

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

12(1)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2016

**Concomitant cardiovascular diseases and
antihypertensive treatment (RECVASA Registry) /
Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания
и антигипертензивное лечение (Регистр РЕКВАЗА)**

Мета-анализ новых пероральных антикоагулянтов

**Внезапная сердечная смертность трудоспособного
населения**

Факторы, влияющие на отдаленные исходы после ОНМК

**Регистр пациентов с острым инфарктом миокарда
(г. Хабаровск)**

Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы

Кишечная микробиота и сердечно-сосудистые заболевания

ОКС и нарушение функции почек

Медикаментозное лечение легочной гипертензии

Лекарственные взаимодействия ривароксабана

**Теперь
в Web of Science**

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

www.rpcardio.com

РФК

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

П № 016302/01 от 26.02.2010 РЕКЛАМА

**БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ**



Препарат с множественными регуляторными эффектами для лечения проявлений метаболического синдрома, заболеваний печени и ЖКТ

- Препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- Гиполипидемический эффект Урсосана доказан в мультицентровом исследовании РАКУРС
- Наиболее часто назначаемый гастроэнтерологами препарат для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей*

* исследование Prindex 2015 компании Синовейт Комкон

PRO.MED.CS
Praha a.s.

www.ursosan.ru

Тел./факс (495) 665-61-03

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

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 2016; т.12, №1 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2016; v.12, N 1

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

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте журнала 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

Меликан Т.Г. Melikyan T.G.

Администратор сайта Website Manager

Шипилов К.А. Shipilov K.A.

Номер подписан в печать 24 февраля 2016 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2016

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2016

Главный редактор

Бойцов С.А.

Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Заместители главного редактора

Драпкина О. М.

Марцевич С. Ю.

Оганов Р. Г.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Oganov R.G.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

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)

Задонченко В. С. (Москва)

Закирова А. Н. (Уфа)

Калинина А. М. (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)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zakirova A. N. (Ufa)

Kalinina A. M. (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)

Виджейаграван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Джусупов А. К. (Алматы, Казахстан)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Коваленко В.Н. (Киев, Украина)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Цинамдзгвришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

International Advisory Board

Adamjan K. G. (Yerevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhusupov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)

Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Tsinamdzgvrishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным Регистра РЕКВАЗА)

М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов, С.С. Якушин,
С.Ю. Марцевич, А.Н. Воробьев, А.В. Загребельный,
Н.Н. Никулина, К.Г. Переверзева, Е.А. Правкина,
А.Д. Деев, Е.В. Кудряшов, Е.Н. Белова4

Сравнительное изучение эффективности и безопасности оригинального и воспроизведенного препарата орлистата у пациентов с ожирением в рамках регистра ПРОФИЛЬ

А.В. Захарова, С.Н. Толпыгина,
В.П. Воронина, С.Ю. Марцевич16

Состояние крупных сосудов и микроциркуляции – новая мишень антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа

М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко21

Кардиопульмональные факторы, ассоциированные с фибрилляцией предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких

Е.И. Леонова, Г.Г. Шехян, В.С. Задонченко,
Т.В. Адашева, А.Д. Деев, И.В. Федорова26

Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных с венозными тромбозомболическими осложнениями: мета-анализ

В.И. Петров, О.В. Шаталова, В.С. Горбатенко,
О.Н. Смушева, А.С. Маслаков31

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ
И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Фармакоэкономический анализ использования пульсурежающих препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца

Е.И. Тарловская, Т.И. Чудиновских40

Частота и структура внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области. Данные регистра ГЕРМИНА (регистр внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области)

Р.М. Линчак, А.М. Недбайкин, Е.В. Семенцова,
И.А. Юсова, В.В. Струкова45

Основные факторы, влияющие на отдаленные исходы заболевания у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: результаты исследования ЛИС-2

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, А.В. Суворов,
А.В. Загребельный, М.Л. Гинзбург, А.Д. Деев
от имени Рабочей группы исследования ЛИС-251

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Характеристика больных и госпитальные исходы у пациентов с острым инфарктом миокарда: данные регистра (г. Хабаровск). Часть 1

Л.Н. Малай, Л.В. Солохина, Ю.М. Бухонкина,
К.Е. Пошатаев, Н.В. Гараева, А.Я. Лецкий56

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Concomitant cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in outpatient practice (by the RECVASA Registry data)

M.M. Loukianov, S.A. Boytsov, S.S. Yakushin,
S.Yu. Martsevich, A.N. Vorobyev, A.V. Zagrebelsky,
N.N. Nikulina, K.G. Pereverzeva, E.A. Pravkina,
A.D. Deev, E.V. Kudryashov, E.N. Belova4

A comparative study of the efficacy and safety of the original and generic orlistat in obese patients in the PROFIL register

A.V. Zakharova, S.N. Tolpygina,
V.P. Voronina, S.Yu. Martsevich16

State of a large vessels and microcirculation - a new target for antihypertensive therapy in patients with hypertension and type 2 diabetes

M.E. Statsenko, M.V. Derevyanchenko21

Cardiopulmonary factors associated with atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

E.I. Leonova, G.G. Shechyan, V.S. Zadionchenko,
T.V. Adasheva, A.D. Deev, I.V. Fedorova26

Efficacy and safety of the new oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolic complications: meta-analysis

V.I. Petrov, O.V. Shatalova, V.S. Gorbatenko,
O.N. Smuseva, A.S. Maslakov31

PREVENTIVE CARDIOLOGY
AND PUBLIC HEALTH

Pharmacoeconomic analysis of heart rate slowing drugs in patients with ischemic heart disease

E.I. Tarlovskaya, T.I. Chudinovskikh40

Incidence and structure of sudden cardiac death among working population of the Bryansk region. GERMINA register data

R.M. Linchak, A.M. Nedbaykin, E.V. Sementsova,
I.A. Yusova, V.V. Strukova45

The main factors affecting the long-term outcomes in patients after acute cerebrovascular disorder: results of the LIS-2 study

S.Yu. Martsevich, N.P. Kutishenko, A.V. Suvorov,
A.V. Zagrebelsky, M.L. Ginzburg, A.D. Deev on behalf
of the Working Group of the LIS-2 study51

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY
OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Characteristic features, treatment and hospital outcomes in patients with acute myocardial infarction: Khabarovsk Register data. Part I

L.N. Malay, L.V. Solokhina, Y.M. Bukhonkina,
K.E. Poshataev, H.B. Garayev, A.Ya. Letskin56



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Европейское общество по артериальной гипертонии
Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ

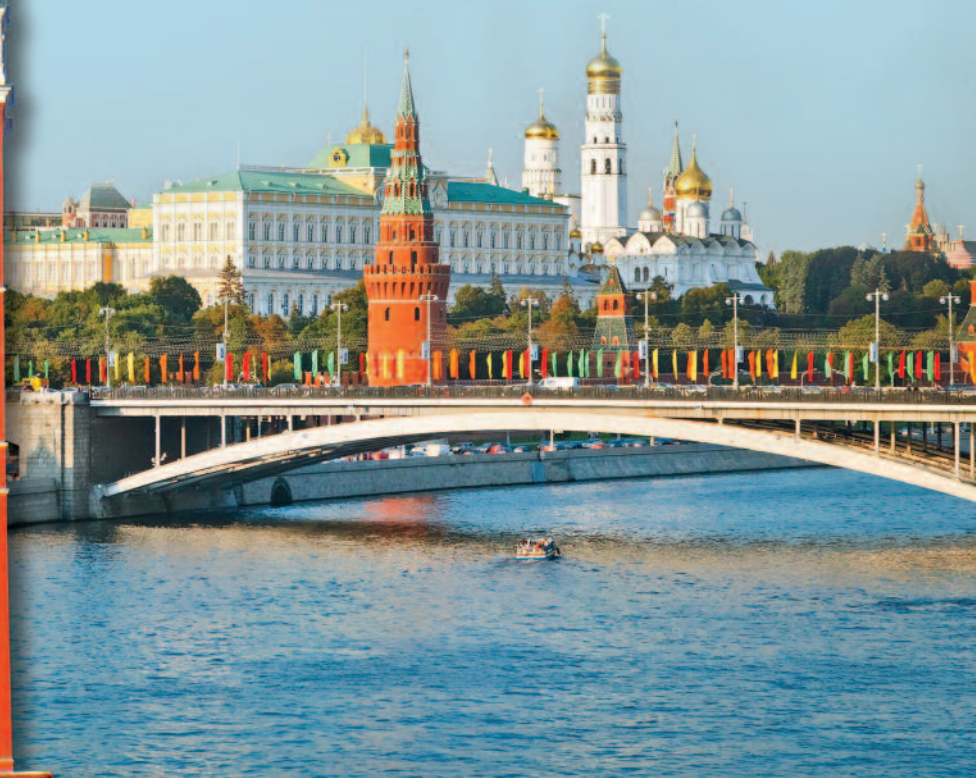
XII Всероссийский конгресс

«АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ»

Тезисы принимаются до 1 февраля 2016 г.

*E-mail: rsh@gipertonik.ru
www.rsh@gipertonik.ru*

**23-25 марта 2016 года
г. Москва**





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



Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками	
Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко	63

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Кишечная микробиота – новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: неожиданные роли старых соседей	
О. М. Драпкина, А. Н. Кабурова	66

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Острый коронарный синдром и нарушение функции почек	
Ф.И. Белялов	72
Медикаментозное лечение легочной гипертензии (по материалам 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension)	
Е.Л. Трисветова, С.В. Губкин	79
Влияние магния на сердечно-сосудистую систему у женщин	
Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов	87

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему	
Е.А. Ушкалова, О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина, Н.А. Чухарева, А.Ю. Бевз	94
Взаимодействие ривароксана с амиодароном, верапамилом и дилтиаземом у пациентов с фибрилляцией предсердий: terra incognita	
С.Н. Бельдиев	101

ЮБИЛЕЙ

Леониду Борисовичу Лазебнику 75 лет	106
--	-----

ИНФОРМАЦИЯ

Отчет о работе редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2015 году	
М.И. Смирнова	110

НЕКРОЛОГ

Памяти Виталия Андреевича Сулимова	111
Подписка на журнал	113

The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes	
Yu.V. Lukina, S.Yu. Martsevich, N.P. Kutishenko	63

INNOVATIVE CARDIOLOGY

Gut microbiota – a new companion on the path of cardiovascular diseases progression: surprising roles of long-time neighbors	
O. M. Drapkina, A. N. Kaburova	66

POINT OF VIEW

Acute coronary syndrome and renal dysfunction	
F.I. Belyalov	72
Pharmacotherapy of pulmonary hypertension (according to the 2015 ESC/EAS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension)	
E.L. Trisvetova, SV Gubkin	79
Effect of magnesium on the cardiovascular system in women	
E.A. Ulubieva, A.G. Avtandilov	87

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Features of pharmacotherapy in the elderly patients. Introduction to the problem	
E.A. Ushkalova, O.N. Tkacheva, N.K. Runikhina, N.A. Chukhareva, A.Yu. Bevz	94
Interaction of rivaroxaban with amiodarone, verapamil and diltiazem in patients with atrial fibrillation: terra incognita	
S.N. Bel'diev	101

JUBILEE

Leonid B. Lazebnik is 75 years	106
---	-----

INFORMATION

Report on activity of editorial board of “Rational Pharmacotherapy in Cardiology” in 2015	
M.I. Smirnova	110

OBITUARY

In memory of Vitaly A. Sulimov	111
Subscription to the journal	113

CONCOMITANT CARDIOVASCULAR DISEASES AND ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT IN OUTPATIENT PRACTICE (BY THE RECVASA REGISTRY DATA)

M.M. Loukianov^{1*}, S.A. Boytsov¹, S.S. Yakushin², S.Yu. Martsevich¹, A.N. Vorobyev², A.V. Zagrebelnyy¹, N.N. Nikulina², K.G. Pereverzeva², E.A. Pravkina², A.D. Deev¹, E.V. Kudryashov¹, E.N. Belova¹

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

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

Aim. To study a pattern of concomitant cardiovascular diseases (CVDs) and to estimate particularities and quality of medical antihypertensive therapy in hypertensive patients in real outpatient practice with a help of the Registry in Ryazan region.

Material and methods. A total of 3690 patients with hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure and atrial fibrillation, who had attended general practitioners and cardiologists of 3 outpatient clinics in Ryazan city, were enrolled in the outpatient Registry of cardiovascular diseases (RECVASA). The diagnosis of hypertension was recorded in 3648 of 3690 (98.9%) outpatient charts, 28.1% of the subjects were men and 71.9% - women.

Results. A total of 2907 (79.7%) of 3648 patients had combination of hypertension with other CVDs. Combination of 3-4 cardiovascular diagnoses was registered in 63.8% of the cases. 11.5% and 9.5% of the patients had a history of myocardial infarction and cerebral stroke, respectively. Diagnosis of hypertension was verified in 448 of 450 randomized hypertensive patients (99.6%). The incidence of prescription of one and two antihypertensive drugs (AHDs) was 25% and 39%, respectively, of 3 AHDs – 21%, 4 and more – 2%. AHDs were not prescribed in 13% of hypertensive patients.

The mean number of prescribed AHDs was 1.73. The mean incidence rate of target blood pressure achievement was 26.1%.

We have noted insufficient ACE inhibitors/angiotensin receptor blockers (ARB) and beta-blockers prescription in different concomitant CVDs. Patients with 3-4 cardiovascular diagnoses were more often prescribed combined antihypertensive treatment.

Prescription of ACE inhibitors/ARB, beta-blockers and thiazide diuretics combination was preferable in 74.1% of the cases, when taking into account absolute and relative contraindications for beta-blockers use – in 64.0%. 15.2% of the hypertensive patients used reimbursed drugs for CVDs at the moment of the Registry enrollment as compared with 39.2% in previous years ($p < 0.05$).

Conclusion. The RECVASA study data allowed revealing high incidence of concomitant CVDs in hypertensive patients, insufficient use of combined antihypertensive treatment, including AHDs with proved favorable influence on prognosis. Achievement of concordance of medical treatment to national and international guidelines, taking into account concomitant CVDs, and optimization of patients' coverage with reimbursed drugs are the main reserves for antihypertensive treatment quality improvement.

Keywords: registry, arterial hypertension, cardiovascular disease, combined antihypertensive treatment, treatment quality assessment, outpatient practice, concomitant cardiovascular pathology, concomitant indications for medical treatment, target blood pressure level.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):4-15

Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным Регистра РЕКВАЗА)

M.M. Лукьянов^{1*}, С.А. Бойцов¹, С.С. Якушин², С.Ю. Марцевич¹, А.Н. Воробьев², А.В. Загребельный¹, Н.Н. Никулина², К.Г. Переверзева², Е.А. Правкина², А.Д. Деев¹, Е.В. Кудряшов¹, Е.Н. Белова¹

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

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

Цель. Изучить структуру сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), оценить особенности и качество медикаментозной антигипертензивной терапии (АГТ) у больных артериальной гипертензией (АГ) в реальной амбулаторно-поликлинической практике с помощью Регистра на территории Рязанской области.

Материал и методы. В амбулаторно-поликлинический Регистр Кардиоваскулярных Заболеваний (РЕКВАЗА) включены 3690 больных с АГ, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий, обратившихся к терапевтам и кардиологам 3-х поликлиник г. Рязань. У 3648 из 3690 больных (98,9%) в амбулаторной карте был зафиксирован диагноз АГ, из них – 28,1% мужчин и 71,9% женщин.

Результаты. У 2907 (79,7%) из 3648 больных имелось сочетание АГ с другими ССЗ. Сочетание 3-4-х из этих диагнозов зарегистрировано в 63,8% случаев. Инфаркт миокарда и мозговой инсульт перенесли в анамнезе 11,5% и 9,5% пациентов, соответственно. Диагноз АГ при его верификации у 450 случайно выбранных пациентов с АГ был подтвержден в 448 (99,6%) случаях. Частота назначения одного и двух антигипертензивных препаратов (АГП) составила 25% и 39%, соответственно, трех – 21%, четырех и более – 2%. Не назначались АГП в 13% случаев АГ.

Среднее число назначенных АГП составило 1,73. Частота достижения целевого уровня артериального давления в среднем была 26,1%.

Отмечена недостаточная частота назначения ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА) и бета-адреноблокаторов (БАБ) при различных сочетанных ССЗ. У больных с наличием 3-4-х диагнозов ССЗ чаще назначалась комбинированная АГТ. Назначение комбинации ингибиторов АПФ/БРА, БАБ, тиазидовых диуретиков было предпочтительным в 74,1% случаев, а с учетом абсолютных и относительных противопоказаний к применению БАБ – в 64,0%. На момент включения в Регистр льготными лекарствами по поводу ССЗ пользовались 15,2% больных АГ против 39,2% в предыдущие годы ($p < 0,05$).

Заключение. Данные исследования РЕКВАЗА позволили выявить у больных АГ высокую частоту сочетанных ССЗ, недостаточную частоту назначения комбинированной АГТ, включающей АГП с доказанным благоприятным действием на прогноз. Важным резервом повышения качества лечения больных АГ являются достижение соответствия медикаментозной терапии национальным и международным рекомендациям с учетом наличия сочетанных ССЗ, оптимизация системы льготного лекарственного обеспечения.

Ключевые слова: регистр, артериальная гипертензия, кардиоваскулярные заболевания, комбинированная антигипертензивная терапия, оценка качества лечения, амбулаторно-поликлиническая практика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сочетанные показания к медикаментозной терапии, целевой уровень артериального давления.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):4-15

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

Author's information:

Michail M. Loukianov – MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, State Research Center for Preventive Medicine (SRC PM)
Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Head of the same Department, Director of the SRC PM
Sergey S. Yakushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University (RyazSMU)
Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, SRC PM
Alexander N. Vorobyev – MD, PhD, Assistant of Chair of Hospital Therapy, RyazSMU
Alexander V. Zagrebelsky – MD, PhD, Senior Researcher of Department of Preventive Pharmacotherapy, SRC PM
Natalya N. Nikulina – MD, PhD, assistant professor of the Chair of Hospital Therapy, RyazSMU
Christina G. Pereverzeva – MD, PhD student of the same chair
Ekaterina A. Pravkina – MD, PhD student of the same chair
Alexander D. Deev – PhD, Head of Laboratory of Biostatistics, SRC PM
Evgeny V. Kudryashov – a programmer of the same laboratory
Ekaterina N. Belova – a programmer of the same laboratory

Сведения об авторах:

Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦ ПМ
Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела, директор ГНИЦ ПМ
Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии РязГМУ
Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ
Воробьев Александр Николаевич – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ
Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ
Никулина Наталья Николаевна – д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии РязГМУ
Переверзева Кристина Геннадьевна – аспирант той же кафедры
Правкина Екатерина Алексеевна – аспирант той же кафедры
Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики ГНИЦ ПМ
Кудряшов Евгений Викторович – программист той же лаборатории
Белова Екатерина Николаевна – программист той же лаборатории

Cardiovascular diseases (CVDs) are the most common cause of death in adults in the majority of developed countries [1-4]. Arterial hypertension is the most prevalent CVD with the incidence rate of 25-40% in the population of most countries, which includes Russia, it is one of the major causes of disability and mortality [5-8]. Concomitant CVDs, which include ischemic heart disease (IHD), chronic heart failure (CHF), atrial fibrillation (AF), history of myocardial infarction (MI) and stroke, significantly worsen prognosis in hypertensive patients [5-8].

