяч пациентов из 733 медицинских центров в 40 странах Европы, Азии и Африки. В исследование включались пациенты высокого сердечно-сосудистого риска – старше 55 лет, с АГ, ИБС, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, СД, а также перенесшие инфаркт миокарда, инсульт. После рандомизации пациентам назначалась терапия телмисартаном 80 мг/сут (n=8542), рамиприлом 10 мг/сут (n=8576) или их комбинацией (n=8502). Средняя длительность наблюдения составила 56 мес. Результаты показали, что телмисартан не уступает рамиприлу в снижении риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с имеющейся сердечно-сосудистой патологией или СД 2 с поражением органов-мишеней без признаков сердечной недостаточности. В то время как комбинированная терапия, несмотря на более выраженное снижение АД, значительно увеличивает риск развития побочных эффектов [8].

Перспективные кардиометаболические свойства антагонистов рецепторов ангиотензина II

Современные сартаны имеют высокую избирательность в отношении рецепторов ангиотензина II 1-типа (AT₁-рецепторов), тем самым блокируя патологические эффекты AT II (вазоконстрикцию, активацию протеинкиназы C, NADPH-оксидазы, передачу и активацию транскрипционного каскада, выделение катехоламинов надпочечниками, секрецию альдостерона и пролиферацию клеток) [9]. Основные представители этой группы – валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, телмисартан, эпросартан в настоящее время по своим фармакодинамическим характеристикам подразделяются на два поколения: первое оказывает влияние только на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) через блокаду AT₁-рецепторов, второе поколение АРА II – это бифункциональные лекарственные препараты, не только блокирующие AT₁-рецепторы, но и активирующие PPAR-γ (ядерные рецепторы, активируемые пероксисомальными пролифераторами-γ), участвующие в регуляции внутриклеточного углеводного и липидного обменов.

В отношении частичного агонизма PPAR-γ-рецепторов привлекают внимание некоторые положительные метаболические эффекты использования высоких доз телмисартана, проявляющих активность в регуляции метаболизма углеводов и процессах атерогенеза [10]. Этот эффект наблюдается в увеличении чувствительности тканей к инсулину, что может найти широкое применение у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом или инсулинорезистентностью. Из-за своей способности активировать PPAR-γ-рецепторы телмисартан имеет высокий шанс

Таблица 1. Селективность активации PPAR-γ сартанами [адаптировано по 11].

Блокатор рецепторов ангиотензина II	Кратность активации PPARγ
Телмисартан	27
Ирбесартан	4
Валсартан	2
Кандесартан	2
EXP 3174 (активный метаболит лозартана)	2
Олмесартан	1
Эпросартан	1
PPARγ - peroxisome proliferator-activated receptor-γ.	

занять позицию перспективного кардиометаболического сартана (табл. 1) [11].

Химическая структура телмисартана похожа на структуру пиоглитазона, тиазолидиндионового антигипергликемического препарата. Исследования *in vitro* по изучению влияния телмисартана, ирбесартана и лозартана на PPAR-γ- рецепторы показали, что телмисартан стимулирует PPAR-γ- рецепторы при низкой концентрации, в то время как подобный эффект у ирбесартана проявляется только при использовании средних и высоких доз этих препаратов [12].

Терапевтическая доза телмисартана, оказывающая антигипертензивный эффект, активирует 20-30% PPAR-γ- рецепторов по сравнению с такими противодиабетическими препаратами, как пиоглитазон и розиглитазон, которые являются полными агонистами PPAR-γ- рецепторов [13, 14].

В мета-анализ по оценке эффективности влияния телмисартана на обмен глюкозы по сравнению с другими сартанами вошло 8 рандомизированных контролируемых исследований, в общей сложности включавших 763 пациента с АГ и СД 2 или инсулинорезистентностью (344 в группе телмисартана и 419 в группе других АРА). На фоне проводимой терапии контролировался уровень глюкозы плазмы натощак, уровень инсулина плазмы натощак, уровень адипонектина, индекс HOMA-IR – наиболее простой количественный метод оценки резистентности к инсулину [15].

По результатам мета-анализа телмисартан в дозе 80 мг в сравнении с другими АРА (в том числе эпросартаном, ирбесартаном, кандесартаном, валсартаном и олмесартаном) снижал уровень глюкозы плазмы натощак в большей степени (95% доверительный интервал [ДИ] от -12,29 мг/дл до -4,98 мг/дл; $p < 0,00001$). В семи исследованиях проводилась оценка влияния телмисартана и других АРА на уровень инсулина плазмы крови: значительное снижение инсулина плазмы натощак зафиксировано только при использовании телмисартана в дозе 80 мг (медиана -6,06 мг/дл; 95 % ДИ от -9,27 до -2,84 мг/дл; $p = 0,0002$),

в то время как телмисартан в дозе 40 мг и другие АРА в низких дозах существенно не влияли на уровень последнего. В шести клинических исследованиях имеются данные об увеличении уровня адипонектина при использовании телмисартана по сравнению с контрольной группой (медиана 0,93 мкг/дл; 95 % ДИ от 0,28 мкг/дл до 1,59 мкг/дл; $p = 0,005$). Стоит отметить, что этот положительный эффект имел место только при использовании телмисартана в дозе 80 мг. Адипонектин синтезируется адипоцитами при активации рецепторов PPAR-γ, и рассматривается как основной белок, регулирующий процессы свободного окисления жирных кислот и повышающий чувствительность к инсулину мышц и печени. Тем самым рост концентрации адипонектина в плазме крови позволяет снижать резистентность к инсулину, препятствуя развитию метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа [15, 16]. Только в исследовании Francischetti, Celoria, Francischetti, Genelhu, где телмисартан использовался в дозе 80 мг, зафиксировано значительное снижение индекса HOMA-IR по сравнению с другими АРА II (медиана 1,60; 95% ДИ от -3,18 до -0,02; $p = 0,05$) [17].

Еще один систематический обзор, посвященный оценке кардиометаболических свойств телмисартана, включил 10 проспективных рандомизированных контролируемых исследований [18]. В общей сложности были проанализированы данные о 546 больных с метаболическим синдромом, рандомизированных на две группы: получавшие терапию телмисартаном, и контрольная группа. Результатом проведенного анализа явилась доказанная эффективность использования телмисартана в отношении обмена глюкозы: подтверждено снижение уровня глюкозы плазмы натощак, уровня инсулина плазмы натощак, индекса HOMA-IR и концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [19-21].

Одним из предикторов метаболических расстройств и инсулинорезистентности, которые можно количественно определить в крови, является высокомолекулярный адипонектин. По сравнению с уровнем общего адипонектина именно высокомолекулярный адипонектин имеет прогностическое значение в отношении метаболических параметров, в том числе, для развития инсулинорезистентности [22].