The development of registries is the most effective way to study the pattern of concomitant CVDs in hypertensive patients and to assess the quality of treatment of such patients in routine medical practice [9-11]. Some large registries of hypertensive patients include tens of thousands of patients and more [12-14]; a number of medical scientific centers in the Russian Federation (RF) also participated in the development of the Hypertension Registry [12]. However, only one of these registries integrally analyzed the pattern of medical aid appealability and particularities of treatment of patients with different CVDs, including hypertension at the outpatient stage [14]. In the RF the estimation of the pattern of concomitant CVDs such as hypertension, IHD, CHF and AF, including the analysis of treatment particularities and outcomes in patients with combination of three and more CVDs, has been conducted within the RECVASA registry [15-17].

The majority of clinical studies and registries which evaluated the combination of hypertension with other CVDs had no possibility to analyze their structure integrally as well as particularities and quality of medical treatment of hypertensive patients with con-

Наиболее частой причиной смерти среди взрослого населения в большинстве развитых стран мира являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1-4]. Артериальная гипертензия (АГ) – наиболее распространенное ССЗ, частота которого в популяции большинства стран, включая Россию, составляет 25-40%, это – одна из основных причин инвалидизации и смертности населения [5-8]. Существенное неблагоприятное влияние на прогноз у больных АГ оказывает наличие сочетанных ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), фибрилляцию предсердий (ФП), перенесенные в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт (МИ) [5-8].

Организация регистров является наиболее эффективным способом изучения структуры сочетанных ССЗ у больных АГ, оценки качества лечения данной категории пациентов в реальной медицинской практике [9-11]. В нескольких крупных регистрах больных АГ проводилось включение десятков тысяч пациентов и более [12-14], ряд медицинских научных центров принимал участие в создании регистра АГ в т.ч. и в Российской Федерации [12]. Однако, лишь в одном из них комплексно анализировались структура обращаемости и особенности лечения больных с различными ССЗ, включая АГ, на амбулаторном этапе [14]. В РФ оценка структуры сочетанных ССЗ в рамках регистра больных АГ, ИБС, ХСН и ФП, в т.ч. с анализом особенностей лечения и исходов у больных с сочетанием трех и более диагнозов ССЗ проводится в рамках Регистра РЕКВАЗА [15-17].

В большинстве клинических исследований, регистров, оценивавших сочетание АГ с другими ССЗ, не было возможности комплексно оценить их структуру, особенности и качество медикаментозного лечения больных АГ в сочетании с ИБС, ХСН и ФП, т.к. они не являлись одновременно и регистрами данных ССЗ.

comitant IHD, CHF and AF as they were not simultaneously the registries of these CVDs.

Clinical guidelines for hypertension diagnostics and treatment present insufficient information about principal variations of combination of three and more CVDs in hypertensive patients, they also poorly clarify special aspects of three-component antihypertensive therapy prescription in such category of patients.

The above-mentioned demonstrates the relevance and practical significance of concomitant CVDs pattern and prescribed antihypertensive treatment analysis in hypertensive patients within a framework of an outpatient registry of CVDs in the RF region (Ryazan Region).

Aim of the study – to study the pattern of concomitant cardiovascular diseases, assess special aspects and quality of antihypertensive drug treatment in hypertensive patients in routine outpatient practice within Ryazan Region with the help of the Registry.

Material and methods

A total of 3690 patients with AF, hypertension, IHD and CHF, who had attended general practitioners and cardiologists of 3 outpatient clinics in Ryazan city in March-May 2012, September-November 2012 and January-February 2013, were enrolled in the outpatient registry of cardiovascular diseases – the RECVASA registry. 3648 of 3690 patients (98.9%) had the diagnosis of “hypertension” in outpatient charts, among them 1025 (28.1%) were men and 2623 (71.9%) – women. All medical charts data of the patients included in the Registry and data from charts of additional outpatient visits of 450 (12.3%) patients randomized for the diagnosis of hypertension verification were added to an electronic database for further analysis. 24-hour BP monitoring and/or BP self-control were conducted (when indicated) for the diagnosis verification. The study design, inclusion and exclusion criteria, general characteristics of the Registry were in detail described earlier [15, 16].

Statistical data analysis was conducted by methods of descriptive statistics. Significance of mean values differences was estimated by the Student's test. Significance of differences in incidence rates of indices presence in the groups of comparison was assessed by a nonparametric method using the chi square test. Statistical analysis of the data was conducted by the SAS GLM software program.

Results

General characteristics of the patients with the diagnosis of hypertension included in the Registry

Of 3648 patients with the diagnosis of hypertension, enrolled in the RECVASA registry (mean age

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ недостаточно информации об основных вариантах сочетания трех и более ССЗ у больных АГ, недостаточно освещены особенности назначения трехкомпонентной антигипертензивной терапии (АГТ), в т.ч. у данной категории больных.

Вышеизложенное указывает на актуальность и практическую значимость анализа структуры сочетанных ССЗ и назначенной АГТ у больных АГ в рамках амбулаторно-поликлинического Регистра кардиоваскулярных заболеваний в регионе РФ (Рязанская область).

Цель исследования – изучить структуру сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний, оценить особенности и качество медикаментозной антигипертензивной терапии у больных АГ в реальной амбулаторно-поликлинической практике с помощью Регистра на территории Рязанской области.

Материал и методы

В амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВаскулярных ЗАболеваний (РЕКВАЗА) включены 3690 больных с АГ, ИБС, ХСН и ФП, обратившихся к терапевтам и кардиологам 3-х поликлиник г. Рязань, соответственно, в марте-мае 2012 г., сентябре-ноябре 2012 г. и январе-феврале 2013 г. У 3648 из 3690 больных (98,9%) в амбулаторной карте был зафиксирован диагноз «артериальная гипертензия/гипертоническая болезнь», из них – 1025 (28,1%) мужчин и 2623 (71,9%) женщин. Данные карт всех пациентов, включенных в Регистр, а также карты дополнительного визита в поликлинику для верификации диагноза АГ случайно выбранных 450 (12,3%) пациентов внесли в электронную базу для последующего анализа. При наличии показаний с целью верификации диагноза АГ проводились суточное мониторирование АД и/или самоконтроль АД. Дизайн исследования, критерии включения и исключения, общая характеристика Регистра были подробно описаны нами ранее [15, 16].

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики. Достоверность различий средних величин оценивалась с использованием критерия Стьюдента, достоверность различий частоты наличия признаков в группах сравнения – непараметрическим методом с использованием критерия хи-квадрат. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы GLM системы SAS.

Результаты

Общая характеристика больных с диагнозом АГ, включенных в Регистр

Из 3648 больных с диагнозом АГ, включенных в Регистр РЕКВАЗА (средний возраст $66,1 \pm 12,9$ лет), большинство (2516 человек, 69,0%) были пожилого возраста (60 лет и старше). К наиболее старшим возрастным группам (65-74 лет, 75 лет и старше) относились 24,9% и 29,3% больных,

66.1±12.9 years), the majority (2516 persons, 69.0%) were of elderly age (60 years and above). 24.9% and 29.3% of the patients were in the oldest age groups: 65-74 years and above 74 years, respectively. Mean age of men and women was 63.2±13.2 and 67.5±12.5 years, respectively, so women were on an average by 4.3 years older ($p<0.001$). The number of patients at the age regarded as the cardiovascular risk-factor was as follows: women 65 years old and above - 1518 (58.9% of their total number), men 55 years old and above - 773 (71.5%).

Concomitant cardiovascular diseases

A total of 2907 (79.7%) patients had combination of hypertension with IHD, and/or CHF, and/or AF according to the outpatient charts data. Figure 1 presents characteristics of different variations of CVDs combinations. The most frequent one was the combination of hypertension, IHD and CHF (49.6% of the cases), the least frequent – the combination of hypertension with AF and hypertension with AF and CHF (0.03% and 0.4%, respectively). It should be emphasized that the combination of 3-4 CVDs was revealed in the majority (63.8%) of the patients; such variations of concomitant CVDs are poorly represented in clinical guidelines due to the inadequate investigation. According to the outpatient charts data, hypertension was diagnosed in 98.8% of the IHD patients (2518 of 2548), in 98.7% of the CHF patients (2691 of 2726), in 98.3% of the AF patients (521 of 530); 418 (11.5%) of the hypertensive patients had a history of myocardial infarction (MI), 348 (9.5%) – a history of stroke, 72 (2.0%) patients had a history of both MI and stroke. On the average hypertensive patients had 2.6±0.3 cardiovascular diagnoses.

Verification of the diagnosis of hypertension

Verification of the diagnosis of hypertension was conducted in 450 (12.4%) randomized patients using data of examination, BP measurement at a visit to an outpatient clinic, outpatient chart's information and prescribed (when indicated) BP 24-hour monitoring and BP self-control. The diagnosis was confirmed in 448 (99.6%) patients and was not confirmed in 2 (0.4%) cases. This leads to the conclusion that the study results with a high degree of confidence can be interpreted as obtained not only from patients with the diagnosis of hypertension in outpatient charts but also from patients with hypertension presence.

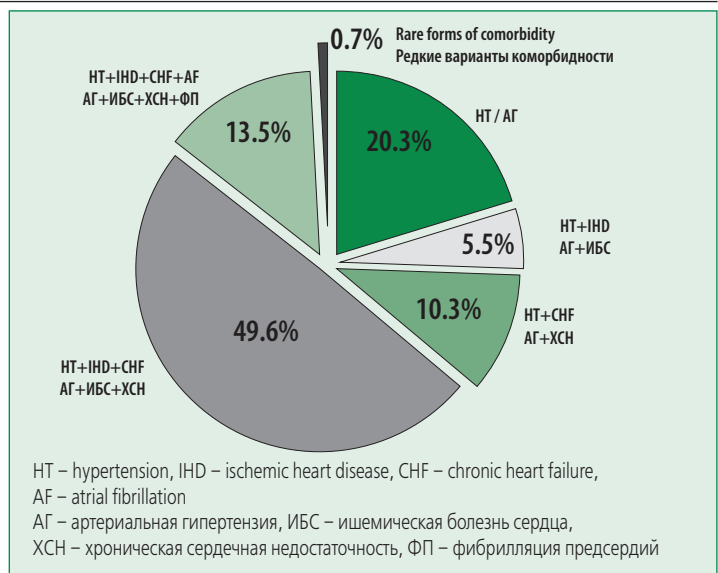


Figure 1. Different variations of concomitant cardiovascular diseases in hypertensive patients, who had attended outpatient clinics of Ryazan city (n=3648)

Рисунок 1. Различные варианты сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний у больных АГ, обратившихся в поликлиники г. Рязани (n=3648)

соответственно. Средний возраст мужчин и женщин составил 63,2±13,2 и 67,5±12,5 лет, т.е. женщины в среднем были на 4,3 года старше ($p<0,001$). Численность групп лиц, чей возраст расценивается как фактор сердечно-сосудистого риска, составила: женщин 65 лет и старше – 1518 (58,9% от общего их числа), мужчин 55 лет и старше – 773 (71,5%).

Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания

Сочетание АГ с ИБС и/или ХСН и/или ФП по данным амбулаторной карты выявлено у 2907 (79,7%) пациентов. Характеристика различных вариантов сочетания диагнозов ССЗ представлена на рис. 1. Наиболее частым было сочетание АГ, ИБС, ХСН (49,6% случаев), наиболее редким – сочетания АГ, ФП и АГ, ФП, ХСН (0,03% и 0,4%, соответственно). Следует подчеркнуть, что наличие 3-4-х диагнозов ССЗ, т.е. вариантов сочетанных ССЗ, недостаточно исследованных и поэтому в малой степени отраженных в клинических рекомендациях, имело место у большинства (63,8%) пациентов. По данным амбулаторных карт АГ была диагностирована у 98,8% (2518 из 2548) больных ИБС, у 98,7% (2691 из 2726) больных ХСН, у 98,3% (521 из 530) больных с ФП. Инфаркт миокарда (ИМ) перенесли в прошлом 418 (11,5%) больных АГ, мозговой инсульт (МИ) – 348 (9,5%), наличие в анамнезе как ИМ, так и МИ выявлено в 72 (2,0%) случаях. Среднее число диагнозов ССЗ у больных АГ составило 2,6±0,3.

Верификация диагноза артериальной гипертензии

У 450 (12,4%) случайно выбранных пациентов проведена верификация диагноза АГ на основании данных

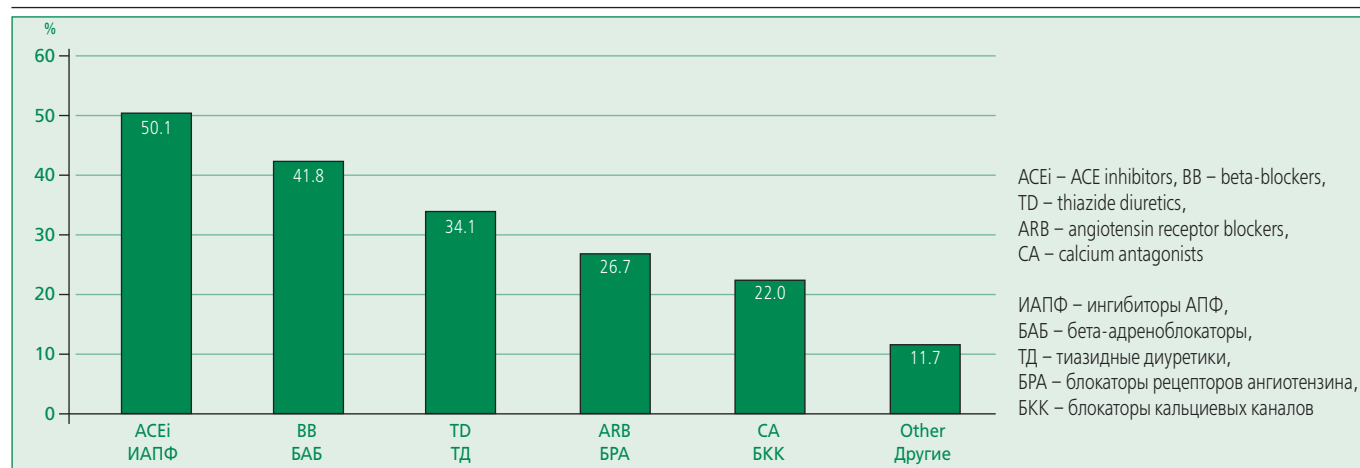


Figure 2. Incidence rate of main antihypertensive drug groups prescription in hypertensive patients enrolled in the RECVASA registry (n=3648)

Рисунок 2. Частота назначения основных групп антигипертензивных препаратов больным АГ, включенным в Регистр РЕКВАЗА (n=3648)

Antihypertensive medical treatment in hypertensive patients

Prescription of the major antihypertensive drug groups

The following antihypertensive drug (AHD) groups were prescribed the most frequently: ACE inhibitors – in 1835 patients (50.3%), beta-blockers (BB) – in 1523 (41.7%), thiazide diuretics (TD) – in 1360 (37.3%). Such drugs as angiotensin receptor blockers (ARB) and calcium antagonists (CA) were prescribed notably less often: ARB – in 973 (26.7%), CA – in 810 (22.2%), which included dihydropyridine CA – in 718 persons (19.7%) and non-dihydropyridine CA – in 92 (2.5%). Other AHDs were prescribed in 427 cases (11.7%) (Figure 2). Drugs of all these groups were significantly more often prescribed as a part of combined therapy rather than monotherapy (Table 1). As a monotherapy ACE inhibitors were used more frequently (22.9%) and TD – less frequently (1.7%). Beta-blockers, ARB and CA were significantly more often prescribed in patients with 1-2 CVDs, than in those with 3-4 ($p < 0.05$). Beta-blockers were unequally indicated in 2336 (64.0%) patients (taking into account CHF presence, history of MI, and at the exclusion of cases of absolute and relative contraindications, such as bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease). As a matter of fact, beta-blockers were only prescribed in 1207 cases (51.7%) in this category of patients. ACE inhibitors/ARB were indicated in 2744 patients with combination of hypertension and CHF and/or history of MI or stroke, the actual incidence of prescription was 76.8% (1385) of the cases.

Prescription of two-component antihypertensive treatment

Table 2 presents the incidence of main variations of two-component antihypertensive treatment pre-

осмотра, измерения артериального давления (АД) на визите в поликлинику, опроса и информации амбулаторной карты, а также назначенных (при наличии показаний) суточного мониторингирования АД, самоконтроля АД. Диагноз был подтвержден у 448 (99,6%) пациентов, а в 2 (0,4%) случаях – не подтвержден. Это позволяет сделать вывод о том, что результаты исследования с высокой степенью достоверности можно трактовать как полученные у пациентов не только с диагнозом АГ в амбулаторной карте, но и с наличием АГ.

Антигипертензивная медикаментозная терапия у больных артериальной гипертензией

Назначение основных групп антигипертензивных препаратов

Из основных групп АГП наиболее часто назначались ингибиторы АПФ (ИАПФ) – 1835 (50,3%), бета-адреноблокаторы (БАБ) – 1523 (41,7%), тиазидные диуретики (ТД) – 1360 (37,3%), существенно реже были назначены блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – 973 (26,7%), блокаторы кальциевых каналов (БКК) – 810 (22,2%), в т.ч. дигидропиридиновые БКК 718 (19,7%) и не дигидропиридиновые – 92 (2,5%), соответственно, а также другие АГП – 427 (11,7%) случаев (рис. 2). Препараты всех данных групп значительно чаще назначались в составе комбинированной схемы АГТ, чем в виде монотерапии (табл. 1). В качестве монотерапии наиболее часто использовались ИАПФ (22,9%) и наиболее редко – ТД (1,7%). Назначение БАБ, БРА, АК осуществлялось достоверно чаще при 1-2 диагнозах, чем при 3-4 диагнозах ССЗ ($p < 0,05$). Назначение БАБ было однозначно показано 2336 (64,0%) пациентам (с учетом наличия ХСН, ИМ в анамнезе и при исключении случаев абсолютных и относительных противопоказаний в виде бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких). Фактически БАБ были назначены данной категории пациентов лишь в 1207 (51,7%)

Table 1. Incidence rate of main antihypertensive drug groups prescription as a monotherapy / combined therapy in patients with and without other CVDs (%)

Таблица 1. Частота назначения основных групп АГП в виде монотерапии / комбинированной АГТ у больных с АГ без сочетанных ССЗ и при сочетании с другими ССЗ (%)

Main antihypertensive drug groups Основные группы АГП	Monotherapy Монотерапия		Combined therapy Комбинированная терапия	
	HT, HT + 1 CVD АГ, АГ + 1 ССЗ (n=1319)	HT + 2 CVDs HT + 3 CVDs АГ + 2 ССЗ, АГ + 3 ССЗ (n=2329)	HT, HT + 1 CVD АГ, АГ + 1 ССЗ (n=1319)	HT + 2 CVDs HT + 3 CVDs АГ + 2 ССЗ, АГ + 3 ССЗ (n=2329)
ACE inhibitors / ИАПФ (n=1835)	12.7	10.2	37.3***	40.2***
Angiotensin receptor blockers / БРА (n=973)	7.7	3.5	19.4***	22.9***†
Beta-blockers / БАБ (n=1523)	3.7	4.3	33.2***	40.4***†
Thiazide diuretics / ТД (n=1360)	1.1	0.6	36.7***	36.3***
Calcium antagonists / БКК (n=810)	2.2	1.4	16.1***	23.2***†

***p<0.0001 as compared with the incidence rate of a drug prescription as a monotherapy in an opposite group; †p<0.05 as compared with the incidence rate of a drug prescription as a combined antihypertensive treatment in 1-2 CVDs

***p<0,0001 по сравнению с частотой назначения препарата в противоположной подгруппе в виде монотерапии; †p<0,05 по сравнению с частотой назначения препарата в составе комбинированной АГТ при 1-2 диагнозах ССЗ

ИАПФ – ингибиторы АПФ; БАБ – бета-адреноблокаторы; ТД – тиазидные диуретики; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; БКК – блокаторы кальциевых каналов

Table 2. Main combinations of two antihypertensive drugs: a share of patients included in the antihypertensive treatment scheme and incidence rate of target BP level achievement (%) in hypertensive patients (n=3648)

Таблица 2. Основные комбинации двух АГП: доля лиц с включением в схему АГТ и частота достижения целевого уровня АД (%) у больных АГ (n=3648)

Combination of two AHDs Комбинации двух АГП	Two-component antihypertensive treatment Двухкомпонентная АГТ		Combination of 3 and more AHDs Терапия в составе комбинации трех и более АГП	
	Incidence rate of prescription	Incidence rate of target BP achievement	Incidence rate of prescription	Incidence rate of target BP achievement
	Частота назначения	Частота достижения целевого АД	Частота назначения	Частота достижения целевого АД
ACEi + TD / ИАПФ + ТД (n=772)	8.2	21.4	13.0***	23.0
ARB + TD / БРА + ТД (n=478)	3.4	13.6	9.7***	11.9
ACEi + CA / ИАПФ + БКК (n=605)	4.1	13.4	7.8***	16.2
ARB + CA / БРА + БКК (n=72)	1.1	19.5	5.6***	14.8
CA + TD / АК + ТД (n=330)	0.5	0	8.6***	13.4
ACEi + BB / ИАПФ + БАБ (n=793)	8.4	28.6	13.3***	24.5
ARB + BB / БРА + БАБ (n=453)	4.3	26.3	8.1***	17.2†
BB + CA(d) / БАБ + БКК(д) (n=282)	1.1	27.5	6.6***	19.0
BB + TD / БАБ + ТД (n=607)	1.4	18.0	15.3***	20.6

***p<0.0001 as compared with the incidence rate of two AHD combination prescription as the two-component antihypertensive treatment scheme; †p<0.05 as compared with the incidence rate of target BP achievement at the two-component antihypertensive treatment prescription

***p<0,0001 по сравнению с частотой назначения сочетания двух АГП в качестве двухкомпонентной АГТ; †p<0,05 по сравнению с частотой достижения целевого уровня АД при назначении двухкомпонентной АГТ

ACEi – ACE inhibitors, BB – beta-blockers, TD – thiazide diuretics, ARB – angiotensin receptor blockers, CA (d) – dihydropyridine calcium antagonists

ИАПФ – ингибиторы АПФ; БАБ – бета-адреноблокаторы; ТД – тиазидные диуретики; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; БКК(д) – дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

scription. All nine possible combinations of two AHDs of main groups were more often prescribed as a part of multi-drug regimen, including 3 and more medications (p<0.0001). However, only in case of

случаях. Применение ИАПФ/БРА было показано 2744 пациентам с сочетанием АГ и ХСН и/или ИМ, МИ в анамнезе, частота фактического назначения составила 76,8% (1385 случаев).

Table 3. Incidence rate of main options of three-component antihypertensive therapy prescription and target BP achievement (%)
Таблица 3. Частота назначения основных вариантов трехкомпонентной АГТ и достижения целевого уровня АД (%)

Main combinations of three AHD Основные комбинации трех АГП	Three-component antihypertensive treatment Трехкомпонентная АГТ	
	Incidence rate of prescription Частота назначения (%)	Incidence rate of target BP achievement Частота достижения целевого АД (%)
ACEi+BB+TD / ИАПФ+БАБ+ТД (n=321)	6.5 (n=237)	25.7
ARB+BB+TD / БРА+БАБ+ТД (n=220)	4.2 (n=155)	13.5
ACEi+CA+TD / ИАПФ+БКК+ТД (n=160)	2.5 (n=90)	8.9
ARB+CA+TD / БРА+АК+ТД (n=140)	2.1 (n=77)	14.3
ACEi+BB+CA(d) / ИАПФ+БАБ+БКК(д) (n=142)	1.9 (n=71)	19.7
ARB+BB+CA(d) / БРА+БАБ+БКК(д) (n=90)	1.0 (n=37)	21.6
BB+TD+CA(d) / БАБ+ТД+БКК(д) (n=102)	0.4 (n=14)	14.3

ACEi – ACE inhibitors, BB – beta-blockers, TD – thiazide diuretics, ARB – angiotensin receptor blockers, CA (d) – dihydropyridine calcium antagonists
 ИАПФ – ингибиторы АПФ; БАБ – бета-адреноблокаторы; ТД – тиазидные диуретики; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; БКК(д) – дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

Table 4. Incidence rate of ACE inhibitors, ARB, beta-blockers prescription in hypertensive patients with CHF and history of MI and stroke (%)

Таблица 4. Частота назначения ИАПФ, БРА, бета-адреноблокаторов больным АГ в сочетании с ХСН, перенесенными в анамнезе ИМ и МИ (%)

Concomitant CVDs in hypertensive patients Сочетанные ССЗ у больных АГ	ACEi ИАПФ	ARB БРА	ACEi/ARB ИАПФ/БРА	BB БАБ
CHF / ХСН (n= 2691)	50.3	26.8	77.1	44.6
History of MI / ИМ в анамнезе (n=418)	49.0	24.4	73.4	67.8
History of stroke / МИ в анамнезе (n=348)	55.5	21.3	76.8	39.9
CHF+MI / ХСН+ИМ (n=407)	48.9	24.8	73.7	56.5
CHF + stroke / ХСН+МИ (n=304)	54.3	22.4	76.7	39.8
MI + stroke / ИМ+МИ (n=72)	50.0	19.4	69.4	47.2
CHF + MI + stroke / ХСН+ИМ+МИ (n=70)	51.4	18.6	70.0	47.1

ACEi – ACE inhibitors, ARB – angiotensin receptor blockers, BB – beta-blockers, CHF – chronic heart failure, MI – myocardial infarction
 ИАПФ – ингибиторы АПФ; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; БАБ – бета-адреноблокаторы; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; МИ – мозговой инсульт

ARB and beta-blockers combination the incidence of target BP achievement was higher at 3- and more-component treatment regimen. In cases of other combinations of two AHDs additional increase in the number of AHDs did not significantly raised the incidence of target BP achievement (possibly, due to more severe CVDs and higher treatment resistance of hypertension).

Data on incidence rate of 3 and more AHDs prescription (by addition of other AHD to 2-component regimen) is listed in Table 3. Combination of ACE inhibitors, beta-blockers and TD not only was prescribed more often (in 6.5% of the cases), but also more frequently resulted in a target BP achievement (25.7%). Combination of beta-blockers, TD and dihydropyridine CA was used least often. Target BP achievement was least often registered at prescription of ACE inhibitors, CA and TD combination (8.9%).

Назначение двухкомпонентной антигипертензивной терапии

Частота назначения основных вариантов двухкомпонентной АГП представлена в табл. 2. Все девять возможных комбинаций двух АГП основных групп чаще назначались в составе схемы АГТ с использованием трех и более лекарственных средств ($p<0,0001$). Однако только для комбинации БРА и БАБ частота достижения целевого АД была более высокой при трех и более АГП в схеме лечения. Для остальных комбинаций двух АГП дополнительное увеличение числа АГП не приводило к значимому возрастанию частоты достижения целевого АД (возможно из-за большей тяжести ССЗ, большей резистентности АГ к терапии).

В табл. 3 приведены данные о частоте назначения трех и более АГП (за счет дополнения двухкомпонентной схемы назначением других АГП). Комбинация ИАПФ, БАБ, ТД не только наиболее часто назначалась (в 6,5% случаев), но и наиболее часто приводила к достижению целевого АД (25,7%). Наиболее редко применялась комбинация БАБ,

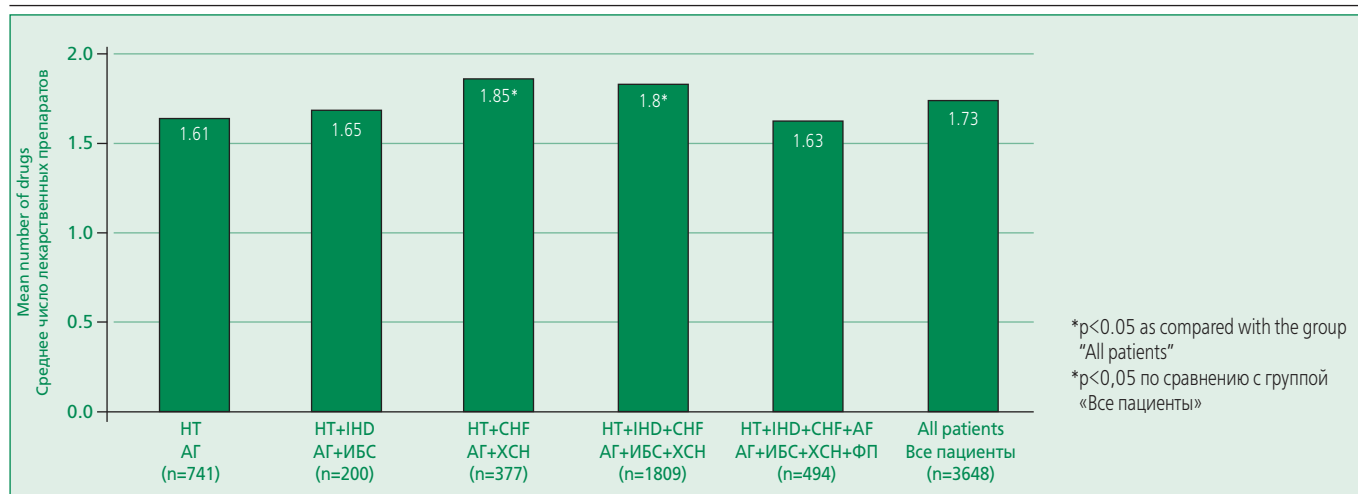


Figure 3. Mean number of antihypertensive drugs prescribed to patients enrolled in the Registry at the presence/absence of different combinations of hypertension with IHD, CHF and AF

Рисунок 3. Среднее число назначенных антигипертензивных препаратов при наличии/отсутствии различных сочетаний АГ с ИБС, ХСН и ФП у включенных в Регистр пациентов

Table 4 demonstrates that in 2691 hypertensive patients with CHF not often enough were prescribed ACE inhibitors/ARB – in 77.1 % cases and beta-blockers in 44.6%. Of 418 hypertensive patients with a history of MI ACE inhibitors/ARB and beta-blockers were only prescribed in 73.4% and 67.8% of the cases, respectively. So, the majority of patients were not prescribed these drug groups despite indications. Hypertensive patients with a history of stroke were not often enough prescribed ACE inhibitors (55.5%). It must be stressed that for the majority of patients enrolled in the Registry of patients with hypertension – 2702 (74.1%) both ACE inhibitors and beta-blockers were indicated, taking into account the presence CHF and history of MI. Hypertensive patients on the average received 1.7 ± 0.9 AHDs (Figure 3), at that those with the combination of hypertension and CHF and hypertension with both IHD and CHF were prescribed significantly more antihypertensive drugs than those without concomitant CVDs ($p < 0.05$ %).

Treatment effectiveness, assessment of target BP and heart rate achievement in hypertensive patients

Target BP ($< 140/90$ mm Hg) was achieved in 26.1 % of cases (Figure 4). Patients with a combination of hypertension, IHD, CHF and AF revealed the highest incidence of target BP achievement (30.2%), while patients with a combination of hypertension with CHF and AF – the lowest one.

Heart rate (HR) was controlled within 60-89 per min in 84% of the subjects, at that, in combination of hypertension with AF – in 91.1 % of the cases.

It is important to note that only 16.7 % of hypertensive patients used reimbursed drugs regarding CVDs

ТД и дигидропиридиновых БКК [БКК(д)]. Реже всего достижение целевого АД зарегистрировано при назначении комбинации ИАПФ, БКК, ТД (8,9%).

В табл. 4 представлены данные о том, что из 2691 больных с сочетанием АГ и ХСН недостаточно часто назначалась терапия ИАПФ/БРА – в 77,1% случаев, БАБ – 44,6%. Из 418 больных с сочетанием АГ и перенесенного ИМ терапия ИАПФ/БРА и БАБ была назначена только в 73,4% и 67,8% случаев, т.е. большинству пациентов, несмотря на наличие показаний, препараты данной группы не назначались. Недостаточно часто были назначены ИАПФ пациентам с АГ, перенесшим ранее МИ (55,5%). Важно подчеркнуть, что с учетом наличия ХСН, ИМ в анамнезе у больных АГ, большинству лиц, включенных в Регистр больных АГ – 2702 (74,1 %) было показано назначение как ИАПФ, так и БАБ.

Больным АГ в среднем назначалось $1,7 \pm 0,9$ АГП (рис. 3), причем число назначенных АГП было достоверно выше у лиц с сочетаниями АГ, ХСН и АГ, ИБС, ХСН, по сравнению с больными АГ без сочетанных ССЗ ($p < 0,05$ %).

Эффективность, оценка достижения целевых значений АД и ЧСС у больных АГ

Целевой уровень АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) был достигнут в 26,1% случаев (рис. 4). Частота достижения целевого уровня АД была наиболее высокой в группе больных с сочетанием АГ, ИБС, ХСН, ФП (30,2%) и наименьшей – у пациентов с сочетанием АГ, ХСН, ФП.

Контроль ЧСС в пределах 60-89/мин был достигнут в 84% случаев, в том числе при сочетании АГ с ФП в 91,1% случаев.

Важно отметить, что лишь 16,7% больных АГ пользовались льготными лекарствами по поводу ССЗ на момент включения в Регистр, что значительно меньше, чем в предыдущие годы (33,1%), $p < 0,05$ (рис. 5). Причины не использования

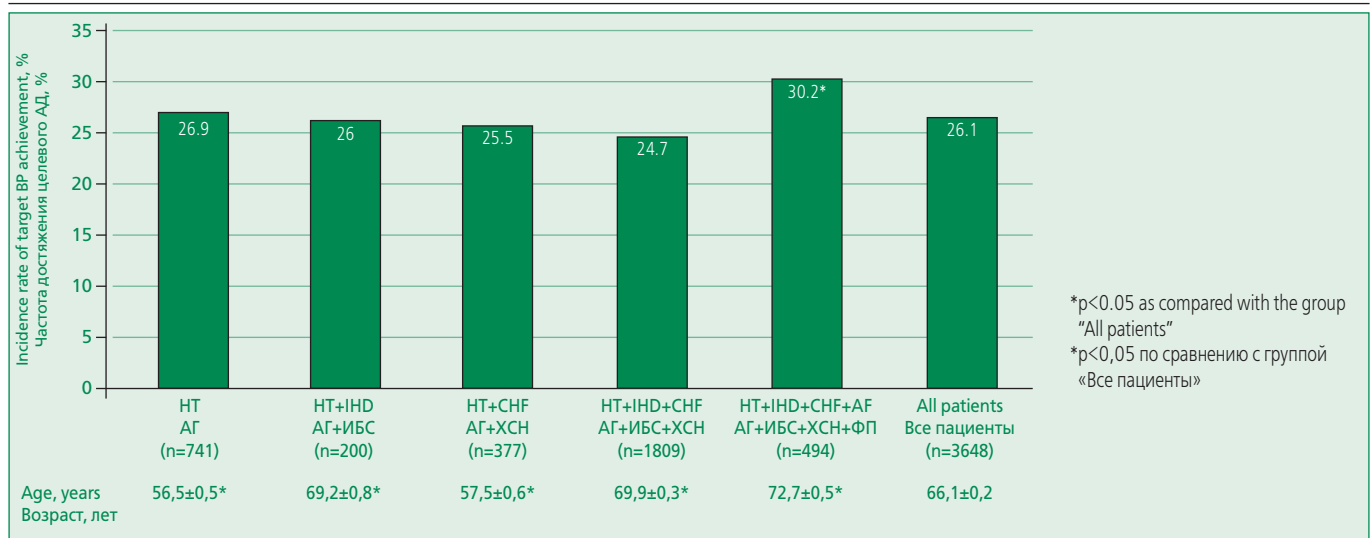


Figure 4. Incidence rate of target BP achievement in patients on antihypertensive treatment with or without a combination of hypertension and IHD, CHF and AF

Рисунок 4. Частота достижения целевого уровня АД на фоне антигипертензивной терапии у больных АГ с наличием/отсутствием ее сочетания с ИБС, ХСН и ФП

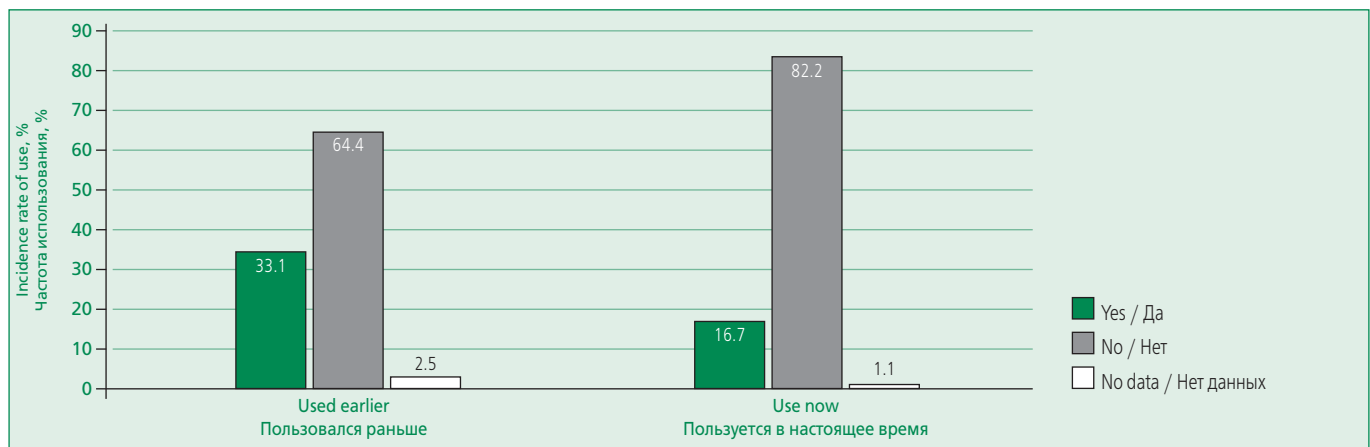


Figure 5. Reimbursed drugs use by the hypertensive patients enrolled in the RECVASA registry (n=3648)

Reasons for non-use of reimbursed drugs (n=3019): refusal – 71 (2.4%); other – 7 (0.2%); no data – 2941 (97.4%)

Рисунок 5. Использование льготных лекарств больными АГ, включенными в Регистр РЕКВАЗА (n=3648)

Причины не использования льготных лекарств (n=3019): отказ – 71 (2,4%); другое – 7 (0,2%); нет данных – 2941 (97,4%)

at the moment of the Registry enrollment, which is significantly less than in previous years (33.1%), $p<0.05$ (Figure 5). Reasons for non-use of reimbursed drugs were unknown in the majority of cases – 2941 of 3019 (97.4%), only in 71 cases (2.4%) there was a patient's refusal of the reimbursed drugs stated in an outpatient chart. The incidence of the reimbursed drugs use by hypertensive patients with a history of stroke and MI in outpatient settings decreased 2.5- and 2.4-fold: from 50% to 20% and from 54% to 23%, respectively, as compared with the previous period.