Изучение уровня высокомолекулярного адипонектина стало целью открытого проспективного рандомизированного исследования, включившего пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неконтролируемой АГ. В исследование вошло 68 пациентов, разделенных на две группы без существенных различий по возрасту, полу, длительности сахарного диабета и индекса массы тела (ИМТ). Первая группа из 34 человек получала комбинацию телмисартан 40 мг+амлодипин 5 мг, а вторая – монотерапию телмисартаном 80 мг. На протяжении все-

го срока исследования больные придерживались только диетических рекомендаций по коррекции уровня глюкозы, прием пероральных антагонистов рецепторов PPAR-γ или инсулина был исключаяющим фактором. Первичной конечной точкой была оценка уровня высокомолекулярного адипонектина через 3 мес. после начала исследования. Вторичные конечные точки включали уровень артериального давления, изменение метаболических параметров обмена глюкозы (гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), глюкоза плазмы натощак, инсулин плазмы натощак, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR) и оценку липидного профиля (общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ)). В результате обе схемы в равной степени показали эффективность снижения уровня как систолического, так и диастолического артериального давления. При оценке первичной начальной точки через 3 мес. от начала исследования уровень высокомолекулярного адипонектина существенно не изменился в группе телмисартан 40 мг+амлодипин 5 мг, но значительно вырос в группе телмисартан 80 мг, причем темпы роста были выше при изначальном уровне высокомолекулярного адипонектина <4 мкг/дл. Касательно вторичных конечных точек, включавших параметры обмена глюкозы, то в группе телмисартан 40 мг+амлодипин 5 мг не отмечалось изменения уровня HbA_{1c}, но значительно увеличилась концентрация инсулина и глюкозы плазмы натощак, возросло значение индекса НОМА-IR. Данный эффект авторы связывают с низкой дозой телмисартана, которая недостаточна для активации PPAR-γ рецепторов. С другой стороны в группе телмисартан 80 мг не отмечалось изменений HbA_{1c} и концентрации глюкозы плазмы натощак, однако, значительно снизился уровень инсулина плазмы натощак и индекс НОМА. Относительно параметров липидного обмена уровень ЛПВП оставался неизменным в обеих груп-

пах наблюдения, однако, в группе телмисартан 40 мг+амлодипин 5 мг зарегистрировано увеличение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП. Эти результаты показывают, что у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом монотерапии телмисартаном в дозе 40 мг недостаточно, чтобы активировать PPAR-γ рецепторы и оказывать положительное действие на метаболические показатели, такие как повышение уровня адипонектина и снижение резистентности к инсулину, улучшение липидного профиля [23].

Имеются данные, что агонисты рецепторов PPAR-γ пиоглитазон и росиглитазон, используемые при лечении СД, могут приводить к задержке жидкости в организме и стать причиной появления отеков, в особенности у пациентов получающих высокие дозы этих препаратов [24]. В противоположность этому телмисартан, являясь лишь частичным агонистом рецепторов PPAR-γ, имеет меньшую вероятность вызывать данный побочный эффект.

Заключение

Таким образом, кардиометаболические свойства телмисартана позволяют рассматривать его как перспективный препарат при лечении пациентов с артериальной гипертензией и такими метаболическими расстройствами, как сахарный диабет, ожирение. Наряду с эффективным снижением АД телмисартан также оказывает положительное влияние на уровень глюкозы плазмы, высокомолекулярного адипонектина, тем самым препятствуя прогрессированию нарушений углеводного обмена и снижая возможные неблагоприятные эффекты сахароснижающей терапии.

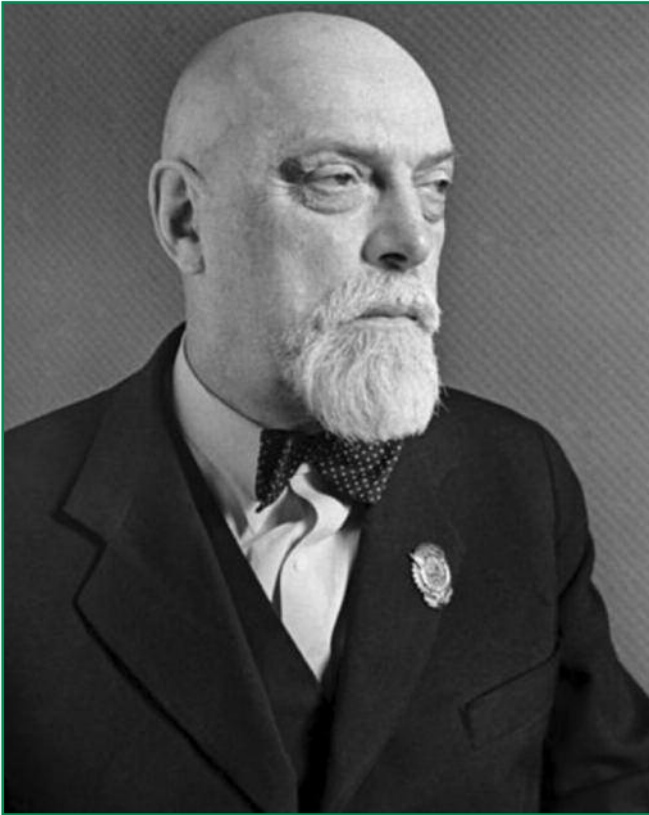
Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Boytsov SA, Jakushin SS Martsevich SY, et al. Register outpatient cardiovascular disease REKVAZA. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (1): 4-14. In Russian (Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013; 9 (1): 4-14).
- Diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines (fourth revision). *Sistemnye Gipertenzii* 2010; 3: 3-25. In Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные Гипертензии 2010; 3: 3-25).
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
- Schmieder R, Delles C, Mimran A, et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1351-1356.
- Bakris G., Burgess E., Weir M. et al.; on behalf of the AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 74 (3): 364.
- Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S et al. VIVALDI investigators. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (10): 3174-83.
- Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. The telmisartan renoprotective study from incipient nephropathy to overt nephropathy - rationale, study design, treatment plan and baseline characteristics of the incipient to overt: angiotensin II receptor blocker, telmisartan, investigation on type 2 diabetic nephropathy (INNOVATION) Study. *J Int Med Res* 2005; 33: 677-86.
- The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
- Miura S, Kamei SS, Saku K. Review: angiotensin II type I receptor blockers: class effects versus molecular effects. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011; 12 (1): 1-7.
- Mori H, Okada Y, Arai T, et al. Telmisartan at 80 mg/day increases high-molecular-weight adiponectin levels and improves insulin resistance in diabetic patients. *Adv Ther* 2012; 29 (7): 635-44.
- Benson SC, Pershad Singh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004;43(5):993-1002.
- Schupp M, Clemenz M, Gineste R et al. Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulators with angiotensin receptor blocker activity. *Diabetes*, 2005; 54: 3442-52.
- Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T et al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2006; 29: 1357-62.
- Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, et al. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes*, 2006; 55: 249-59.
- Suksomboon N, Poolsup N, Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *J of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2012; 37:3; 319-27.
- Kurtz T W. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator. *Acta Diabetologica*, 2005; 2005:42.
- Francischetti E A, Celoria B M, Francischetti A, Genelhu V A. Treatment of hypertension in individuals with the cardiometabolic syndrome: role of an angiotensin II receptor blocker, telmisartan. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2008; 6: 280-303.
- Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, Umemoto T. Telmisartan as a metabolic sartan: The first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. *J of the American Society of Hypertension* 2013; 7:3; 229-35.
- Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, et al. Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: Effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor- α . *Hypertens Res* 2006; 29: 849-56.
- Ichikawa Y. Comparative effects of telmisartan and valsartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Intern Med* 2007; 46: 1331-6.
- Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Angiotensin II receptor blockers improve endothelial dysfunction associated with sympathetic hyperactivity in metabolic syndrome. *J Hypertens* 2012; 30: 1646-55.
- Blüher M, Brennan AM, Kelesidis T, et al. Total and high-molecular weight adiponectin in relation to metabolic variables at baseline and in response to an exercise treatment program: comparative evaluation of three assays. *Diabetes Care* 2007; 30:280-5.
- Mori H, Okada Y, Arai T, Nishida K, Tanaka Y. Telmisartan at 80 mg/Day Increases High-Molecular-Weight Adiponectin Levels and Improves Insulin Resistance in Diabetic Patients. *Original research. Advances in Therapy* 2012; 29:7 635-44.
- Mudaliar S, Chang AR, Henry RR. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocr Pract* 2003; 9:406-16.