Figure 6 presents four major combinations of three AHDs in hypertensive patients with ≥ 3 cardiovascular diagnoses. Combination of ACE inhibitors/ARB, beta-blockers and TD was indicated more often in these patients (in 74.1% of the cases with and in 64.0% without regard to absolute and relative con-

лготных лекарств (n=3019) в большинстве случаев были неизвестны – 2941 (97,4%), лишь в 71 (2,4%) случае в амбулаторной карте был зафиксирован отказ пациента от льготных лекарственных препаратов. Среди больных АГ, переносивших в анамнезе мозговой инсульт (МИ), инфаркт миокарда (ИМ) частота использования льготных средств на амбулаторно-поликлиническом этапе снизилась в 2,5 раза (с 50% до 20%) и в 2,4 раза (с 54% до 23%) по сравнению с предшествующим периодом.

На рис. 6 представлены 4 основные комбинации трех АГП у больных АГ с числом диагнозов ≥ 3 . У данной категории больных, включенных в Регистр, наиболее часто было показано назначение комбинации ИАПФ/БРА, БАБ и ТД (74,1% без учета и 64,0% с учетом абсолютных и относительных противопоказаний к применению БАБ), а наиболее редко – комбинаций ИАПФ/БРА, ТД и АК (0,4%) и БАБ, ТД и АК(д) (0,03%). Следует отметить, что комбинации трех

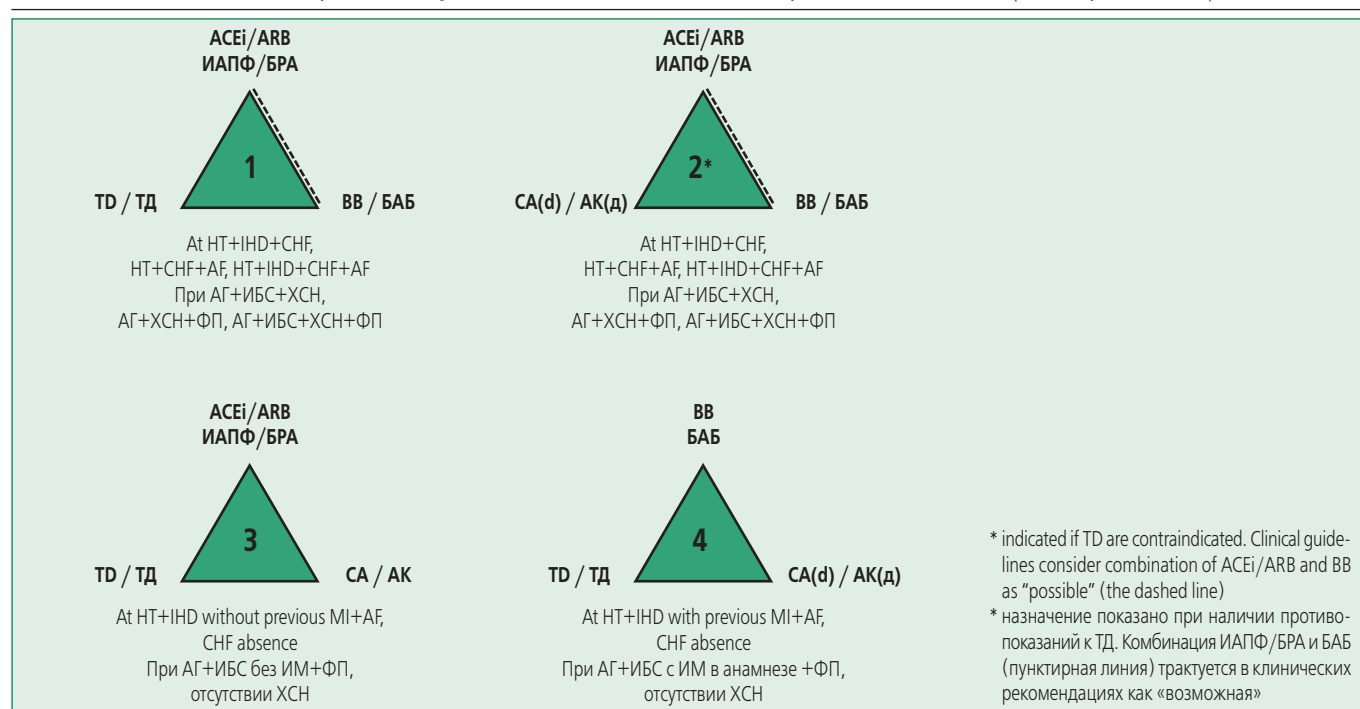


Figure 6. Main rational and possible combinations of three antihypertensive drugs in hypertensive patients with three and more cardiovascular diagnoses

Notes: 1. CHF presence demands ACEi/ARB and BB prescription, history of MI - BB, ACEi/ARB prescription, history of stroke - ACEi
2. According to RSMH/RSC (2010) and ESC (2013) guidelines hypertension is considered to be refractory at ineffectiveness of 3 antihypertensive drugs (including TD) in adequate doses

Рисунок 6. Основные рациональные и возможные комбинации трех АГП у больных АГ с числом диагнозов ССЗ≥3

Примечание: 1. При наличии ХСН необходимо назначение ИАПФ/БРА и БАБ, при ИМ в анамнезе необходимо назначение БАБ, ИАПФ/БРА, при МИ в анамнезе - ИАПФ
2. В соответствии с рекомендациями РМОАГ/ВНОК (2010), ESC (2013) АГ считается рефрактерной при не эффективности применения 3 АГП (включая ТД) в адекватных дозах

traindications to beta-blockers). Combination of ACE inhibitors/ARB, TD and CA and the one of beta-blockers, TD and CA (dihydropyridine) were indicated least often: 0.4% and 0.03%, respectively. It should be noted that combinations of three AHDs (marked on the Figure by numbers 2, 3 and 4) are indicated at insufficient antihypertensive effectiveness of two-component antihypertensive treatment regimen.

Discussion

The RECVASA study is one of the first outpatient prospective registries of cardiovascular diseases in Russia which was conducted in settings of outpatient clinical practice in Ryazan region. This article presents data of analysis of a part of the RECVASA study - the Registry of patients with hypertension. The fundamental rules of a registry organization were kept up, in particular, a formation of a continuous sampling of patients at their ongoing enrollment in the Registry for a selected period. In accordance with the aim of the study and the inclusion criteria, hypertensive patients enrolled in the Registry were representative to people appealing to outpatient clinics for CVDs, but not to summation of all hypertensive patients, residing in regions assigned to these outpatient clinics.

АГП (отмечены на рисунке цифрами 2, 3 и 4) показаны при недостаточной антигипертензивной эффективности двух-компонентной АГП.

Обсуждение

Исследование РЕКВАЗА, проводимое в условиях амбулаторно-поликлинической практики в Рязанской области – один из первых амбулаторных проспективных регистров сердечно-сосудистых заболеваний в России, составляющей частью которого является Регистр больных с АГ, анализ данных которого приведен в настоящей статье. При его создании были соблюдены основные правила проведения регистра, в частности формирование сплошной выборки пациентов при непрерывном их включении в Регистр за определенный период. Соответственно цели исследования и критериям включения пациенты с АГ, включенные в Регистр, были репрезентативны именно по отношению к лицам, обращающимся в поликлиники по поводу ССЗ, а не к совокупности всех лиц с АГ, проживающих на территории, закрепленной за данными поликлиниками.

Результаты Регистра РЕКВАЗА в целом соответствуют данным, полученным в других регистрах АГ, о наличии у большинства больных АГ сочетанной сердечной патологии (ассоциированных клинических состояний) в 58-83% случаев [12-14], а также о наличии АГ у пациентов с ИБС, ХСН,

The RECVASA registry data is generally in line with other registries of hypertension, concerning the presence of concomitant cardiovascular comorbidity (associated clinical states) in a majority of hypertensive patients (58-83% of the cases) and also hypertension presence in 66-77% of patients with IHD, CHF and AF within the register of all these four CVDs [12-14].

Inclusion of patients with 4 different cardiovascular diagnoses is a key point of the RECVASA registry, which allows versatile estimation of concomitant cardiovascular pathology in hypertensive patients. It should be noted that present national and international guidelines for diagnostics and treatment of patients with hypertension and other cardiovascular diseases pay insufficient attention to combined cardiovascular pathology in patients with 3 and more cardiovascular diagnoses. The RECVASA research results highlight this insufficiently studied question. It was found out that one hypertensive patient had on the average 2.6 cardiovascular diagnoses. Besides, we have earlier demonstrated a significant increase in previous MI and stroke incidence rates at the increment of the number of cardiovascular diagnoses in patients enrolled in the Registry [14]. This is an additional proof of significance of recording of concomitant CVDs number in hypertensive patients.

Data concerning decreased use of reimbursed drugs by hypertensive patients received in the study, demands further analysis. It must be stressed that practical significance of frequency and effectiveness of reimbursed drugs use by patients with CVDs in routine outpatient practice in the RF is an understudied problem, including its assessment within the framework of registries.

Important expected results of the ongoing RECVASA study, which will be presented in further publications, are determination of ways how to improve examination and treatment of hypertensive patients with cardiac comorbidity, specification of factors, influencing the long-term prognosis, as well as the development of an algorithm for the evaluation of diagnostics and treatment quality in outpatient practice settings.

Conclusion

The RECVASA study has revealed concomitant CVDs in 2907 hypertensive patients (79.7%), including 2329 cases (63.8%) with 3-4 diagnoses of such diseases. It has also demonstrated low incidence of ACE inhibitors/ARB and beta-blockers prescription in hypertensive patients with CHF and/or history of MI, insufficient ACE inhibitors prescription in patients with previous stroke, low incidence rate of target BP achievement (26.1%).

Drugs indicated for treatment of both hypertension and concomitant CVDs (first of all, CHF, previous MI and stroke) are preferable for inclusion in combined antihypertensive treatment regimen, at that, combi-

ФП в 66-77% случаев в рамках Регистра всех четырех данных ССЗ [14].

Принципиальная особенность Регистра РЕКВАЗА состоит в том, что в него включались пациенты с четырьмя различными кардиоваскулярными диагнозами, что дает возможность разностороннего подхода к оценке сочетанных ССЗ у больных АГ. Следует отметить, что в современных национальных и международных рекомендациях по диагностике и лечению больных АГ, другими кардиоваскулярными заболеваниями недостаточно внимания уделяется сочетанным ССЗ при наличии 3-х и более кардиологических диагнозов. Результаты исследования РЕКВАЗА дают новую информацию по этому, еще недостаточно изученному вопросу. Выявлено, что в среднем у одного больного АГ было 2,6 диагнозов ССЗ. Кроме того, в ранее опубликованной нами работе было показано достоверное повышение частоты наличия ИМ и МИ в анамнезе при увеличении числа диагнозов ССЗ у больных, включенных в Регистр [14]. Это является дополнительным обоснованием значимости учета числа сочетанных ССЗ у больных АГ.

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

Важными ожидаемыми результатами у больных АГ в рамках продолжающегося исследования РЕКВАЗА, которые будут представлены в последующих публикациях, являются определение путей оптимизации обследования и лечения у больных АГ с сочетанной ССП, уточнение факторов, влияющих на отдаленный прогноз, а также разработка алгоритма оценки качества диагностики и лечения в условиях амбулаторно-поликлинической практики.

Заключение

Данные исследования РЕКВАЗА позволили выявить у 2907 больных АГ (79,7%) наличие сочетанных ССЗ, включая 2329 (63,8%) случаев с 3-4 диагнозами таких заболеваний, а также недостаточную частоту назначения ИАПФ/БРА и БАБ при сочетании с ХСН и/или ИМ в анамнезе, ИАПФ при перенесенном ранее МИ, низкую частоту достижения целевого уровня АД (26,1%).

Лекарственные препараты с сочетанием показаний как для лечения АГ, так и сочетанных ССЗ (прежде всего ХСН, ИМ, МИ в анамнезе) являются предпочтительными для включения в схему комбинированной АГТ, при этом наличие трех и более диагнозов ССЗ, как правило, подразумевает необходимость назначения трехкомпонентной АГТ. К таким АГП относятся прежде всего ИАПФ, БРА и БАБ, имеющие доказанное благоприятное действие на прогноз при данных вариантах сочетанных ССЗ у больных АГ.

nation of three and more CVDs, as a rule, requires three-component antihypertensive therapy prescription. Such drugs, first of all, include ACE inhibitors, ARB and beta-blockers which have proved favorable impact on prognosis at these variations of concomitant CVDs in hypertensive patients.

Improvement of conformity of antihypertensive medical treatment to national and international guidelines with regard to concomitant CVDs is an important reserve for the increase in target BP achievement incidence rate, decrease in risk of fatal and non-fatal cardiovascular events due to the effect (influence) on both hypertension and concomitant CVDs.

Optimization of patients' supplying with quality reimbursed drugs is also a significant opportunity for the improvement of medical treatment quality.

Further publications of the results of the ongoing RECVASA study will present data of estimation of hypertensive patients' status during the 3-year follow-up after the enrollment in the Registry, assessment of treatment adherence, analysis of sampling studies data with questionnaire survey and additional examination of a part of the patients.

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

References / Литература

1. WHO Global InfoBase. Available at: <https://apps.who.int/infobase/Mortality.aspx>. Accessed by 20.01.2016.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6-e245.
3. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, eds. *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington: Oxford University Press and World Bank; 2006.
4. Perk J., de Backer B.G., Gohlke H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33: 1635-701.
5. Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A., Nebieridze D.V. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (4th edition). *Sistemnye Gypertensii* 2010; 3: 5-26. In Russian (Чазова И.Е., Патова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии* 2010; 3: 5-26).
6. 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(28): 2159-219.
7. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 5: 507-20.
8. Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of hypertension. Clinical guidelines. *Kardiologicheskii Vestnik* 2015; 1: 3-30. In Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. *Кардиологический Вестник* 2015; 1: 3-30).
9. Gliklich R.E. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2010.
10. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology. Basic rules of conduct and a real opportunity. *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. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2013; 12 (1): 4-9).
11. Deepak L.B., J.P.Drozda, D.M.Shahian et al. ACC/AHA/STS Statement on the Future of Registries and the Performance Measurement Enterprise. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:634-48.
12. Oshchepkova E.V., Dovgalevskiy P.Ya., Gridnev V.I. Register hypertension. *Ter Arkhiv* 2007;79(1):46-8. In Russian (Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И. Регистр артериальной гипертензии. *Терапевтический Архив* 2007; 1:46-8).
13. Kiss I., Kekes E. Hungarian hypertension registry. *Orv Hetil* 2014; 155 (19): 764-8.
14. Juanatey J.R.G., Ezquerro E.A., Vidala J.V.L. et al. The Role of High Blood Pressure in Cardiac Diseases in Spain. The CARDIOTENS Study 1999. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 139-49.
15. Boytsov SA, Yakushin SS, Martsevich SYu, et al. Outpatient polyclinic case of cardiovascular diseases in the Ryazan region (REKVASA): key challenges, the experience of creating and first results. *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 в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2013; 9(1): 4-14).
16. Boytsov SA, Loukianov MM, Yakushin CC, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVASA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic 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; 6: 44-50).
17. Zagrebelnyy AV, Martsevich SYu, Loukianov MM et al. Quality assessment appointment of antihypertensive drugs to patients with arterial hypertension with no concomitant cardiovascular disease, as part of outpatient REKVASA register. *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 5: 378-83. In Russian (Загребельный А.В., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М. с соавт. Оценка качества назначения антигипертензивных препаратов больным артериальной гипертензией, не имеющим сочетанной сердечно-сосудистой патологии, в рамках амбулаторно-поликлинического Регистра РЕКВАЗА. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014; 5: 378-83).

Received / Поступила: 02.02.2016

Accepted / Принята в печать: 11.02.2016

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ПРЕПАРАТА ОРЛИСТАТА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ В РАМКАХ РЕГИСТРА ПРОФИЛЬ

А.В. Захарова*, С.Н. Толпыгина, В.П. Воронина, С.Ю. Марцевич

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

Цель. Изучить эффективность и безопасность применения дженерика орлистата в сравнении с оригинальным препаратом у пациентов с ожирением.