Поступила: 23.11.2015

Принята в печать: 03.12.2015



Максим Петрович Кончаловский в 1935 г.

МАКСИМ ПЕТРОВИЧ КОНЧАЛОВСКИЙ: ТЕРАПЕВТ, ПЕДАГОГ, НОВАТОР

В истории отечественной медицины сияет много ярких имен, чьи труды не могут и не должны быть забыты. Великие русские врачи обладали энциклопедическими знаниями, истинной интеллигентностью, высокой культурой слова. Их глубокая эрудиция и огромный врачебный опыт должны быть полезными современному врачу, и поэтому важно сохранить память о мастерах русской медицины.

В октябре этого года исполнилось 140 лет со дня рождения Максима Петровича Кончаловского. Современники называли его отцом русской клинической медицины. Это был блестящий клиницист и высокообразованный врач, великолепный педагог и мастер интуиции, признанный ученый и автор крупнейших открытий.

Максим Петрович еще в первых классах школы твердо решил: он хочет быть врачом. Скорей всего, сыграли свою роль гены – дед Максима Петровича был морским врачом, о нем много рассказывал отец. О том, чтобы идти, например, в модную в то время юриспруденцию не было и мысли. Конечно, практика юриста сулила хороший доход, большие деньги, в которых студент Кончаловский поначалу очень нуждался, но желание лечить людей, помогать им было сильнее.

После окончания третьего курса университета в 1897 г. Кончаловского пригласили на работу в Архангельск. Там, у местного фельдшера, он впервые приобрел практические знания в медицине. Начинать с элементарного: вскрытие флегмон, удаление зубов. Он получил и зарплату, поэтому, вернувшись в Москву к новому учебному году, чувствовал себя уверенно: в голове – первый практический опыт, в кармане – внушительная сумма денег.

М. П. Кончаловский полностью окупился в клиническую диагностику, с удовольствием посещал лекции признанных мэтров того времени – профессоров Московского университета Владимира Петровича Филатова, Сергея Сергеевича Корсакова, Алексея Александровича Остроумова, Григория Александровича Кожевникова. В это же время начали формироваться основы будущей теории лечения М. П. Кончаловского, которой медики пользуются и по сей день.

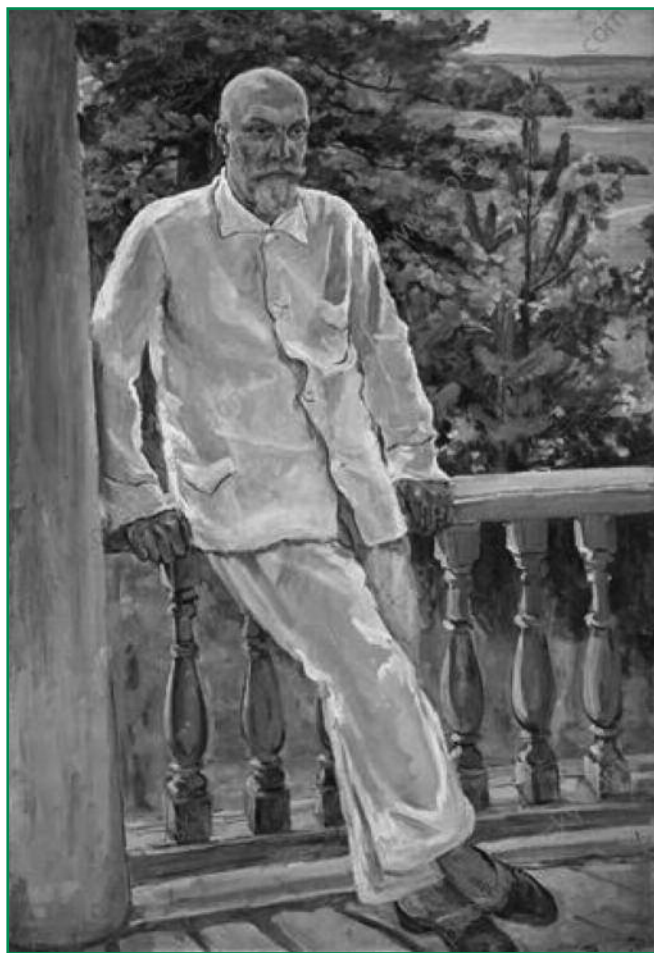
В 1899 г. молодой врач Максим Петрович Кончаловский поступил экстерном в факультетскую терапевтическую клинику

своей «almamater», возглавлял которую профессор Шервинский. Здесь и были написаны его первые труды.

В 1911 г. М. П. Кончаловский начал работу над диссертацией. Свой труд он написал за считанные месяцы, и на защите единогласно был провозглашен доктором медицины. В это время он по собственной инициативе начал читать циклы лекций, первая из которых называлась «Секреторные невроты желудка». Именно тогда он становится «кузнецом» клинической медицины, в основе каждой его научной работы лежат клинические случаи.

В 1918 г. Максим Петрович Кончаловский получил кафедру Госпитальной клиники на Высших женских курсах. Особенно тяжело было первый год: клиника не отапливалась, ходить на работу приходилось пешком, питание было очень плохое. Но коллектив работал дружно, с энтузиазмом. Вместе с профессором Минцем Максим Петрович начал читать соединенные лекции по смежным вопросам внутренней медицины и хирургии. Эти лекции имели большой успех, вдобавок в те годы огромное распространение имела язва желудка, тогда же определилась и рентгеновая картина этой болезни, а хирургическое лечение стало более совершенным. С этого же времени Кончаловский начал оттачивать свой знаменитый метод клинической диагностики:

Максим Петрович Кончаловский обладал удивительно приятным тембром голоса и доверительной интонацией речи. Вкупе с солидной внешностью эти факторы оказывали благотворное влияние на пациентов – рекомендованные им ле-



Портрет М.П. Кончаловского кисти его младшего брата П.П. Кончаловского, 1934 г.

карства нередко были более эффективны, чем те же препараты, назначенные участковым врачом, потому что к воздействию медикаментов добавлялся положительный психологический эффект.

Вскоре Н. А. Семашко пригласил Кончаловского председательствовать в Центральную Курортную комиссию. Максим Петрович с головой окунулся в новую для него работу по разработке проекта курортной клиники в Москве. Он организует Курортный Институт, внедряет методики научной работы на курортах.

Кончаловский всегда утверждал, что медицина – самая важная из наук. И если еще можно допустить существование плохих писателей, художников, артистов, то врач не может быть плохим, он не имеет права на ошибку. Понимая, что для накопления нужного клинического опыта недостаточно никакой человеческой жизни, Максим Петрович настойчиво рекомендовал своим ученикам знакомиться с историей науки, с опытом великих врачей прошлого.

Параллельно Кончаловский начинает работу консультантом в Институте профессиональных заболеваний имени В.А. Обуха, где был настоящий кладёз необычных клинических случаев. Как правило, их разбор происходил экспромтом.