Материал и методы. В открытое сравнительное рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах включено 60 пациентов с ожирением 1-3 ст (11,7% мужчин и 88,3% женщин). После рандомизации 40 человек получали терапию воспроизведенным препаратом орлистата, а 20 – оригинальным препаратом. Длительность наблюдения составила 12 нед. Оценивали изменение массы тела (МТ), а также объема талии, долю пациентов со снижением МТ на 5-10% и более от исходной.

Результаты. Снижение МТ более 5% отмечалось у 28% больных в группе воспроизведенного и у 25% – в группе оригинального препарата, а снижение более 10% – только у 7,7% в группе воспроизведенного препарата. Не наблюдалось значимых изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений. Отмечено значимое снижение уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. В основной группе отмечено 11 (27,5%) нежелательных явлений и 5 (25%) – в контрольной группе.

Заключение. Воспроизведенный препарат орлистата в капсулах по 120 мг показал клиническую эквивалентность оригинальному препарату. Безопасность и переносимость лечения обоими препаратами оказалась сравнимой.

Ключевые слова: ожирение, орлистат, дженерик.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):16-20

A comparative study of the efficacy and safety of the original and generic orlistat in obese patients in the PROFIL register

A.V. Zakharova*, S.N. Tolpygina, V.P. Voronina, S.Yu. Martsevich

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

Aim. To study the efficacy and safety of generic orlistat in comparison with the original drug in obese patients.

Material and methods. Patients with obesity degree 1-3 (n=60; 11.7% men and 88.3% women) were included into the open comparative randomized controlled study in parallel groups. After randomization 40 patients received of generic orlistat and 20 – the original orlistat. The duration of follow-up was 12 weeks. Changes in body weight, body mass index, and waist circumference were assessed, as well as the proportion of patients with a weight loss of 5-10% or more from baseline.

Results. Weight loss >5% was observed in 28 and 25% of patients in the groups of generic and original orlistat, respectively, and weight loss >10% - in 7.7% of patients only in the group of generic drug. No significant changes in blood pressure and heart rate were found. A significant reduction in total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol was revealed. 11 (27.5%) adverse events were observed in the group of generic orlistat and 5 (25%) – in the group of original orlistat.

Conclusion. Generic orlistat 120 mg in capsules showed clinical equivalence to the original drug. Safety and tolerability of treatment with both drugs were comparable.

Keywords: obesity, orlistat, generic drug.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):16-20

*Автор, ответственный за переписку: azakharova@gnicpm.ru

В настоящее время эпидемия ожирения является одной из наиболее острых проблем здравоохранения во всем мире. С 1980 г. удвоилось число лиц, страдающих ожирением. По данным Глобальной базы данных индекса массы тела (ИМТ) (Global Database on Body Mass Index) на сайте ВОЗ распространенность избыточной массы тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²) у взрослых в развитых странах мира составляет от 23,2% (Япония) до 66,3% (США), в развивающихся странах 13,4-72,5% [1], а ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) – от 2,4% (Корея) до 32,2% (США), в развивающихся странах – 2,4-35,6% [1]. В 2014 г. 39% взрослого населения планеты имели избыточный вес (38% мужчин и 40% женщин) и 13% (11% мужчин и 13% женщин) – ожирение. На гло-

бальном уровне избыточный вес и ожирение ассоциированы с большим числом смертных исходов, чем пониженная масса тела [2].

Ожирение является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и часто ассоциируется с сахарным диабетом и гиперлипидемией. Опосредованно ожирение считается одной из причин преждевременной смерти. Снижение массы тела на 5-10% может предупредить развитие сахарного диабета (СД) 2 типа, артериальной гипертензии и дислипидемии, а также улучшить общесоматическое состояние пациентов [3]. По данным 4-летнего исследования XENDOS, в котором участвовали 3305 пациентов с нормальными показателями глюкозы или с нарушением толерантности к глюкозе, применение орлистата снижало риск развития сахарного диабета 2 типа на 37% [4], хотя в показаниях к применению препарата отсутствует его назначение с целью профилактики развития СД.

В настоящее время возможности долговременного лечения ожирения и профилактики повторного набо-

Сведения об авторах:

Захарова Алла Витальевна – к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Толпыгина Светлана Николаевна – к.м.н., в.н.с. того же отдела

Воронина Виктория Петровна – к.м.н., с.н.с. того же отдела

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

ра массы тела с использованием комплексной программы традиционных нелекарственных методов лечения (диета и физические нагрузки) остаются ограниченными. В связи с этим дополнительно к нелекарственным методам снижения массы тела и длительного ее удержания на достигнутом уровне предлагается применять ряд лекарственных препаратов.

Одним из препаратов для лечения ожирения, который основан на принципе уменьшения всасывания содержащихся в пище жиров, является орлистат. Оригинальный препарат доказал свою эффективность по снижению массы тела, но имеет существенный недостаток – высокую стоимость. Появление дженериков (воспроизведенных препаратов) в значительной степени решает ценовую проблему, однако требуются доказательства их клинической эквивалентности оригинальному препарату [5].

Целью проведенного исследования было изучение эффективности и безопасности применения оригинального (Ксеникал; Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд. Швейцария, произведено «Рош С.п.А.», Италия) и дженерического (Орликсен 120; ООО «Озон», Россия) препаратов орлистата в комплексном лечении пациентов с ожирением.

Материал и методы

Для решения поставленной задачи в регистре ПРО-ФИЛЬ [6] были отобраны пациенты с индексом массы тела ≥ 30 кг/м². Исследование было одобрено Национальным и Локальным этическими комитетами [7]. Критериями отбора являлись: наличие подписанного информированного согласия и готовность придерживаться строгих диетических рекомендаций. В исследование не включались пациенты с колебаниями массы тела более 4 кг в течение 3 мес до включения в исследование, с наличием острых и тяжелых хронических заболеваний, злокачественных новообразований, эндокринных заболеваний, за исключением компенсированного сахарного диабета 2 типа, с перенесенными

ми хирургическими вмешательствами на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Исследование было открытым, сравнительным, рандомизированным (2:1), проводилось в параллельных группах и состояло из двух периодов (рис. 1). Первый период – скрининг (2 нед), второй период – активная терапия (12 нед). В период между скринингом и терапией для контроля соблюдения рекомендаций по питанию пациенты начинали вести дневник питания, который заполнялся в течение всего исследования. В дневнике отражалось ежедневное время приема, количество, состав съеденной пищи и выпитой жидкости. Каждые 3 нед пациент наблюдался врачом, который оценивал эффективность и безопасность терапии и давал рекомендации по диете на основании данных дневника питания.

Основным параметром эффективности терапии было изменение массы тела (МТ) в конце периода терапии по сравнению с показателем в начале периода активной терапии.

Дополнительными параметрами эффективности служили изменение МТ в процентах; доля пациентов со снижением МТ $\geq 5\%$ и 10% от исходного в конце лечения, и изменение объема талии (ОТ).

Безопасность оценивалась по общей частоте развития нежелательных явлений (НЯ): связанные с препаратом; серьезные нежелательные явления; частота развития желудочно-кишечных реакций; процент пациентов, выбывших из исследования в связи с развитием НЯ; а также на основании результатов физикального (АД и ЧСС) и клинко-лабораторного обследования (общего анализа крови; глюкозы, печеночных ферментов, мочевины, креатинина, электролитов, липидного спектра; общего анализа мочи).

Для статистической обработки данных настоящего клинического исследования применялась система анализа данных STATISTICA 7.0 (StatSoft®). Использовались стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых



Рисунок 1. Схема исследования

Таблица 1. Исходные демографические и клиничко-анамнестические данные пациентов

Признак	Основная группа (n=39)	Контрольная группа (n=39)	p*
Мужчины, n (%)	4 (10)	3 (14)	0,42
Возраст, лет	43,85 ± 11,0	43,7 ± 11,6	0,77
ИМТ, кг/м ²	35,8 ± 5,0	35,2 ± 4,1	0,51
Ожирение 1 ст., n (%)	21 (54)	10 (48)	0,78
Ожирение 2 ст., n (%)	11 (28)	8 (52)	
Ожирение 3 ст., n (%)	7 (18)	3 (14)	
Длительность ожирения, лет	8,9 ± 7,2	7,9 ± 6,6	0,67
Лечение ожирения в анамнезе, n (%)	7 (18)	6 (29)	0,34

*p – значимость U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (двусторонний тест). ИМТ – индекс массы тела

статистик и т.д.), дисперсионный анализ, непараметрический анализ данных, а также известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.). Использовалась нулевая гипотеза. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $ME \pm SD$ (ME – среднее значение, SD – стандартное отклонение), n – количество пациентов, % от общего количества.

Результаты

Всего в исследование был отобран 61 пациент. На этапе скрининга 1 пациент был исключен из-за несоответствия критериям включения.

В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 22 до 60 лет: 7 мужчин и 53 женщины. После начала приема препарата из исследования был исключен один пациент в связи с развитием НЯ. Исследование завершили в соответствии с протоколом 59 человек: 40 пациентов на воспроизведенном препарате (основная группа) и 19 – на оригинальном (контрольная группа).

Основная и контрольная группы пациентов по основным клиничко-анамнестическим показателям были сопоставимы (табл. 1).

Распределение пациентов основной и контрольной группы по полу, возрасту, массе тела, росту и ИМТ статистически значимо не различались ($p > 0,05$).

Сопутствующие заболевания имелись у 97% пациентов в основной группе и у 100% – в контрольной, в основном это были факторы риска и заболевания сердечно-сосудистой системы (АГ, нарушения ритма сердца, гиперлипидемия), заболевания органов дыхания (хронический бронхит), мочеполовой системы (пиелонефрит, цистит). Сопутствующую терапию получали 41% пациентов основной группы и 67% – контрольной. Сопутствующая терапия во время исследования не менялась, кроме добавления препаратов для лечения развившихся нежелательных явлений.

Обобщенная оценка приверженности пациентов к лечению проводилась по критерию соблюдения пациентом режима приема препарата (комплаенс). В настоящем исследовании всеми пациентами была продемонстрирована удовлетворительная приверженность лечению (показатель в диапазоне 80-120%), при этом основная и контрольная группы пациентов по этому показателю статистически значимо не различались ($p > 0,05$).

В отношении питания пациенты-участники исследования придерживались ограничений, рекомендованных их лечащим врачом в рамках гипокалорийной и маложиrowой диеты. Согласно записям в дневниках питания значимых нарушений питания и приема запрещенных препаратов зафиксировано не было.

В исследовании изучена динамика МТ, ИМТ и ОТ у пациентов на различных визитах (рис. 2). Как видно из

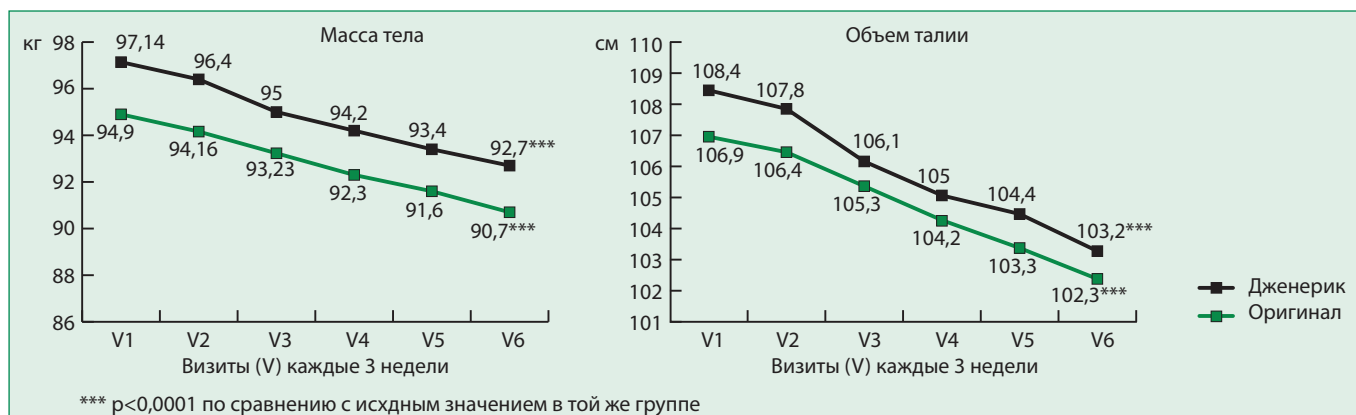


Рисунок 2. Динамика массы тела и объема талии за время наблюдения

представленных выше диаграмм, в результате 12-недельной терапии воспроизведенным и оригинальным препаратами орлистата у пациентов основной и контрольной групп наблюдалась достоверное снижение массы тела, ИМТ и ОТ. Достоверных различий между динамикой МТ, ИМТ и ОТ в двух группах лечения выявлено не было ($p>0,05$). Однако при оценке эффективности терапии по критерию снижения ИМТ в % от исходного выявлено достоверное большее снижение в группе воспроизведенного орлистата.

Анализ параметров эффективности терапии выявил достоверное снижение МТ, ИМТ и ОТ: снижение более 5% отмечалось у 28% больных в группе воспроизведенного и у 25% – в группе оригинального препарата, а снижение более 10% – у 7,7% больных (только в группе воспроизведенного препарата). За 12 нед ИМТ снизился от исходного в основной группе на $1,6\pm 1,02\%$, в контрольной группе – на $1,54\pm 0,73\%$ ($p<0,001$), ОТ на $5,22\pm 3,4$ см и $4,65\pm 2,83$ см, соответственно ($p<0,001$) что подтверждает хорошую эффективность терапии оригинальным и дженерическим препаратом орлистата.

Препараты не оказали влияния на основные показатели гемодинамики: по завершении исследования у больных обеих групп не отмечено достоверных изменений показателей частоты сердечных сокращений, частоты дыхания и артериального давления (табл. 2).

На фоне терапии в обеих группах отмечалось значимое снижение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, что свидетельствует о благоприятном влиянии орлистата на липидный обмен.

Значимых различий в динамике показателей биохимического анализа крови между группами выявлено не было ($p>0,05$), кроме снижения содержания калия в плазме крови в группе оригинального орлистата ($p=0,03$), которое было клинически незначимым. После 12 нед терапии отмечалось значимое повышение содержания тромбоцитов и снижение гематокрита в группе воспроизведенного орлистата, другие параметры периферической крови не изменялись. Значи-

мых межгрупповых различий по динамике показателей клинического анализа крови выявлено не было.

В настоящем исследовании у 13 больных было зарегистрировано в общей сложности 16 нежелательных явлений (преимущественно, диспепсия), из которых у 5 связь с приемом препаратов была расценена как «определенная», у 4 – «возможная», у 3 – «вероятная» и у 4 – условная (рис. 3). Нежелательные явления были зарегистрированы в 10 (25%) случаях в основной группе и 6 (30%) – в контрольной (рис. 3). В подавляющем большинстве нежелательные явления возникали вначале терапии, были связаны с приемом исследуемых препаратов, выраженность их была легкой, и коррекция лечения не требовалась. Возможно, эти НЯ были связаны с погрешностью в диете, употреблению жиросодержащей пищи. Лишь одно НЯ в группе оригинального орлистата послужило причиной выхода пациента из исследования: диарея и метеоризм средней степени тяжести, потребовавшие отмены препарата. В 2-х случаях потребовалось назначение дополнительной терапии для лечения НЯ: обострение цистита у одного пациента и обострение геморроя у другого.

Обсуждение

Попытки создать эффективное и безопасное лекарство для снижения веса продолжают уже много лет. С этой целью используются препараты с разнообразными механизмами действия. Однако лишь немногие из них сохранили свою значимость на сегодняшний день: значительное количество лекарственных препаратов ото-звано с рынка из-за высокой частоты развития побочных эффектов.

Орлистат – мощный ингибитор желудочной и панкреатической липазы, отвечающей за превращение пищевых триглицеридов в свободные жирные кислоты, которые затем всасываются из кишечника. Препарат представляет собой в высокой степени липофильное, гидрогенизированное производное липостатина, природного продукта *Streptomyces toxytricini*. Процесс фармакодинамического взаимодействия препарата с

Таблица 2. Изменения основных параметров гемодинамики и липидного обмена в изучаемых группах

Параметр	Основная группа		Контрольная группа	
	Исходно	Через 12 нед	Исходно	Через 12 нед
САД, мм рт.ст.	127,8±9,9	125,3±8,2	125,7±10,2	122,6±9,8
ДАД, мм рт.ст.	80,6±5,3	79,4±6,7	79,1±7,2	79,2±8,6
ЧСС, уд/мин	71,4±8,1	72,0±6,9	72,9±8,4	73,3±9,0
ОХС, ммоль/л	5,59	5,11***	5,86	5,28***
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8	3,4**	4,1	3,48**
** $p<0,01$, *** $p<0,001$ по сравнению с исходным значением в той же группе				
САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности				

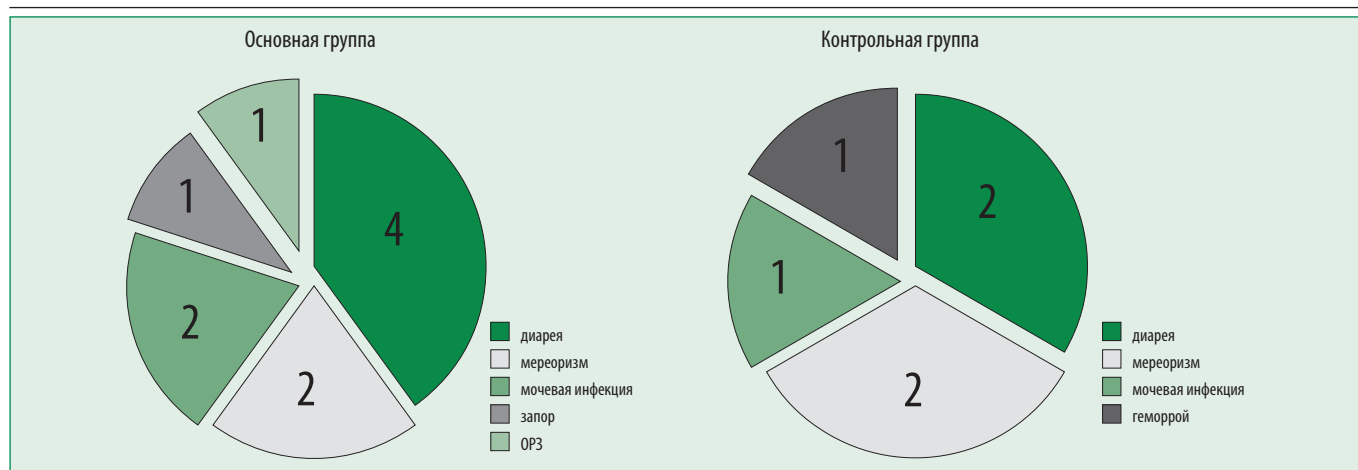


Рисунок 3. Нежелательные явления в исследуемых группах

ферментами достаточно сложный. Он зависит от времени и концентрации препарата, и, возможно, является функционально необратимым (в экспериментах *in vitro* 50% реактивации ферментов отмечается через 24 часа). Орлистат не оказывает какого-либо действия на фосфолипазу A2 или амилазу, а также обладает практически незначимым влиянием на трипсин. Он не взаимодействует с сывороточными липазами из-за низкой абсорбции и исключительно местного действия в кишечнике [3].