Из воспоминаний М. П. Кончаловского: «Эти разборы я очень любил. Мне представляли больных с массой все-

возможных анализов, и я быстрыми и смелыми ударами отбрасывал всё лишнее и лепил диагностическую гипотезу. Я чувствовал, что эти разборы приносили в равной степени пользу и мне и врачам. Я приучал себя выбирать ведущие, главные признаки и отбрасывать шелуху, а они привыкали к более часто повторяющимся закономерностям и к большей последовательности мышления. Я убедился в том, что специально профессиональных болезней нет, что все болезни одинаковы, причина их всегда сложна, и в ней надо всегда искать главный, решающий момент».

Главный постулат метода Кончаловского – болезнь как «совокупность сложнейших функциональных актов с нарушением реактивной способности организма». Максим Петрович настаивал на тщательном индивидуальном подходе к больному, более того, считал ненаучным при обследовании придерживаться готовой, заранее выработанной схемы истории болезни. Он четко видел, что морфологический диагноз не может удовлетворить врача, что анатомия бессильна отразить динамику живого организма.

М. П. Кончаловский впервые обосновал понятие о синдроме. Свое первое сообщение о гепатолиенальном синдроме он представил на X съезде Российских терапевтов в Ленинграде в 1926 г. Некоторыми учеными оно было встречено скептически, но скоро понятие вошло в клинику, физиологи и клиницисты приняли синдромную точку зрения как наиболее рельефно обрисовывающую характер болезни.

Из воспоминаний М. П. Кончаловского: «Диагноз на основании динамического направления клиники не представляется понятием стабильным. Он подвижен, изменчив и состоит из трех фаз: фаза морфологическая, фаза патогеническая, освещающая механизмы, двигающие болезнь и, наконец, фаза этиологическая. Это распространённое, проникновенное понимание диагноза позволяет лучше осветить вопросы прогноза и, что очень важно у нас особенно, прогнозы для трудоспособности. Вариации болезни сталкиваются с вопросами течения болезни».

Максим Петрович начал интересоваться предболезненными состояниями и явлениями малой функциональной патологии. Ученый отчетливо понимал: болезни не развиваются внезапно, при внимательном наблюдении можно видеть некоторые, еще неясные черты будущего серьезного страдания, что некоторые болезни только и могут развиваться на специально подготовленной почве. Например, рак не растет из нормального эпителия, раку бронха предшествует бронхит, или повторные пневмонии, или запяление, а язве желудка – длительный период функциональных расстройств отправления желудка. Методы функциональной диагностики того времени позволяли изучать эти скрытые состояния, и открывали путь для наблюдений и построения методов предупредительного лечения.

Особую роль Кончаловский сыграл в изучении отечественной ревматологии, через тридцать лет он сделает знаменитый доклад о патогенезе ревматизма на II Международном конгрессе по ревматизму в Льеже (Бельгия), а в 1932

году на XI Всесоюзном съезде терапевтов расскажет о начальных признаках хронического ревматизма. Он будет идейным вдохновителем и организатором знаменитого IV Международного конгресса по ревматизму в Москве, где представит свою работу о циклическом течении острого ревматизма, и первым в СССР досконально исследует роль ревматизма в происхождении заболеваний сердечно-сосудистой системы.

На XI Всесоюзном съезде терапевтов свой программный доклад профессор Кончаловский начал следующими словами: «Настало время, когда, наконец, медицина соединенными усилиями врачей всех специальностей должна сбросить завесу и открыть тайну интимной природы ревматизма, и таким образом рассеять тот туман, который еще до сих пор стелется над этой болезнью. Едва ли найдется в клинике более сложный и более запутанный вопрос, как вопрос об этиологии и патогенезе так называемых ревматических заболеваний». «Тайну интимной природы ревматизма» XI съезд не открыл, но зато в полной мере обсудил и утвердил новую концепцию ревматизма как определенной нозологической единицы. Стоит, впрочем, отметить, что многие из выступавших на съезде не успели еще осознать все своеобразие ревматизма как строго обособленной нозологической единицы и, говоря об этиологии, патогенезе и лечении ревматизма, имели в виду заболевания суставов самого разнообразного происхождения. Именно поэтому профессор Талалаев, один из коллег Кончаловского, имел полное основание сказать, что «преодоление уже устаревшего представления о ревматическом заболевании как о болезни суставов встречает сейчас немалые затруднения».

К тому времени заслуги великого врача были впечатляющими. В 1933 г. под его редакцией был издан учебник по внутренним болезням, с 1933 по 1935 годы – знаменитый трехтомник клинических лекций: первый том профессор посвящал заболеваниям сердечно-сосудистой системы, второй – заболеваниям желудочно-кишечного тракта, почек, желез внутренней секреции, третий рассказывал о заболеваниях органов дыхания и кроветворения. Каждая книга, каждая лекция Максима Петровича вызывали шквальные овации. Вот как профессор описывал одну из своих лекций того периода, посвященную атеросклерозу (или, как было принято говорить в то время, артериосклерозу) и гипертонии:

Из воспоминаний М. П. Кончаловского: «Я, признаться, был смущен той грандиозной аудиторией, которая там собралась. Две самые большие аудитории были переполнены. В одной я читал, а в другую передавали по радио... Многие стояли на улице и не могли протолкнуться в зал. Я читал с увлечением, но едва ли удовлетворил слушателей, ибо они все хотели выздороветь от моей лекции в один вечер. Тема сама по себе очень интересная, и я старался в более или менее популярной форме изложить современное учение об артериосклерозе с его сложным патогенезом».

Стоит отметить, что уже в конце 30-х годов Кончаловский понимал необходимость научного контакта внутренней медицины с неврологией. Он постоянно подчеркивал важность работ И. П. Павлова, и считал, что терапевты всегда должны опираться на его труды. Недаром Максим Петрович называл Павлова «величайшим терапевтом» и полагал, что достижения этого ученого необходимо изучать и использовать не только психиатрам, но и врачам других специальностей.

Последний терапевтический съезд в жизни М. П. Кончаловского состоялся в мае 1935 г. Тогда основная полемика развернулась вокруг тем «гастрит» и «сердечно-сосудистая недостаточность». Кончаловский выступил с докладом по гастритам, в котором подвел итог клинико-физиологической работы своей клиники, где на протяжении последних лет велись работы по изучению экскреторной, всасывающей, водной и слизиной функции желудка. Этот доклад вскоре был напечатан в «La Presse Medicale».

Даже во время Великой Отечественной войны Максим Петрович продолжал читать лекции, хотя, как он сам признавался, после бомбежек и бессонных ночей ему было очень нелегко собираться с мыслями, чтобы разбирать перипетии болезни. В середине октября 1941 г. Максим Петрович с большим трудом вместе с семьей смог выехать в Куйбышев.

В эвакуации Кончаловский почувствовал себя плохо. Начались частые и сильные боли в животе, пропал аппетит, мучила жажда. К весне 42-го он ослабел настолько, что перестал выходить из дома. Но профессор не мог переносить бездельность, конечно, он пытался вести прием в местной поликлинике, но разве такая работа могла сравниться с его активным образом жизни в Москве? И, как только появилась возможность вернуться в Москву, Максим Петрович воспрял. Он даже пробовал читать лекции, сделал доклад в Терапевтическом обществе и провел ответственную консультацию. Но болезнь уже не отпускала, возобновились резкие боли в животе, и 29 ноября 1942 г. великий врач скоропостижно скончался.

Сегодня, спустя годы, понимаешь, что медицинский мир в тот день осиротел. Но выдающиеся советские ученые Е.М. Тареев, В.Н. Смотров, С.А. Пospelов, С.А. Гиляревский, А.Г. Гукасян и многие другие продолжили его научную работу, а его семья, друзья и благодарные пациенты сохранили память об этом необыкновенном человеке, великом Враче.