Блокада липаз орлистатом имеет несколько последствий, включая подавление всасывания пищевых триглицеридов, снижение растворимости пищевого холестерина за счет снижения концентраций свободных жирных кислот и их высвобождения для образования мицелл. Не всосавшиеся триглицериды и холестерин выводятся с калом. И, наконец, в некоторой степени происходит подавление гидролиза эфиров витаминов с последующим уменьшением всасывания жирорастворимых витаминов. Это происходит из-за блокады орлистатом еще одного фермента – карбоксил-эфирной липазы [8].

12-недельное применение сравниваемых препаратов не оказало какого-либо значимого негативного влияния на показатели периферической крови, биохимические показатели, характеризующие функциональное

состояние печени и почек, и не отразилось на показателях клинического анализа мочи.

В ходе проведенного исследования показана сопоставимость клинической эффективности оригинального и воспроизведенного препарата орлистата 120 мг в комплексной терапии для снижения массы тела у пациентов с алиментарным ожирением. Полученные результаты позволяют утверждать, что по эффективности (снижение массы тела, индекса массы тела, окружности талии), субъективной оценки эффективности терапии больным и врачом и безопасности (количеству и тяжести НЯ, динамике лабораторных показателей, а также по субъективной оценке переносимости терапии больным и врачом) воспроизведенный препарат орлистата (Орликсен) терапевтически эквивалентен зарегистрированному в РФ оригинальному препарату орлистата (Ксеникал)

Заключение

Дженерик орлистата в форме капсул по 120 мг клинически эквивалентен оригинальному препарату по эффективности и безопасности при применении в комплексной терапии пациентов с ожирением.

Конфликт интересов. Исследование проведено на средства по выделенному гранту компанией ООО «Атолл».

Литература

1. WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, 3-5 June, 1997). Geneva: WHO; 1997.
2. Obesity and overweight. Fact sheet N°311. Updated January 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/>. Checked by 20.02.2016.
3. Butrova SA. Treatment of obesity. In: Melnichenko GA, eds. "Obesity". Moscow: MIA; 2004: 378-407. In Russian (Бутрова С.А. Терапия ожирения. В: Мельниченко Г.А., ред. «Ожирение». М.: МИА; 2004: 378-407).
4. Mancini M. C., Halpern A. Orlistat in the prevention of diabetes in the obese patient. Vascular Health and Risk Management 2008;4(2) 352-36.
5. Kutishenko NP, Martsevich SY, Vashurina IV. What is the therapeutic equivalent (generic) and how to prove it. Ration Pharmacother Cardiol 2011; 7 (2): 241-5. In Russian (Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Вашурина И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность (дженерика) и как ее доказать. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011; 7(2): 241-5).
6. Martsevich SY, Kutishenko NP, Gaisnak OV, Tripkosh SG. The original drugs and generic drugs: an analysis of efficacy and safety with the help of well-controlled studies with the use of a register by the example of amlodipine. Kardiologiya 2013; 5: 83-6. In Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гайсенок О.В., Трипкош С.Г. Оригинальные препараты и дженерики: анализ эффективности и безопасности с помощью контролируемых исследований и с использованием регистра на примере амлодипина. Кардиология 2013; 5: 83-6).
7. Oganov RG, eds. Good clinical practice with the basics of evidence-based medicine. Tutorial. Moscow: Silitseya-Polygraph; 2011. In Russian (Оганов Р.Г., ред. Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины. Учебное пособие. М.: Силиция-Полиграф; 2011).
8. Gueriolini R, Pace O, Zhi J. The effect of orlistat (Xenical) on systemic lipase activities. Poster presented at the North American Association (or the Study of Obesity (NAAO) Annual Congress, Cancun, November 1997. Obesity Res 1997; 5(suppl 1): Abstract P52.

Поступила: 15.02.2016
Принята в печать: 20.02.2016

СОСТОЯНИЕ КРУПНЫХ СОСУДОВ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ – НОВАЯ МИШЕНЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

М.Е. Стаценко*, М.В. Деревянченко

Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Цель. Оценить влияние 12-недельной комплексной терапии с включением фиксированной комбинации эналаприла с индапамидом на показатели жесткости сосудистой стенки крупных артерий и параметры микроциркуляции (МЦ) у больных артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. Включено 30 больных АГ II-III стадии в сочетании с СД 2 типа в возрасте 40-70 лет. Всем пациентам назначена фиксированная комбинация эналаприла с индапамидом в дополнение к гиполипидемической и гипогликемической терапии. Оценивали эластические свойства крупных артерий путем анализа скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и расчета индекса аортальной жесткости (ИАЖ), изучали показатели МЦ, определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Результаты. Через 12 нед у всех больных были достигнуты целевые значения артериального давления (АД). Уровень офисного систолического АД снизился на 18,8% ($p<0,05$), а офисного диастолического АД – на 13,1% ($p<0,05$). Лечение не оказывало негативного влияния на параметры углеводного обмена – концентрация HbA1c снизилась на 2,7%. Через 12 нед значительно уменьшились СРПВ по сосудам эластического и мышечного типов – на 10,8% и 10,1%, соответственно, а также ИАЖ – на 27,4%. Отмечен значимый рост миогенного фактора регуляции МЦ, уменьшение показателя шунтирования – на 21,8%.

Заключение. Комплексная терапия с включением фиксированной комбинации эналаприла с индапамидом в течение 12 нед показала высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость у больных АГ в сочетании с СД 2 типа. Лечение значительно уменьшало жесткость сосудистой стенки крупных артерий, улучшало показатели МЦ у этой категории пациентов.

Ключевые слова: микроциркуляция, сосудистая жесткость, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, комбинированная терапия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):21-25

State of a large vessels and microcirculation – a new target for antihypertensive therapy in patients with hypertension and type 2 diabetes

M.E. Statsenko*, M.V. Derevyanchenko

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

Aim. To evaluate the effect of 12 weeks of complex therapy with the fixed combination of enalapril and indapamide on indicators of vascular stiffness of large arteries and parameters of skin microcirculation (MC) in patients with arterial hypertension (HT) and diabetes mellitus (DM) type 2.

Material and methods. 30 patients with HT stage II-III in combination with DM type 2 aged 40-70 years were included into the study. The fixed combination of enalapril and indapamide in addition to lipid-lowering and hypoglycemic therapy was prescribed to all patients. Elastic properties of large arteries were assessed by analyzing the pulse wave velocity (PWV) and the calculation of the index of aortic stiffness (IAS). Skin MC and level of glycated hemoglobin (HbA1c) were also determined.

Results. After the 12-week treatment all patients reached the target values of blood pressure (BP). Office systolic and diastolic BP levels decreased by 18.8 and 13.1% ($p<0.05$ for both), respectively. The treatment did not have a negative effect on glucose metabolism – HbA1C concentration decreased by 2.7%. PWV in the vessels of elastic and muscular types decreased by 10.8 and 10.1% ($p<0.05$ for both), respectively, and IAS decreased by 27.4% ($p<0.05$). Significant growth in factor myogenic regulation of MC and reduction in bypass indicator by 21.8% were found.

Conclusion. Combined therapy with the inclusion of a fixed combination of enalapril and indapamide for 12 weeks had a high antihypertensive efficacy and good tolerability in patients with HT and DM type 2. Treatment significantly reduced the vascular stiffness of large arteries and improved the MC indices in these patients.

Keywords: microcirculation, vascular stiffness, arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, combined antihypertensive therapy.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):21-25

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mestatsenko@rambler.ru

Сосуды являются одним из основных органов-мишеней как при артериальной гипертензии (АГ), так и при сахарном диабете (СД) 2 типа. Сочетание АГ и СД 2 типа приводит к усилению повреждающего действия, направленного сразу на несколько органов-мишеней: сердце, почки и сосуды [1].

В настоящее время достаточно хорошо изучены особенности поражения макрососудов при АГ, при СД 2 типа, а также при сочетании АГ и СД 2 типа [2-4]. Жесткость сосудистой стенки признана интегральным по-

казателем сердечно-сосудистого риска [5-7], а «золотым стандартом» определения аортальной жесткости является оценка скорости распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны (СРПВ) – класс I; уровень доказательности А [8]. Следовательно, влияние антигипертензивного препарата на эластичность сосудистой стенки – одна из важных мишеней современной антигипертензивной терапии (АГТ).

Артериальная гипертензия определяет процессы ремоделирования сосудистого русла на всех уровнях, что обуславливает высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [9].

Микроциркуляторные нарушения играют ведущую роль в развитии и прогрессировании поражения органов-мишеней при АГ [10]. Изменения структуры и плотности микрососудов характерны для гипертрофии левого желудочка. Предполагается, что изменения микрососудов миокарда имеют большое значение в раз-

Сведения об авторах:

Стаценко Михаил Евгеньевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, проректор по научной работе ВолГМУ

Деревянченко Мария Владимировна – к.м.н., ассистент той же кафедры

витии ишемической болезни сердца, а также сердечной недостаточности на фоне АГ [11-13]. Неотъемлемой частью системы микроциркуляции (МЦ) являются клубочковые капилляры почек [10].

Нарушения нейрогуморальной регуляции тонуса микрососудов и изменения проницаемости базальной мембраны по мере эволюции АГ сменяются структурной перестройкой сосудистого ложа с исходом в нефроангиосклероз и хроническую почечную недостаточность [11-12, 14-16].

Одним из обязательных компонентов СД при длительном его течении является поражение микроциркуляторного русла и связанные с ним осложнения (нефро-, ретино- и нейропатия). В последние годы некоторые авторы используют термин «микроваскулярная болезнь», под которой понимают поражение микрососудов [17-19]. Действительно, изменения плотности и распределения микрососудов в различных органах, а также ремоделирование и потеря микроциркуляторного русла были обнаружены в ходе эволюции СД [20-21].

На сегодняшний день малоизученными остаются вопросы о роли микроциркуляторных нарушений в развитии и прогрессировании поражения органов-мишеней при сочетании АГ и СД 2 типа, о наличии взаимосвязей между ремоделированием микрососудов и макрососудов, а также о влиянии антигипертензивной терапии на состояние МЦ [22]. Вероятнее всего, микроваскулярная болезнь у таких пациентов является следствием нескольких одновременно реализующихся патогенетических механизмов, таких как гипергликемия, инсулинорезистентность, дисфункция эндотелия, повышение артериального давления (АД), липидотоксичность, усиление секреции цитокинов и факторов роста эндотелия [23-26]. Мы предполагаем, что активация этих процессов исходно повреждает микроциркуляторное русло, а уже позднее приводит к изменению функции и структуры крупных сосудов [22].

Цель исследования: оценить влияние 12-недельной АГТ фиксированной комбинацией эналаприла с индапамидом на показатели жесткости сосудистой стенки крупных артерий и параметры МЦ у больных АГ и СД 2 типа.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное неконтролируемое исследование: включено 30 больных АГ II-III стадии в сочетании с СД 2 типа в возрасте 40-70 лет. Пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. У всех пациентов, принимавших антигипертензивные препараты до включения в исследование, не были достигнуты целевые значения АД (<140/85 мм рт. ст. [27]). За 5-7 дней до включения в исследование больным отменяли антигипертен-

зивные препараты («отмывочный период»). Пациентам назначена АГТ фиксированная комбинация эналаприла с индапамидом. Продолжена гиполипидемическая терапия аторвастатином, а также комбинированная гипогликемическая терапия метформином и гликлазидом в течение 12 нед.

Физическое обследование включало оценку общего состояния, клиническое измерение АД на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике, антропометрию с расчетом индекса массы тела (ИМТ). Кроме того, у обследуемых подсчитывалась частота сердечных сокращений (ЧСС).

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли методом боратного аффинного анализа с помощью наборов NycoCard® HbA1c, Axis-Shield, Норвегия на NycoCard® ридере II (Axis-Shield, Норвегия).

Эластические свойства крупных артерий анализировали при измерении СРПВ в стандартных условиях с помощью сфигмографической приставки на аппаратно-программном комплексе «Поли-Спектр-8/Е» (Россия). СРПВ по сосудам эластического (СРПВэ) и мышечного (СРПВм) типов рассчитывались как отношение расстояния между точками расположения датчиков ко времени прохождения пульсовой волны на каротидно-феморальном и каротидно-радиальном сегментах, соответственно. Нормативы определяемых показателей СРПВ рассчитывали индивидуально для каждого больного с помощью программного обеспечения «Поли-Спектр-8/Е», учитывая пол и возраст пациента. Изучали эндотелий-зависимую вазодилатацию путем оценки изменения СРПВм на фоне реактивной гиперемии (нормальной пробой считали снижение СРПВм от 15 до 20%, сниженной – от 10 до 14,9%, низкой – от 5 до 9,9%, парадоксальной – повышение СРПВм после окклюзии плечевой артерии в течение 3 мин по сравнению с СРПВм в покое) [28]. Дополнительно рассчитывали индекс аортальной жесткости (ИАЖ) по соотношению пульсового АД к ударному объему крови по результатам ультразвукового исследования сердца.

У всех больных изучали показатели МЦ методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) со спектральным анализом колебаний кровотока с помощью аппарата ЛАКК-ОП (НПО «Лазма», Россия). Анализировали следующие параметры МЦ: показатель микроциркуляции – (ПМ); интегральный коэффициент вариаций (Kv); параметры, характеризующие нейрогенный (Ан/СКО), миогенный (Ам/СКО), эндотелиальный (Аэ/СКО) факторы регуляции МЦ. Рассчитывали показатель шунтирования (ПШ) по соотношению Ан/Ам. Резервные возможности МЦ оценивали при проведении окклюзионной пробы, во время которой определяли резервный капиллярный кровоток (РКК). Нормативы определяемых показателей ЛДФ рассчитыва-

ли индивидуально для каждого больного с помощью программного обеспечения ЛАКК-ОП, учитывая пол и возраст пациента. По значениям ПМ на исходной ЛДФ-грамме и РКК при проведении окклюзионной пробы определяли гемодинамический тип микроциркуляции. Выделяли следующие гемодинамические типы микроциркуляции: нормоциркуляторный (норма ПМ на исходной ЛДФ-грамме+норма РКК), гиперемический (норма ПМ на исходной ЛДФ-грамме+снижение РКК), спастический (снижение ПМ на исходной ЛДФ-грамме+повышение РКК), застойно-стазический (снижение ПМ на исходной ЛДФ-грамме+снижение РКК). В тех случаях, когда указать конкретный гемодинамический тип микроциркуляции было затруднительно, решающим являлся показатель РКК, отражающий функциональные возможности сосудов МЦ [29].

Контроль безопасности терапии проводили путем регистрации нежелательных явлений в период лечения пациентом в Дневнике самоконтроля. Нежелательные лекарственные явления оценивали с использованием метода открытого стандартного вопроса и мониторинга лабораторных и инструментальных показателей, которые могли бы свидетельствовать о развитии нежелательных лекарственных реакций во время визитов.

Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 и принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice).

Получено разрешение Регионального Независимого Этического комитета на проведение клинического исследования – протокол одобрения № 192-2013 от 11.03.2013 г.

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета прикладных программ MS Ex-

cel 2010 (Micrisoft, США). В зависимости от вида распределения показателя применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Через 12 нед наблюдения у всех больных были достигнуты целевые значения АД (табл. 2). Уровень офисного систолического АД (САД) снизился на 18,8% ($p < 0,05$), а офисного диастолического АД (ДАД) – на 13,1% ($p < 0,05$). Проводимое лечение не оказывало негативного влияния на параметры углеводного обмена: $\Delta\% = -2,7$ по концентрации HbA1c.

Через 12 нед отмечено значимое уменьшение СРПВэ на 10,8%, СРПВм – на 10,1%, а также ИАЖ – на 27,4% (табл. 3).

При анализе показателей МЦ на фоне лечения эналаприлом и индапамидом отмечены статистически значимый рост Ам/СКО на 14,3%, уменьшение ПШ – на 21,8% (табл. 4).

При оценке сосудистого компонента эндотелиальной функции лишь у 23,3% пациентов с АГ и СД 2 типа исходно зафиксирована нормальная реактивность крупных артерий (анализировали по проценту снижения СРПВм при проведении окклюзионной пробы), у 46,6% больных изучаемой группы встречался нормоциркуляторный тип микроциркуляции, отличающийся наибольшей сбалансированностью регуляции микрокровотока (табл. 2 и 3). Через 12 нед терапии при проведении окклюзионной пробы отмечена тенденция к увеличению процента снижения СРПВм на 9,94% (табл. 2), а также к перераспределению гемодинамических типов микроциркуляции: на 10% уменьшилось количество лиц с застойно-стазическим типом микроциркуляции ($p > 0,05$).

Выявлены статистически значимые корреляционные отношения между показателями, характеризующими состояние макро- и микрососудов: сильная обратная связь между СРПВэ и Аэ/СКО ($r = -0,85$), средней силы

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование больных (n=30)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	23 (76,7%)
Возраст, лет	57,0 $\pm$ 1,35
ИМТ, кг/м ²	35,4 $\pm$ 0,7
Курящие, n (%)	7 (23,3%)
Длительность АГ, лет	13,2 $\pm$ 1,4
Среднесуточная доза эналаприла, мг/сут	26,3 $\pm$ 2,2
Среднесуточная доза индапамида, мг/сут	2,5 $\pm$ 0
Длительность СД, лет	6,1 $\pm$ 1,5
Среднесуточная доза метформина, мг/сут	1212,5 $\pm$ 73,0
Среднесуточная доза гликлазида, мг/сут	81,3 $\pm$ 6,3
Среднесуточная доза аторвастатина, мг/сут	16,3 $\pm$ 0,9
ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет	

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей у включенных в исследование больных (n=30)

Параметр	Исходно	12 недель
САД офисное, мм рт. ст.	166,4 $\pm$ 4,1	135,1 $\pm$ 2,6*
ДАД офисное, мм рт. ст.	92,9 $\pm$ 1,4	80,7 $\pm$ 1,7*
ЧСС, уд./мин	70,8 $\pm$ 2,0	66,6 $\pm$ 1,9
HbA1c, %	7,83 $\pm$ 0,2	7,62 $\pm$ 0,2
* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением		

Таблица 3. Динамика состояния крупных артерий включенных в исследование больных ($M \pm m$)

Параметр	Исходно	Через 12 нед
СРПВэ, м/с	10,75±0,48	9,59±0,26*
СРПВэ >нормы, %	76,7	66,7
СРПВм, м/с	9,66±0,38	8,68±0,3*
СРПВм >нормы, %	43,3	33,3
СРПВм/СРПВэ	0,92±0,03	0,91±0,17
Снижение СРПВм (окклюзия), %	-5,38	4,56
Нормальная окклюзионная проба, %	23,3	23,3
Сниженная окклюзионная проба, %	0	0
Низкая окклюзионная проба, %	23,3	23,3
Парадоксальная окклюзионная проба, %	53,4	53,4
ИАЖ, мм рт.ст./мл	1,06±0,07	0,77±0,05*

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением
СРПВм – скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа; СРПВэ – скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа

обратные связи между СРПВэ и РКК ($r = -0,51$), между ИАЖ и Аэ/СКО ($r = -0,49$). Отмечены достоверные корреляционные взаимоотношения между процентом снижения СРПВм во время окклюзии и ПМ ($r = 0,6$), а также Kv ($r = -0,32$).

За период наблюдения пациентов нежелательные явления не зарегистрированы.

Обсуждение

Комплексная терапия с включением фиксированной комбинации эналаприла с индапамидом показала высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость у больных АГ в сочетании с СД 2 типа.

Значимое уменьшение жесткости сосудистой стенки крупных артерий через 12 нед, возможно, обусловлено дополнительным положительным влиянием индапамида на действие эналаприла за счет прямого сосудорасширяющего действия, связанного со стимуляцией синтеза простагличина в эндотелии [30].

Статистически значимый рост миогенного фактора регуляции МЦ сопряжен с увеличением амплитуды колебаний кровотока в миогенном спектре флуксуций, что свидетельствует о стимуляции активных механизмов микрокровотока и о повышении резерва микроциркуляторной продуктивности [31].

Значимое снижение ПШ на фоне комплексной терапии с включением фиксированной комбинации эналаприла с индапамидом можно объяснить значимым повышением активности миогенного фактора. Уменьшение степени выраженности шунтирующего

Таблица 4. Динамика показателей микроциркуляции ($n=30$)

Показатель	Исходно	Через 12 нед
ПМ, перф.ед.	21,94±1,15	20,88±0,94
Kv, у.е.	5,75±0,44	5,46±0,46
Ан/СКО, у.е.	0,53±0,03	0,49±0,02
Ам/СКО, у.е.	0,35±0,01	0,40±0,02*
Аэ/СКО, у.е.	0,42±0,03	0,42±0,03
ПШ, у.е.	1,65±0,142	1,29±0,079*
РКК, %	138,5±8,3	137,4±8,4
Тип микроциркуляции		
Нормоциркуляторный, %	46,6	46,6
Гиперемический, %	33,4	33,4
Спастический, %	10	20
Застойно-стазический, %	10	0

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением
ПМ – показатель микроциркуляции; Kv – интегральный коэффициент вариаций; ПШ – показатель шунтирования; РКК – резервный капиллярный кровоток

кровотока на уровне МЦ русла приводит к повышению эффективности доставки кислорода и снижению гипоксии периферических тканей.

К прогностически менее благоприятным относят гиперемический и застойно-стазический типы микроциркуляции [32]. Уменьшение процента больных с застойно-стазическим типом микроциркуляции через 12 нед может быть связано с повышением РКК и соответствующим увеличением количества пациентов с более благоприятным спастическим типом микроциркуляции.

Рост процента снижения СРПВм при проведении окклюзионной пробы позволяет предположить возможное увеличение количества пациентов с «нормальной окклюзионной пробой» среди больных с АГ и СД 2 типа при оценке более длительной терапии. Мы также высказываем гипотезу о том, что положительное влияние комбинированной АГТ фиксированной комбинацией эналаприла с индапамидом направлено в первую очередь на восстановление микроциркуляторного русла, а уже позднее приводит к изменению функции и структуры крупных сосудов.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие достоверных связей между параметрами, характеризующими жесткость крупных артерий и параметрами МЦ, что позволяет считать состояние микроциркуляции не менее важной мишенью АГТ, чем состояние макрососудов.

Заключение

Таким образом, комплексная терапия с включением фиксированной комбинации эналаприла с индапамидом в течение 12 нед показала высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость

у больных АГ в сочетании с СД 2 типа. Данное лечение не только достоверно уменьшало жесткость сосудистой стенки крупных артерий, но и статистически значимо улучшало показатели МЦ у этой категории пациентов. В связи с этим состояние микрососудов наряду с магистральными артериями может рассматриваться как новая мишень АГТ у больных АГ в сочетании с СД 2 типа.

Литература

- Smirnov V.V., Mavrichева I.S., Gavrilova A.E. Hypertension in patients with diabetes. *Lechashiy vrach* 2009; 11: 38-44. In Russian (Смирнов В.В., Мавричева И.С., Гаврилова А.Е. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом. *Лечащий врач* 2009; 11:38-44).
- Aoun S., Blacher J., Safar M.E., Mourad J.J. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. *J Hum Hypertens* 2001; 15 (10): 693-700.
- Mattace-Raso F., Hofman A., Verwoert G.C. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: «establishing normal and reference values». *Eur Heart J* 2010; 31:2338-50.
- Gomez-Marcos M.A., Recio-Rodríguez J.I., Patino-Alonso M.C., et al. Relationships between high-sensitive C-reactive protein and markers of arterial stiffness in hypertensive patients. Differences by sex. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2012; 12: 37.
- Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30:445-8.
- Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1318-27.
- Vasyuk Y.A., Galyavich A.S., Ivanova S.V., et al. Consensus of Russian experts to assess arterial stiffness in clinical practice, the Russian Society of Cardiology, 2015: draft. Available at: http://www.scario.ru/content/Guidelines/Soglasovannoe_mnenie_arterial_zhestkost.doc. Checked by 02/17/2016 In Russian (Васюк Ю.А., Галевич А.С., Иванова С.В., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике Российского общества кардиологов, 2015: проект. Доступно на: http://www.scario.ru/content/Guidelines/Soglasovannoe_mnenie_arterial_zhestkost.doc. Проверено 17.02.2016).
- Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L. et al.; American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. *J Hypertension* 2015; 66 (3):698-722.
- Belenkov Y.N., Privalova E.B., Danilovskaya S.A., et al. Vascular remodeling in hypertensive patients: diagnostics and correction. *Kardiologia* 2012; 52 (6): 62-72. In Russian (Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Даниловская Ю.А., и др. Ремоделирование сосудистого русла у больных артериальной гипертензией: возможности диагностики и коррекции. *Кардиология* 2012; 52(6): 62-72).
- Podzolkov V.I., Bulatov V.A., Son E.A., Makolkin V.I. Antihypertensive efficacy of valsartan, impact on the state of the central hemodynamics and microcirculation: from the point of view of organoprotection. *Sistemnyye gipertenzii* 2004; 1:40-3. In Russian (Подзолков В.И., Булатов В.А., Сон Е.А., Маколкин В.И. Антигипертензивная эффективность валсартана, влияние на состояние центральной гемодинамики и микроциркуляции: взгляд с позиций органопroteкции. *Системные гипертензии* 2004; 1:40-3).
- Levy B.I.. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? *Circulation* 2001; 104: 735-40.
- Struijker Boudier HAJ. Hypertension and the microcirculation. In: Kaplan N., ed. *Hypertension, microcirculation and end organ damage*. London.: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 49-55.
- Makolkin V.I., Podzolkov V.I., Pavlov V.I., Samoilenko V.V. Microcirculation in hypertension. *Kardiologia* 2003; 5: 60-7. In Russian (Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. *Кардиология* 2003; 5: 60-7).
- Yudkin J.S., Forrest R.D., Jackson C.A. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington. Diabetes Surv. Lancet* 1988; 2: 530-3.
- Baumann M., Burkhardt K., Heemann U. Microcirculatory marker for the prediction of renal end points: a prospective cohort study in patients with chronic kidney disease stage 2 to 4. *Hypertension* 2014; 64(2): 338-46.
- Wong T.Y. Improving the prediction of hypertensive target organ damage using novel markers: lessons from retinal vascular imaging research. *Hypertension* 2014; 64(2): 233-4.
- Karalliedde J., Gnuoli L. Future strategies to prevent renal microvascular disease complications in diabetes. *Future Cardiol* 2008; 4: 77-83.
- Krentz A.J., Clough G., Byrne C.D. Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 781-791
- Maric-Bilkan C., Flynn E.R., Chade A.R. Microvascular disease precedes the decline in renal function in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 302(3):F308-15.

Необходимы дальнейшие исследования с изучением большого количества пациентов и более длительным периодом наблюдения.

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

- Lindenmeyer M.T., Kretzler M., Boucherot A., et al. Interstitial vascular rarefaction and reduced VEGF-A expression in human diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1765-76.
- Nawroth P.P., Isermann B. Mechanisms of diabetic nephropathy-old buddies and newcomers part 2. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118: 667-2.
- Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V., Titarenko M.N., Pastukhova O.R. Violations of skin microcirculation in hypertensive diabetic patients according to the stage of chronic kidney disease. *Nephrologia* 2015; 19(5):57-63. In Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Титаренко М.Н., Пастухова О.Р. Нарушения микроциркуляции кожи у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2015; 19(5):57-63).
- Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Features of hypertensive patients with type 2 diabetes: a view of the cardiologist. *Pharmateka* 2013; 16: 52-7. In Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа: взгляд кардиолога. *Фарматека* 2013; 16: 52-7).
- Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Correction of endothelial dysfunction in patients with hypertension and type 2 diabetes by combined antihypertensive therapy. *Terapevticheskij Arhiv* 2014; 86 (8): 90-3. In Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Коррекция дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. *Терапевтический Архив* 2014; 86(8): 90-3).
- Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V., Ostrovsky O.V., Titarenko M.N. Endothelial dysfunction - a target for combination antihypertensive therapy in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Terapevticheskij Arhiv* 2013; 9: 57-62. In Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Островский О.В., Титаренко М.Н. Дисфункция эндотелия – мишень для комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа. *Тер Архив* 2013; 9: 57-62).
- Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Correction of endothelial dysfunction by combined antihypertensive therapy in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Kardiologia* 2015; 55(3):17-20. In Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Возможности коррекции дисфункции эндотелия на фоне комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология* 2015; 55(3):17-20).
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
- Ilyukhin O.V., Ilyukhina M.V., Kalganova E.L., et al. Pulse wave velocity in the assessment of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Serdechnaya nedostatochnost* 2005; 1: 16-8. In Russian (Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л., Иваненко В.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Сердечная недостаточность* 2005; 1: 16-8).
- Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Laser Doppler flowmetry of microcirculation*. Moscow: Meditsina; 2005. In Russian (Крупаткин А.И., Сидоров В.В. *Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови*. Москва: Медицина; 2005).
- Morozova T.E., Andrushinina T.B. The combined antihypertensive therapy of hypertension. *Consilium Medicum* 2008; 10 (12): 10-12. In Russian (Морозова Т.Е., Андрушина Т.Б. Комбинированная антигипертензивная терапия артериальной гипертензии. *Consilium Medicum* 2008; 10 (12): 10-12).
- Vasilyev A.P., Streltsova N.N. Age features of circulation. *Regionarnoe krovoobraschenie i mikrocirkuljacija* 2012; 11 (4): 23-7. In Russian (Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Возрастные особенности микрогемодикуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2012; 11 (4): 23-7).
- Vasilyev A.P., Streltsova N.N., Sekisova M.A. Functional features microcirculatory pattern in patients with arterial hypertension and their prognostic value. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2011; 10 (5): 14-9. In Russian (Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. Функциональные особенности микроциркуляторной картины у больных артериальной гипертензией и их прогностическое значение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10(5): 14-9).

Поступила: 08.02.2016

Принята в печать: 15.02.2016

КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Е.И. Леонова^{1*}, Г.Г. Шехян¹, В.С. Задюченко¹, Т.В. Адашева¹, А.Д. Деев², И.В. Федорова¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20

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

Цель. Изучение взаимосвязи между клинико-функциональными характеристиками хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с различными показателями сердечно-сосудистой системы с выявлением факторов, ассоциированных с фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. Обследовано 94 больных ХОБЛ с обструкцией 2-4 степени (GOLD 2013) вне обострения ХОБЛ. Проводилась спирометрия, суточная пульсоксиметрия, суточное мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) и артериального давления с измерением средней скорости пульсовой волны в аорте (срPWao), эхокардиография, оценивался уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ).

Результаты. У 46 больных были выявлены пароксизмы ФП, в том числе – у 22 пациентов впервые. По результатам множественного корреляционного анализа частота пароксизмов ФП коррелировала с объемом форсированного выдоха за 1 сек (FEV₁) ($R=-0,348$; $p=0,013$), минимальной сатурацией кислородом крови (мин%SpO₂) ($R=-0,356$; $p=0,011$), уровнем вч-СРБ ($R=0,442$; $p=0,001$), а также размером обоих предсердий ($p<0,001$), временем изоволюметрического расслабления (IVRT) левого желудочка (ЛЖ) ($R=0,350$; $p=0,022$), размером правого желудочка ($R=0,478$; $p<0,001$), систолическим давлением в легочной артерии (сДЛА) ($p<0,001$), срPWao ($p=0,001$). Выявлено влияние FEV₁ на индекс объема левого предсердия (ЛП) ($\chi^2=7,0$ $p=0,008$) и IVRT ЛЖ ($\chi^2=7,9$ $p=0,005$). Наблюдалась взаимосвязь мин%SpO₂ с IVRT ЛЖ и срPWao.

Заключение. Выраженная бронхообструкция, гипоксемия, системное воспаление с повышением жесткости сосудистой стенки (срPWao) и ремоделированием миокарда (увеличением размеров обоих предсердий, систолического давления в легочной артерии, базального диаметра правого желудочка и диастолической дисфункцией ЛЖ) являются факторами, ассоциированными с ФП у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая обструктивная болезнь легких, ремоделирование миокарда.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):26-30

Cardiopulmonary factors associated with atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

E.I. Leonova^{1*}, G.G. Shechyan¹, V.S. Zadionchenko¹, T.V. Adasheva¹, A.D. Deev², I.V. Fedorova¹

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

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

Aim. To study the relationships between clinical and functional features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and status of cardiovascular system with focus on identifying factors associated with the atrial fibrillation (AF) in patients with COPD.

Material and methods. Patients ($n=94$) with COPD out of exacerbation and airways obstruction of 2-4 degree (GOLD 2013) were examined. The spirometry, daily pulse oximetry, 24-hour ECG and blood pressure monitoring with vascular wall stiffness estimation, echocardiography were performed. Levels of high-sensitivity C-reactive protein (CRP) were also assessed.

Results. AF paroxysms were found in 46 patients, including newly diagnosed ones in 22 patients. According to the results of multiple correlation analysis, the frequency of AF paroxysms correlated with forced expiratory volume in 1 sec (FEV₁) ($R=-0,348$; $p=0,013$), minimum oxygen saturation of the blood (min%SpO₂) ($R=-0,356$; $p=0,011$), CRP level ($R=0,442$; $p=0,001$), the sizes of both atria ($p<0,001$), isovolumic relaxation time (IVRT) of left ventricle (LV) ($R=0,350$; $p=0,022$), the right ventricle (RV) size ($R=0,478$; $p<0,001$), systolic blood pressure level in the pulmonary artery (PASP) ($p<0,001$), vascular stiffness - pulse wave velocity in aorta (PWao) ($p=0,001$). The influence of FEV₁ on the left atrium volume index ($\chi^2=7,0$; $p=0,008$) and IVRT LV ($\chi^2=7,9$; $p=0,005$) was revealed. Correlations between min%SpO₂ and IVRT and PWao were observed.

Conclusion. Severe bronchial obstruction, hypoxemia, systemic inflammation with increase in vascular stiffness (PWao) and myocardium remodeling (increase in the sizes of both atria, PASP, RV size and diastolic dysfunction of LV) are the factors that associated with the occurrence of AF in patients with COPD.

Keywords: atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, myocardial remodeling.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):26-30

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): zei86@mail.ru

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает лидирующую позицию в структуре смертности в мире [1]. Сердечно-сосудистые заболевания являются непосредственными причинами

смерти при ХОБЛ почти в 30 % случаев [2]. Негативное влияние на сердечно-сосудистую систему таких механизмов, как системное воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, гипоксия у больных ХОБЛ приводит к развитию артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), аритмий. По некоторым данным фибрилляция предсердий (ФП) чаще встречается среди больных ХОБЛ, чем в общей популяции, и связана с тяжестью бронхообструкции и проаритмогенными эффектами ингаляционной терапии ХОБЛ [3,4]. Наличие ФП у больных ХОБЛ негативно влияет на исходы, учитывая высокий риск тромбоэмболических осложнений и ремоделирование сердца с развитием сердечной недостаточности [5,6].

Сведения об авторах:

Леонова Елена Игоревна – аспирант кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Шехян Грант Георгиевич – к.м.н., доцент той же кафедры

Задюченко Владимир Семенович – д.м.н., профессор той же кафедры

Адашева Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор той же кафедры

Деев Александр Дмитриевич – к.физ.-мат.н., руководитель лаборатории биостатистики ГНИЦ ПМ

Федорова Ирина Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

В литературе в качестве предикторов развития ФП у больных ХОБЛ чаще всего обсуждаются морфо-функциональные характеристики правых камер сердца, по мере прогрессирования поражения которых происходит ремоделирование левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ) [7-9]. Однако в последнее время происходит пересмотр представлений о механизмах миокардиального повреждения и ремоделирования при ХОБЛ с непосредственным влиянием гипоксии, системного воспаления и оксидативного стресса на миокард ЛЖ и ЛП с формированием диастолической дисфункции и, в дальнейшем, сердечной недостаточности [10-12].

Выявление новых параметров, ассоциированных с ФП у больных ХОБЛ, представляет большой теоретический и практический интерес.

Целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи между клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ с различными показателями сердечно-сосудистой системы с выявлением факторов, ассоциированных с ФП.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Протокол одобрен локальным этическим комитетом. Обязательным условием включения пациентов являлось подписанное ими информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось как одномоментное, описательное, выборочное. Набор пациентов проводился в амбулаторно-поликлиническом отделении ГКБ№1 г. Москвы. В исследование были включены 94 пациента с ХОБЛ различной степени тяжести, которые соответствовали критериям включения/невключения.