*А. Л. Верткин,
д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической
фармакологии Московского государственного
медико-стоматологического университета,
Президент Национального научно-практического
общества скорой медицинской помощи.
127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1
E-mail: kafedrakf@mail.ru*

Поступила: 03.12.2015
Принята в печать: 03.12.2015

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ» В 2015 Г.

РЕДАКЦИОННЫЕ

- Р.Г. Оганов – Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению – 1, 4
- И.П. Колос, Д.А. Аничков, С.А. Бойцов от имени редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» – Рекомендации TRIPOD: как представлять результаты диагностических и прогностических исследований? – 6, 558

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.В. Концевая, Т.С. Романенко, В.А. Выгодин, С.Б. Фитилев – Фармакоэпидемиология и эффективность антигипертензивной терапии в реальной практике специализированного кардиологического учреждения – 1, 8
- С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, А.Ю. Суворов, М.Л. Гинзбург, А.Д. Деев, С.А. Бойцов от имени рабочей группы исследования «ЛИС-2» – Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт) – 1, 18
- Р. Бхаттарай, С.А. Сайганов, Е.В. Трофимова – Фибрилляция предсердий при инфаркте миокарда различной локализации – 1, 25
- М.В. Солодун, С.С. Якушин – Особенности гиплипидемической терапии аторвастатином при инфаркте миокарда с позиций персонализированной медицины – 1, 31
- М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко – Метаболические эффекты комбинированной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа – 1, 36
- В.А. Сулимов, Д.А. Напалков, А.А. Соколова, А.В. Жилenko, О.С. Аникина – Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования – 2, 116
- А.С. Аксельрод, А.Л. Сыркин – Алкоголь-индуцированные нарушения сердечного ритма у пациентов с алкогольной зависимостью: варианты аритмий, механизмы их возникновения, особенности течения и антиаритмической терапии – 2, 124
- Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорош, О. О. Шархун – Влияние инсулинорезистентности на формирование и прогрессирование компонентов метаболического синдрома (итоги 5-летнего исследования) – 2, 132
- А.А. Снеткова, Н.Ю. Тимофеева, В.С. Задонченко – Диагностическая ценность уровня галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа – 2, 139
- Ю.Э. Терегулов, Д.К. Хусаинова, Д.И. Абдулганиева, С.Д. Маянская – Сравнительная оценка особенностей гемодинамики у пациентов с ревматоидным артритом и артериальной гипертензией – 2, 144
- А.В. Концевая, Т.С. Романенко, В.А. Выгодин, С.Б. Фитилев – Анализ регулярности приема антигипертензивной терапии как компонента приверженности лечению у амбулаторных пациентов специализированного кардиологического учреждения – 3, 238
- А.Ю. Суворов, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, А.Д. Деев, М.Л. Гинзбург, от имени рабочей группы исследования ЛИС-2 – Оценка соответствия современным клиническим рекомендациям сердечно-сосудистой терапии, направленной на улучшение исходов у пациентов после перенесенного инсульта (по данным регистра ЛИС-2) – 3, 247
- Н.М. Ахмеджанов, Д.В. Небиеридзе, А.С. Сафарян, В.А. Выгодин, А.Ю. Шураев, О.Н. Ткачева, А.С. Лишута – Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I – 3, 253
- А.Н. Сумин, О.И. Райх, Е.В. Индукаева, Г.В. Артамонова – Распространенность типа личности «Д» и связь с наличием и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний по данным исследования ЭССЕ в Кемеровской области – 3, 261
- К.Б. Мирзаев, Р.Е. Казаков, В.В. Смирнов, Д.А. Андреев, Д.А. Сычев – Влияние метаболической активности изофермента CYP3A4 и полиморфных маркеров гена CYP2C19 на антиагрегантный эффект клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство – 4, 344
- М.В. Ледяхова, С.Н. Насонова, С.Н. Терещенко – Гиперурикемия как предиктор хронической сердечной недостаточности – 4, 355
- А.В. Рудакова, Н.В. Ломакин – Оценка эффективности затрат на анализ реактивности тромбоцитов с помощью методики VerifyNow P2Y12 у пациентов после острого коронарного синдрома – 4, 359
- В.И. Подзолков, А.И.Тарзиманова, И.Ж. Лория – Изменение уровня натрийуретических пептидов у пациентов с фибрилляцией при лечении антиаритмическими препаратами – 4, 365
- Р.А. Хохлов, Н.И. Остроушко, А.Э. Гайдашев, Д.В. Кирсанов, Н.М. Ахмеджанов – Использование многоканальной объемной сфигмографии для кардиоангиологического скрининга взрослого населения – 4, 371
- А.В. Концевая, Ю.А. Баланова, М.М. Лукьянов, М.Б. Худяков, О.А. Белова, С.В. Романчук – Избыточная заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями в зимний период в Ивановской области в 2009-2013 гг. – 5, 450
- Н.Е. Гаврилова, В.А. Метельская, Е.Б. Яровая, Н.В. Гомыранова, С.А. Бойцов – Оценка липидного профиля при использовании липид-снижающей терапии (статинов) у лиц с коронарным атеросклерозом – 5, 459
- О.А. Рубаненко – Эффективность терапии аторвастатином в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца – 5, 464
- Р.А. Хохлов, А.Э. Гайдашев, Н.М. Ахмеджанов – Предикторы атеросклеротического поражения артерий конечностей по данным кардиоангиологического скрининга взрослого населения – 5, 470
- Б.У. Марданов, М.Н. Мамедов, М.Н. Ковригина, Р.Г. Оганов – Особенности госпитального течения инфаркта миокарда у больных с нарушениями углеводного обмена – 5, 477
- К.Г. Адамян, Л.Г. Тунян, А.Л. Чилингарян – Сравнительная эффективность комбинации ивабрадина с амиодароном и комбинации амиодарона с бисопрололом в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка – 5, 483
- А.Н. Закирова, Е.З. Фаткуллина, Н.Э. Закирова, Л.М. Жамалов – Инсулиноподобный фактор роста-1 и ремоделирование миокарда у пациенток с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом – 5, 489
- Д.Б. Немик, Г.В. Матюшин, А.В. Протопопов, С.А. Устюгов, А.В. Шульмин – Результаты лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных хронической обструктивной болезнью легких: данные ретроспективного одноцентрового исследования (госпитальный период) – 6, 561
- С.Н. Толпыгина, С.Ю. Марцевич, А.Д. Деев – Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ИБС по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС – 6, 571
- С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Н.В. Романова, Ю.Ф. Осмоловская, С.П. Голицын – Первый российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования – 6, 577
- О.Д. Остроумова, И.Е. Николаева, С.Я. Ерегин, И.В. Покровская, К.А. Ищенко – Употребление алкоголя больными сердечно-сосудистыми заболеваниями (результаты анкетирования кардиологических больных в амбулаторной практике) – 6, 582
- Н.В. Теплова, В.А. Люсов, Р.Г. Оганов, Е.М. Евсиков, Р.А. Шарипов, М.Х. Жапоева, Е.Г. Курумлюди – Нефрогенные факторы формирования резистентности к антигипертензивной терапии у больных первичной артериальной гипертензией – 6, 590
- М.Т. Бейшенкулов, З.М. Чазымова, А.С. Абылгазиева, К.Р. Калиев – Ремоделирование левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка – 6, 595

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

- В.В. Якусевич, Е.М. Позднякова, В.В. Якусевич, В.А. Симонов, С.Ю. Марцевич, М.М. Лукьянов, А.В. Загребельный, С.А. Бойцов – Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП – ЯРОСЛАВЛЬ – 2, 149

- С.Н. Толпыгина, Ю.Н. Полянская, С.Ю. Марцевич – Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в 2004-2010 гг. по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС – 2, 153
- А.В. Рудакова – Анализ влияния на бюджет профилактики тромбоэмболических осложнений пероральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий – 3, 267
- В.А. Корнева, Т.Ю. Кузнецова, Е.С. Карпова, К.И. Рупасова – Ведение пациентов с выраженной дислипидемией в реальной клинической практике – 4, 380
- О.Н. Семенова, Е.А. Наумова, Ю.Г. Шварц – Отношение к лечению сердечно-сосудистых заболеваний: опрос пациентов государственных поликлиник и частных клиник – 4, 385
- А.В. Рудакова – Эффективность затрат на новые пероральные антикоагулянты при терапии и вторичной профилактике венозной тромбоэмболии – 5, 496
- В.А. Сергеева – Трехлетняя динамика и неразрешенные проблемы гиполипидемической терапии – 5, 504
- О.В. Шаталова – Клинико-экономический анализ применения апиксабана для лечения венозных тромбоэмболических осложнений – 6, 601

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

- М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Е.В. Гончарова, Е.В. Радаева – Влияние противовирусной терапии на кардиогемодинамику у больных хроническим вирусным гепатитом – 3, 283
- А.В. Рудакова – Фармакоэкономические аспекты профилактики венозных тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании крупных суставов – 3, 287
- И.Л. Тепоян, Д.В. Небиеридзе, И.А. Скрипникова, А.С. Сафарян, В.А. Выгодин, В.Е. Новиков, Л.М. Мурашко – Влияние небиволола на минеральную плотность кости у постменопаузальных женщин с мягкой артериальной гипертонией – 3, 293
- М.М. Петрова, С.В. Прокопенко, О.В. Еремина, Г.В. Матюшин, В.А. Сакович, Д.Б. Дробот, Е.Ю. Можейко, Д.С. Каскаева – Результаты пилотного исследования влияния цитиколина и пирибедила на состояние когнитивных функций у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования – 4, 391
- И.Г. Кириллова, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Ю.Н. Горбунова, Е.И. Маркелова, Ю.О. Корсакова, О.А. Фомичева, А.В. Волков, Е.Л. Лучихина, Н.В. Демидова, К.А. Касумова, С.А. Владимиров, М.А. Канонирова, Г.Л. Лукина, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов – Влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом стратегии «treat-to-target», на диастолическую дисфункцию левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом в течение 18 месяцев наблюдения – 4, 398
- И.Ю. Гадаев, В.И. Ершов, О.В. Бочарникова, И.Я. Соколова, Д.А. Буданова, Е.С. Котова, А.С. Лишута – Поражение сердца при лимфомах. Обзор литературы и описание случая клинического течения В-крупноклеточной лимфомы – 6, 610

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- К.А. Киреев, А.В. Краснопеов, С.В. Уткина – Клинический пример применения российского тромболитического препарата фортеплазе при острой коронарной патологии – 1, 40
- К.А. Киреев, А.В. Краснопеов, Т.С. Киреева – Клинический пример использования эптифибатиды во время коронарной интервенции при острой коронарной патологии – 2, 159
- К.А. Киреев – Клинические аспекты отбора пациентов на коронароангиографию при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST – 3, 272
- Е.В. Удачкина, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.Ю. Панасюк, А.С. Авдеева, А.В. Волков, И.Г. Кириллова, Е.И. Маркелова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов – Динамика липидных параметров крови у больных ревматоидным артритом на фоне комбинированной терапии тоцилизумабом и метотрексатом в сравнении с монотерапией метотрексатом при 24-нед наблюдении – 5, 510
- В.А. Баталин, О.М. Полякова, М.В. Баталина – Спасая сердце, рискуем повредить почки (клинический случай) – 6, 607

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

- А.Ю. Суворов, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, А.Д. Деев, М.Л. Гинзбург от имени рабочей группы исследования «ЛИС-2» – Способ оценки соответствия современным клиническим рекомендациям медикаментозной терапии, направленной на снижение риска повторного инсульта (по данным регистра ЛИС-2) – 1, 45

- С.Ю. Марцевич – Новости доказательной медицины: результаты исследования IMPROVE-IT и их значение для клинической практики – 2, 165
- С.Ю. Марцевич, О.В. Лерман, Н.П. Кутишенко, А.Ю. Суворов – Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что о ней думают практические врачи? – 2, 167
- Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич, О.В. Лерман, И.С. Балашов, В.А. Невзорова, И.И. Резник, Г.В. Шавкута, Д.А. Яхонтов, рабочая группа исследования РАКУРС – Повышение эффективности гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС) – 3, 297
- С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко – Новости очередного конгресса европейского общества кардиологов (Лондон, 28 августа - 2 сентября 2015 гг.): старые лекарства могут оказаться лучше новых – 5, 517
- Ю.В. Семенова, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич – Анализ проблемы низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений и программ кардиореабилитации по данным опубликованных исследований – 6, 618

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

- Т.Э. Имаев, А.Е. Комлев, Р.С. Акчурин – Транскатетерная имплантация аортального клапана. Состояние проблемы, перспективы в России – 1, 53
- В.А. Сулимов, А.В. Родионов, А.А. Светанкова – Ренальная денервация в лечении резистентной артериальной гипертензии: результаты одногодичного наблюдения – 3, 304
- С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина – Инновационные технологии в кардиологии: от удивления к привычке или забвению – 4, 404
- А.А. Комков, В.П. Мазаев, С.В. Рязанова – Неотеросклероз в стенке – 6, 626

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Л.В. Диденко, Т.Г. Боровая, Е.А. Кост, Е.А. Улубиева, А.В. Тимофеева, А.Г. Автандилов – Морфофункциональная характеристика фибробластов клеточной культуры McCoу при культивировании с препаратами магния – 2, 170
- И.А. Латфуллин, Л.Ф. Галиуллина, И.З. Рахматуллин, В.В. Клочков, А.В. Аганов – Плейотропность статинов. Имеются ли возможности объяснения феномена? – 6, 634

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

- А.В. Рудакова – Фармакоэкономические аспекты применения апиксабана для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий – 1, 60
- Г.П. Арутюнов, С.В. Недогода, С.Р. Гиляревский, Е.И. Баранова, О.М. Драпкина, А.О. Конради, И.И. Шапошник, Л.И. Гапон, Г.А. Чумакова, В.В. Кашталап, С.К. Зубков, А.Г. Овсянников, А.В. Куприянова, Т.В. Петричко, К.В. Овсянников, Н.В. Изможерова, Д.С. Рюткин – Сложные вопросы лечения артериальной гипертензии: влияние повышенной частоты сердечных сокращений и сопутствующих заболеваний на выбор антигипертензивной терапии в практике кардиолога и терапевта. Заключение Совета экспертов – 1, 63
- Е.Н. Павлюкова, Д.А. Кужель, Г.В. Матюшин, Е.А. Савченко, С.А. Филиппова – Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике – 1, 68
- С.В. Шалаев, Л.В. Кремнева, О.В. Абатурова – Пульсурежающая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности – 1, 79
- К.Б. Мирзаев, Д.А. Андреев, Д.А. Сычев – Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике – 1, 85
- Б.Б. Гегенава, О.М. Драпкина – Селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон в кардиологической практике – 2, 177
- Ю.И. Гринштейн, В.В. Шабалин – Резистентная артериальная гипертония: возможен ли консенсус между консервативной и интервенционной терапией? – 2, 182
- О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель – Диета с низким содержанием поваренной соли: за и против – 2, 190
- О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель – Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и возраст-ассоциированные заболевания: реалии и перспективы – 3, 309
- А.О. Юсупова, А.С. Лишута – Алкоголь и нарушения сердечного ритма – 3, 317
- О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель – Продолжительность сна: современный взгляд на проблему с позиций кардиолога – 4, 413
- Ф.И. Белялов – Эффективность и безопасность лекарств: роль фармацевтической индустрии – 4, 420
- Э.Б. Ахмедова, Б.У. Марданов, М.Н. Мамедов – Определение нарушений вегетативной нервной системы в кардиологической практике: фокус на анализ вариабельности сердечного ритма – 4, 426

- С.А. Сметнев, А.Н. Мешков – Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза – 5, 522
- А.Н. Сумин – Периоперационная оценка тропонина при некардиальных операциях: есть ли такая необходимость? – 5, 529
- Е.А. Мершина, Р.П. Мясников, О.В. Куликова, М.С. Харлап, С.Н. Корецкий, О.М. Ларина, В.Е. Синицын, С.А. Бойцов – Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка: особенности клинического течения и возможности диагностики – 6, 638
- С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина – Использование фармакоинвазивного подхода к лечению больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST: современное состояние проблемы – 6, 643

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

- Е.Н. Бочанова – К вопросу о выборе режима дозирования лекарственных препаратов – 1, 92
- О.М. Драпкина, Е.М. Чернова – Миопатия как побочный эффект терапии статинами: механизмы развития и перспективы лечения – 1, 96
- В.Н. Шишкова – Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистая заболеваемость: фокус на фибрилляцию предсердий – 2, 196
- Е.Л. Трисветова – Эффективность лерканидипина в снижении риска развития осложнений при артериальной гипертензии – 2, 202
- Д.А. Сычев, И.И. Синицина, Г.Ю. Захарова, М.И. Савельева, А.В. Рябова, А.В. Крюков – Практические аспекты применения аписабана в клинической практике: взгляд клинического фармаколога – 2, 209
- В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова – Новая фиксированная комбинация рамирила и амлодипина в лечении артериальной гипертензии – 3, 327
- Н.Ю. Карпова, М.А. Рашид, Н.А. Шостак, И.В. Погонченкова, Т.В. Казакова – Перспективы применения цитопротекторов в пожилом возрасте на примере кальцинированного аортального стеноза и ишемической болезни сердца – 4, 431
- Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин – Современный выбор для пациентов с артериальной гипертензией: возможности новых антагонистов кальция 3-го поколения – 5, 535
- С.Н. Бельдиев – Практические аспекты применения аписабана в клинической практике: продолжение темы – 5, 543
- О.М. Драпкина, Е.И. Фомичева – Кардиометаболические свойства телмисартана: новые перспективы для использования – 6, 650

ЮБИЛЕИ

- Профессору В.В. Скибицкому 60 лет – 2, 217

НАШИ УЧИТЕЛЯ

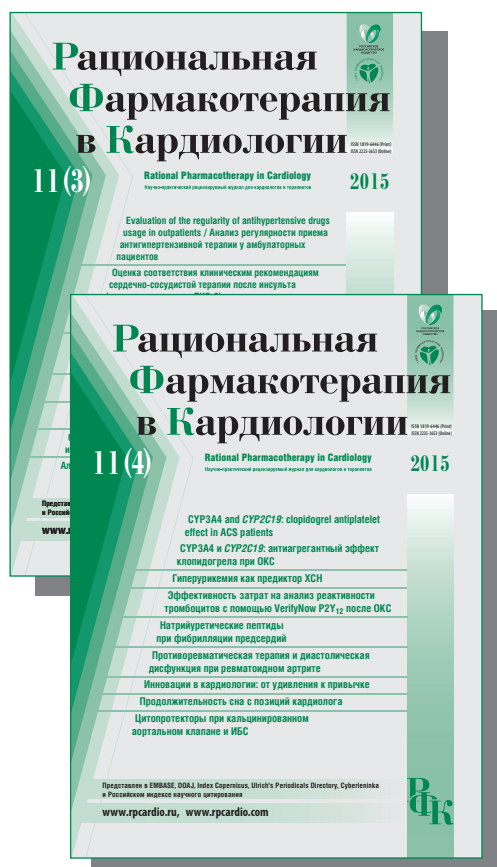
- Померанцев Владимир Петрович (1925-2000) – 1, 102
- Н.В. Долгушина – Евгений Михайлович Тареев – человек, опередивший «сегодня и завтра» медицинской науки (интервью с академиком Н.А. Мухиным) – 2, 219
- С.Р. Гиляревский – Сеять разумное, доброе, вечное – 4, 438
- Лукомский Павел Евгеньевич – 5, 548
- А.Л. Верткин – Максим Петрович Кончаловский: терапевт, педагог, новатор – 6, 655

НЕКРОЛОГИ

- Памяти Андрея Алексеевича Александрова – 2, 222

ИНФОРМАЦИЯ

- М.И. Смирнова – Отчет о работе редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2014 году – 1, 104
- Информационное письмо – Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» 28-29 мая 2015, Москва – 1, 105; 2, 223
- Информационное письмо – XI Российская научно-практическая конференция РосОКР с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» 23-24 апреля 2015, Москва – 1, 108
- Информационное письмо – III Международный конгресс «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» 21-23 мая 2015 Санкт-Петербург – 1, 109; 2, 229
- Информационное письмо – Российский национальный конгресс кардиологов 22-25 сентября 2015, Москва – 2, 226; 3, 333; 4, 440
- Информационное письмо – 4-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» и 3-й Форум молодых кардиологов, 16-17 ноября 2015, Самара – 2, 228; 3, 335; 4, 443
- Р.Г. Оганов, М.Н. Мамедов – Итоги IV Международного форума кардиологов и терапевтов – 2, 231
- Информационное письмо – V Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа, 27-28 октября 2015, Нальчик – 3, 336; 4, 444
- Новые данные реальной клинической практики подтверждают низкую частоту больших кровотечений при использовании ривароксана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий – 5, 551
- Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2015 г. – 6, 658
- Подписка на журнал – 1, 111; 2, 233; 3, 339; 4, 447; 5, 553; 6, 661



Уважаемые Читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
на 2016 г. (6 номеров) Вы можете не только с помощью:

- каталога «агентства Роспечать» (индекс 20168)
- объединенного каталога «Пресса России» (индекс 81306)
- интернет-каталога агентства «Книга-Сервис» (индекс 81306)
- каталогов стран СНГ (индекс 81306)

но и через издательство «Столичная издательская компания»

Стоимость подписки на 2016 г. (6 номеров) 1140 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

№ 40702810105000004309
(ИНН получателя платежа)
(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716
БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Платательщик (подпись) _____

Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001
(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309
(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716
БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Платательщик (подпись) _____

2016





Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА 2016 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на 2016 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: **107076 Москва, Стромьнка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;**
 - по электронной почте (сканированные копии документов): **rpc@sticom.ru**

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. **(495) 585 4415**

E-mail: **rpc@sticom.ru**

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Ф.И.О., адрес плательщика»

Анкета читателя

Фамилия.....

Имя.....

Отчество.....

Почтовый индекс.....

Адрес доставки (подробно).....

.....

.....

.....

Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций



Селинкро

Налмефен таблетки 18 мг

первое средство для снижения потребления алкоголя*

СЕЛИНКРО
УНИКАЛЬНЫЙ
МОДУЛЯТОР
ОПИОИДНОЙ
СИСТЕМЫ
ДВОЙНОГО
ДЕЙСТВИЯ^{1,2}



СЕЛИНКРО
РАЗРЫВАЕТ
ПОРОЧНЫЙ КРУГ
НЕПРЕРЫВНОГО
ПЬЯНСТВА^{3,4}



СЕЛИНКРО
СОКРАЩАЕТ
ПОТРЕБЛЕНИЕ
АЛКОГОЛЯ
НА 67%
В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА^{5**}



СЕЛИНКРО
ЛЕГКО НАЗНАЧИТЬ
И ЛЕГКО
ИСПОЛЬЗОВАТЬ^{6,7,8,9}



ЛП-003001

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СЕЛИНКРО (SELINCRO®)

СЕЛИНКРО (НАЛМЕФЕН)

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 18 мг.

Показания к применению: Снижение потребления алкоголя у взрослых пациентов с алкогольной зависимостью, имеющих высокий риск злоупотребления алкоголем (>60 г чистого алкоголя в сутки для мужчин и >40 г для женщин), при отсутствии физических проявлений синдрома отмены или необходимости проведения немедленной детоксикации. Селинкро рекомендуется применять в сочетании с продолжительной психосоциальной поддержкой, направленной на сохранение приверженности лечению и снижение потребления алкоголя. Препарат назначается после 2-х недель наблюдения за пациентом с сохраняющимся высоким риском злоупотребления алкоголем.

Противопоказания: Гиперчувствительность к налмефену или любому из компонентов препарата; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Применение у пациентов, принимающих в настоящее время опиоидные анальгетики. Текущая или недавняя опиоидная зависимость. Острые симптомы отмены опиоидов. Подозрение на недавний прием опиоидов. Тяжелая печеночная недостаточность. Тяжелая почечная недостаточность. Синдром отмены алкоголя (включая галлюцинации, судороги и алкогольный делирий) в недавнем прошлом. Детский и подростковый возраст (до 18 лет). Беременность, период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы: Перед назначением Селинкро врачу необходимо оценить клиническое состояние пациента и уровень потребления алкоголя (с его слов). Селинкро назначается по утвержденным показаниям, если через 2 недели после первоначальной оценки у пациента сохраняется сопоставимый с начальным уровень потребления алкоголя. Селинкро применяется по необходимости. Решение о приеме препарата принимает сам пациент: в те дни, когда, по его мнению, высока вероятность употребления алкоголя, за 1-2 часа до этого принимается 1 таблетка Селинкро. Таблетки следует принимать целиком, вне зависимости от приема пищи. Максимальная суточная доза 18 мг.

Побочное действие: Наиболее распространенными нежелательными реакциями в клинических исследованиях были тошнота, головокружение, бессонница и головная боль. Большая часть этих реакций имела легкую или среднюю степень тяжести и отмечалась лишь на начальном этапе лечения. Также наблюдались спутанность сознания и, реже, галлюцинации и диссоциативные расстройства, которые также были легкой и средней степени тяжести и отмечались лишь в первые часы или дни лечения.

Особые указания и меры предосторожности: Селинкро не предназначен для достижения немедленного воздержания от алкоголя. Снижение потребления алкоголя является промежуточной целью на пути к полному воздержанию. Одновременное применение алкоголя и Селинкро не предотвращает развития алкогольной интоксикации. Применение опиоидов: Необходимо соблюдать осторожность в случаях, когда пациенту на фоне лечения Селинкро назначаются препараты, содержащие опиоиды. Врач, назначающий Селинкро, должен рекомендовать пациенту сообщить медицинским работникам о приеме препарата в случаях, когда становится необходимым применение опиоидов, для выработки соответствующей лечебной стратегии (например, необходимо временно отменить Селинкро за 1 неделю до предполагаемого применения опиоидов перед плановой операцией).

Регистрационное удостоверение: ЛП-003001 от 22.05.2015.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ

* Первый лекарственный препарат, зарегистрированный в России, показанием которого является снижение потребления алкоголя.

** Снижение общего потребления алкоголя от исходного уровня в ходе лечения Селинкро в сочетании с психосоциальной поддержкой.

1. Michel et al. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1985;7:175-177. 2. Hillemecher et al. Expert Opin Investig Drugs 2011;20(8):1073-1086. 3. Mann et al. Biol Psychiatry 2013; 73(8): 706-713. 4. Walker & Koob. Neuropsychopharmacology 2008; 33(3): 643-52. 5. Van den Brink et al. Alcohol 2013; 48(5): 570-578. 6. Disulfiram Summary of Products Characteristics. 7. Acamprosate Summary of Products Characteristics. 8. Naltrexone Summary of Products Characteristics. 9. Sincro Summary of Products Characteristics.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ ПО ВОПРОСАМ СОКРАЩЕНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ
8 800 200 00 08

ЗВОНОК ПО РОССИИ БЕСПЛАТНЫЙ



WWW.МЕНЬШЕПИТЬ.РФ

ООО «ЛУНДБЕК РУС»
109044, Россия, Москва,
2-й Крутицкий переулок, д.18, стр.1
тел.: (495) 380 31 97; факс: (495) 380 3196
www.lundbeck.ru

Lundbeck



Селинкро
налмефен



НОВОЕ
ПОКАЗАНИЕ
лечение и профилактика
рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Профилактика инсульта/системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

ЭФФЕКТИВНОСТЬ –
снижение риска
инсульта/
системных
тромбоэмболий
по сравнению
с варфарином²

БЕЗОПАСНОСТЬ –
меньше
риск
больших
кровотечений
по сравнению
с варфарином²

ЭЛИКВИС® ОБЪЕДИНЯЕТ ОБА ПРЕИМУЩЕСТВА

ЭЛИКВИС® – достоверно снижает риск инсульта/системных тромбоэмболий в сочетании с меньшим риском развития больших кровотечений в сравнении с варфарином

ЭЛИКВИС® – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности по сравнению с варфарином

Торговое название: Эликвис®, МНН: аликсабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **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), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; клинически значимое кровотечение; при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений; тяжелые нарушения функции печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; 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 препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Наиболее часто встречаются следующие побочные действия: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальные, кровотечения из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), гематомы, тошнота. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг 2 раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 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 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, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг 2 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. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007 от 19.02.2013, ЛП-001475 от 03.02.2012. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®, ЛП-002007, ЛП-001475 от 21.04.2015. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Медицинских работников просят сообщать о любых нежелательных явлениях в службу фармаконадзора компаний Бристол-Майерс-Сквибб или Пфайзер. 1. Эликвис® (аликсабан). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. МЗ РФ, 21.04.2015. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

WRUELQMO15095



Bristol-Myers Squibb

Бристол-Майерс Сквибб
Россия, 105064, Москва, Земляной Вал, д. 9
тел.: +7 (495) 755 92 67, факс: +7 (495) 755 92 62
www.bms.com



Пфайзер
Россия, 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,
тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00
www.pfizer.com

432RU15PR05832-01