Критерии включения: наличие ХОБЛ 2-4 степени тяжести (GOLD 2013) вне обострения, не старше 75 лет на фоне стабильной базисной терапии ХОБЛ, в том числе с легочной гипертензией, компенсированным хроническим легочным сердцем.

Для исключения ятрогенных факторов риска развития пароксизмов ФП при включении в исследование проводился тщательный анализ базисной терапии ХОБЛ, которая включала приём ингаляционных длительно действующих антихолинергических препаратов и/или комбинацию длительно действующих β_2 -агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов, допускалось использование адекватных доз коротко действующих бронходилататоров «по потребности». В исследование не включались пациенты, использовавшие метилксантины.

Критерии неключения: среднетяжёлое/тяжёлое обострение ХОБЛ в предшествующие 3 мес; ишемическая болезнь сердца, перенесенный инсульт, сахарный диабет, артериальная гипертензия 3 степени, на-

рушение функции щитовидной железы, постоянная и персистирующая формы ФП, другие клинически значимые нарушения ритма и проводимости, наличие клинически значимых сопутствующих заболеваний, затрудняющих интерпретацию результатов исследования.

Всем больным при включении в исследование проводилось суточное мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), по результатам которого оценивали наличие и количество пароксизмов ФП. Все больные, включенные в исследование, имели артериальную гипертензию (АГ). В качестве антигипертензивной терапии допускалось использование блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и небольших доз тиазидных диуретиков.

Исследование вентиляционной функции легких проводилось на бодиплетизмографе волюметрического типа MasterLab. Оценивались клинические характеристики ХОБЛ с использованием шкалы одышки mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) и вопросника CAT (COPD Assessment Test) [13]; количество перенесённых среднетяжёлых и тяжёлых обострений ХОБЛ за предшествующий год. Компьютерное мониторинговое пульсоксиметрическое исследование проводилось с помощью прибора MirOxi фирмы Medical International Research (MIR). Анализировались минимальное, базовое и среднее значение сатурации за сутки (мин%SpO₂, баз%SpO₂, ср%SpO₂), индекс десатурации (1/4) – среднее количество эпизодов десатурации за час. Выполнялось суточное мониторирование артериального давления с определением жесткости сосудистой стенки (средней скорости пульсовой волны в аорте (срPWao; BPLab МнСДП-2 «Петр Телегин», Россия). Морфофункциональные параметры правых и левых камер сердца регистрировали по стандартной методике на эхокардиографе Vivid 7 Expert фирмы «GE Medical Systems». Оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции проводилась с помощью определения высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и уровня молекулы клеточной адгезии сосудистого типа - 1 (VCAM-1).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 20.0). Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей. Проводился множественный корреляционный анализ с исключением пола, возраста и артериального давления (АД) с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). Проводилась логистическая регрессия с построением модели параметров, влияющих на наличие пароксизмов ФП. Статистически значимым считали результат при $p \leq 0,05$.

Результаты

Из 94 пациентов с ХОБЛ у 46 пациентов были выявлены пароксизмы ФП. Только у 24 пациентов были

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы (n=94)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	83 (88,3)
Возраст, лет	65,0 [61,0;70,0]
Длительность ХОБЛ, лет	11,0 [6,0;13,0]
Индекс курения, пачка/лет	40 [35;50]
Длительность АГ, лет	7 [6;11]
Индекс массы тела, кг/м ²	24,5 [23,0;26,5]
FEV ₁ , %	55,5 [49,8; 66,0]
Индекс Тиффно (FEV ₁ /FVC, %)	55,0 [46,0; 63,0]
Обострения ХОБЛ/год	2 [1;3]
Шкала одышки CAT, баллы	17 [10;15]
Вопросник mMRC, баллы	1,5 [2;3]
Среднее САД мм. рт. ст.	135 [129;140]
Среднее ДАД мм. рт. ст.	80 [74;85]
ХМ-ЭКГ	
Минимальная ЧСС, мин ⁻¹	52 [46; 59]
Максимальная ЧСС, мин ⁻¹	122,0 [110,0;133,0]
Желудочковые экстрасистолы, н/сут	49 [4; 274]
Наджелудочковые экстрасистолы, н/сут	120 [4;332]
Количество пароксизмов ФП/сут	2 [1;4]
Данные представлены в виде медианы и первого и третьего квартилей Me [k25%; k75%], если не указано иное. Расчет Me [k25%; k75%] по количеству пароксизмов ФП проводился применительно к больным с ее наличием	
FEV ₁ – пиковая объемная скорость выдоха за 1 сек	

анамнестические указания на пароксизмы ФП, однако они не получали антиаритмическую и антитромботическую терапию. У остальных 22 пациентов данный вид аритмии был выявлен впервые. Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы, а также показатели эхокардиографии (ЭХО-КГ), суточной пульсоксиметрии, системного воспаления, сосудистой жесткости и эндотелиальной дисфункции представлены в табл. 1 и 2.

По результатам множественного корреляционного анализа с поправкой на пол, возраст и уровень АД с количеством пароксизмов ФП за сутки статистически значимо коррелировали такие параметры, как объем форсированного выдоха за 1 сек (FEV₁), мин%SpO₂, уровень вч-СРБ, а также срPWao. Также статистически значимо коррелировали с количеством пароксизмов ФП за сутки параметры ЭХО-КГ (табл. 3): индекс объема левого предсердия (ЛП), время извольметрического расслабления левого желудочка (IVRT), систолическое давление в легочной артерии (сДЛА), базальный диаметр правого желудочка (БДПЖ), площадь правого предсердия (ПП).

При этом, мин%SpO₂ оказалась взаимосвязанной с вч-СРБ, БДПЖ, срPWao и IVRT (табл. 4). Кроме того, отмечалась взаимосвязь FEV₁ с ПП, БДПЖ, сДЛА, ЛП, IVRT, срPWao, вч-СРБ (табл. 4).

Показатель срPWao статистически значимо коррелировал с ЛП, БДПЖ, а также вч-СРБ, что указывает на влияние системного воспаления при ХОБЛ на изменение жесткости сосудистой стенки и развитие ФП (табл. 4).

В результате логистической регрессии была построена модель с наибольшим % согласия (90,4%), которая включила параметры, влияющие на развитие пароксизмов ФП: срPWao, FEV₁ %, сДЛА, мин%SpO₂. При этом наибольший вклад (по уровню χ^2 Вальда и статистической значимости) вносят срPWao и FEV₁ %. Размеры предсердий, БДПЖ, IVRT, вч-СРБ – параметры, исключенные из модели (зависимые переменные). При включении в модель возраста и АД выявлено влияние возраста на индекс объема ЛП, которое менее значимо по сравнению с влиянием сДЛА, FEV₁ %, срPWao, мин%SpO₂ (согласно уровню χ^2 Вальда и статистической значимости). Выявлено влияние FEV₁ %, мин%SpO₂ и сДЛА на ЛП и IVRT. Также отмечается статистически значимое влияние FEV₁ % на уровень вч-СРБ (табл. 5). При проведении логистической регрессии для определения влияния показателей на срPWao данный

Таблица 2. Параметры суточной пульсоксиметрии, гемодинамики, системного воспаления, сосудистой жесткости и эндотелиальной дисфункции в исследуемой группе ХОБЛ и ФП (n=46)

Параметр	Значение	Параметр	Значение
мин%SpO ₂ , %	79,0 [75,0; 83,0]	IVRT, мс	99 [87;111]
баз%SpO ₂ , %	94,2 [91,0;95,4]	Площадь ПП, см ²	45 [35,7;56,2]
ср%SpO ₂ , %	93,0 [90,5;94,0]	БДПЖ, см	2,8 [2,6;3,1]
ЛП, мл/м ²	31,0 [26,0;38,0]	сДЛА, мм рт.ст	26,0 [22,0; 32,0]
VE ЛЖ, см/с	0,56 [0,44;0,70]	вч-СРБ, нг/мл	4,4 [2,8;9,7]
VA ЛЖ, см/с	0,70 [0,56;0,80]	срPWao, м/с	12,5 [11,3;13,2]
DTe, мс	246 [223;282]	VCAM-1, нг/мл	903 [439;1500]
Данные представлены в виде медианы и первого и третьего квартилей Me [k25%;k75%]			
DTe – время замедления раннего диастолического наполнения; VE – пиковая скорость раннего наполнения ЛЖ; VA – пиковая скорость позднего наполнения ЛЖ; ПП – правое предсердие; БДПЖ – Базальный диаметр правого желудочка; сДЛА – систолическое давление в легочной артерии; IVRT – время извольметрического расслабления левого желудочка; %SpO ₂ –сатурация O ₂ за сутки; срPWao – средняя скорость пульсовой волны в аорте			

Таблица 3. Корреляционный анализ параметров с количеством пароксизмов ФП

Показатель	Коэффициент корреляции, R	P (корреляции)
Объем ЛП, мл/м ²	0,518	0,000
Площадь ПП, см ²	0,520	0,000
БДПЖ, см	0,478	0,000
сДЛА, мм рт.ст	0,530	0,000
IVRT, мс	0,350	0,022
мин%SpO ₂	-0,356	0,011
вч-СРБ, нг/мл	0,442	0,001
срPWao, м/с	0,446	0,001
FEV ₁ , %	-0,348	0,013
Для определения взаимосвязи признаков использовался анализ частных корреляций с исключением возраста, пола и АД, с коэффициентом ранговой корреляции Спирмена		
ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; БДПЖ – базальный диаметр правого желудочка; сДЛА – систолическое давление в легочной артерии; IVRT – время извольметрического расслабления левого желудочка; мин%SpO ₂ – минимальная сатурация O ₂ за сут; срPWao – средняя скорость пульсовой волны в аорте; FEV ₁ – пиковая объемная скорость выдоха за 1 сек		

параметр оказался зависимым от FEV₁% (χ^2 Вальда=4,933; $p=0,026$), мин%SpO₂ (χ^2 Вальда=5,397; $p=0,02$), вчСРБ (χ^2 Вальда=5,247; $p=0,022$), % согласия модели = 81,2.

Обсуждение

Исследование было одномоментным, и выборка была относительно небольшой, что является ограничением для определения прогностической роли признаков, ассоциированных с ХОБЛ.

В нашем исследовании у 47,8% пациентов с ФП данная аритмия была «случайной» находкой. При этом, даже при наличии анамнестических указаний на ФП (52,2%), пациенты не получали антиаритмическую и антитромботическую терапию. По литературным данным максимальный риск кардиоэмболического инсульта и общей смертности наблюдается в течение первого года с момента диагностики ФП, то есть в период, когда терапевтические стратегии еще не отработаны [14]. Показатель CHA₂DS₂VASc у больных с ФП составил 2 [1;3], что свидетельствует о высоком риске кардиоэмболических осложнений и необходимости назначения антитромботической терапии. Тем большее значение приобретает ранняя диагностика ФП с разработкой оптимальной терапевтической стратегии.

В настоящее время не вызывает сомнения наличие патогенетических механизмов влияния ХОБЛ на сердечно-сосудистую систему (сосудистое повреждение, акселерация процессов атерогенеза, миокардиальное повреждение и т.д.), что приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС, ХСН) и повышению риска сердечно-сосудистых событий в этой

Таблица 4. Корреляционные связи параметров, взаимосвязанных с частотой пароксизмов ФП

Показатель	Коэффициент корреляции, R	P (корреляции)
Взаимосвязь с мин%SpO₂		
вч-СРБ, нг/мл	-0,279	0,048
FEV ₁ , %	0,276	0,050
БЖПЖ, см	-0,346	0,014
срPWao, м/с	-0,290	0,041
IVRT, мс	-0,332	0,001
Взаимосвязь с FEV₁, %		
вч-СРБ, нг/мл	-0,332	0,017
срPWao, м/с	-0,327	0,020
сДЛА, мм рт.ст.	-0,284	0,044
Объем ЛП, мл/м ²	-0,329	0,018
Площадь ПП, см ²	-0,355	0,011
БДПЖ, см	-0,292	0,044
IVRT, мс	-0,317	0,023
Взаимосвязь с срPWao, м/с		
Объем ЛП, мл/м ²	0,326	0,021
БДПЖ, см	0,345	0,014
вч-СРБ, нг/мл	0,340	0,016
Для определения взаимосвязи признаков использовался анализ частных корреляций с исключением возраста, пола и АД, с коэффициентом ранговой корреляции Спирмена.		
ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; БДПЖ – базальный диаметр правого желудочка; сДЛА – систолическое давление в легочной артерии; IVRT – время извольметрического расслабления левого желудочка; мин%SpO ₂ – минимальная сатурация O ₂ за сутки; срPWao – средняя скорость пульсовой волны в аорте; FEV ₁ – пиковая объемная скорость выдоха за 1 сек		

группе пациентов. При обсуждении механизмов влияния ХОБЛ на возникновение аритмий в литературе, как правило, описываются характеристики правых камер сердца, аритмогенные эффекты терапии [3,4,7-9]. В нашем исследовании выявлены ранее описанные в литературе взаимосвязи морфо-функциональных параметров правых камер сердца с характеристиками течения ХОБЛ. Отдельного внимания заслуживает анализ параметров левых камер сердца и жесткости сосудистой стенки. В предыдущих исследованиях показаны прямые механизмы влияния ХОБЛ на миокардиальное повреждение при отсутствии ИБС, сахарного диабета и других факторов – развитие гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка, миокардиальной ишемии на фоне хронической гипоксии, нарушающей транспорт внутриклеточного кальция в миоцитах и процессы расслабления миокарда [15,16]. В нашем исследовании установлена взаимосвязь таких характеристик ХОБЛ, как FEV₁ %, мин%SpO₂ с параметрами диастолической функции ЛЖ, индексом объема ЛП, которые в свою очередь коррелировали с ФП. По литературным данным показано влияние ХОБЛ на состояние сосудистой стенки, в частности, на показатели

Таблица 5. Параметры модели логистической регрессии

Зависимые	Категориальные												
	PWao, м/с		FEV ₁ , %		срСАД, мм рт.ст.		Возраст, лет		сДЛА, мм рт.ст.		мин%SpO ₂ , %		% согласия модели
	χ ² Вальда	p	χ ² Вальда	p	χ ² Вальда	p	χ ² Вальда	p	χ ² Вальда	p	χ ² Вальда	p	
Пароксизмы	10,9	0,001	6,4	0,011	-	-	-	-	6,2	0,013	4,1	0,041	90,4
вч-СРБ, нг/мл	-	-	10,2	0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	69,1
Объем ЛП, мл/м ²	5,8	0,016	7,0	0,008	-	-	4,2	0,046	14,5	0,000	5,7	0,018	91,0
Площадь ПП, см ²	-	-	4,7	0,031	-	-	-	-	-	-	6,4	0,011	90,4
БДПЖ, см	4,6	0,032	5,5	0,019	-	-	-	-	8,1	0,005	-	-	81,3
IVRT, мс	-	-	6,1	0,006	-	-	-	-	4,0	0,044	7,9	0,005	79,3
Данные представлены в виде χ ² Вальда, р – статистическая значимость. Зависимые переменные сводились к дихотомическому типу по наличию ФП													
ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; БДПЖ – базальный диаметр правого желудочка; сДЛА – систолическое давление в легочной артерии; IVRT – время из- волюметрического расслабления левого желудочка													

жесткости [15]. В нашем исследовании также выявлено влияние характеристик ХОБЛ (FEV₁ %, мин%SpO₂, вч-СРБ) на показатели жесткости сосудистой стенки, обнаружены взаимосвязи срPWao с диастолической функцией ЛЖ и ФП, и влияние жесткости сосудистой стенки на индекс объема ЛП. Непосредственными, патогенетическими механизмами миокардиального и сосудистого повреждения при ХОБЛ являются воспалительные, оксидативные и гипоксические стимулы. Таким образом, представленная работа подтвердила патогенетические механизмы, способствующие возникновению ФП у больных ХОБЛ, и также установила влияние гипоксии на морфо-функциональные параметры левых камер сердца, влияние FEV₁ % на вч-СРБ, а значит – и влияние гипоксемии и системного воспаления на ремоделирование правых и левых отделов миокарда, сосудистую жесткость.

Литература

- Losano R., Naghavi M., Foreman K. On behalf of the research team global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases Study. *Lancet* 2012;380:2095-118.
- Sin D., Anthonisen N., Soriano J., Agusti F. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Resp J* 2006;28:1245-57.
- Shugushev H. H., Gurieva M. V., Vasilenko V. M. Supraventricular arrhythmia and high resolution ECG in patients with chronic obstructive pulmonary disease on the background of broncholytic therapy. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2010; 6 (86):40-4. In Russian (Шугушев Х. Х., Гуриева М. В., Василенко В. М. Наджелудочковые аритмии и ЭКГ высокого разрешения у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне бронхолитической терапии. *Российский Кардиологический Журнал* 2010; 6 (86):40-4).
- Shibata Y, Watanabe T, Osaka D, et al. Impairment of Pulmonary Function is an Independent Risk Factor for Atrial Fibrillation: The Takahata Study. *Int J Med Sci* 2011;8(7): 514-22.
- Tamagawa E., van Eeden S. F. Impaired lung function and risk for stroke: role of the systemic inflammation response? *Chest* 2006; 130(6): 1631-3.
- Feary J. R., Rodrigues L. C., Smith C. J., et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010; 11: 956-62.
- Kang H, Bae BS, Kim JH. et al. The relationship between chronic atrial fibrillation and reduced pulmonary function in cases of preserved left ventricular systolic function. *Korean Circ J* 2009;39: 372-7.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339: 659-66.

Заключение

Выраженная бронхообструкция, гипоксемия, системное воспаление и эндотелиальная дисфункция с признаками повышения жесткости сосудистой стенки, ремоделированием сердца (увеличением размеров предсердий, сДЛА, БДПЖ и диастолической дисфункцией ЛЖ) свидетельствуют о возможном наличии ФП и диктуют необходимость включения в диагностический алгоритм ХМ-ЭКГ для своевременной диагностики данной аритмии, что позволит максимально рано разработать терапевтические вмешательства с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза у пациентов этой группы.

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

- Melnichenko O.V., Nekrasov A.A., Kuznetsov A.N. Factors Associated with the Development of Atrial Fibrillation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *IJBМ* 2011; 1(2): 71-3.
- Maclay J.D., Mc Alister D.A., William M.N. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007;12 (5): 634-41.
- Huang Y.S., Feng YC, Zhang J. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients. *Clin Interv Aging* 2014;10:81-7.
- Caram L.M., Ferrari R, Naves CR. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;6: 772-6.
- Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2016). Available at: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/Watermarked-Global%20Strategy%202016\(1\).pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/Watermarked-Global%20Strategy%202016(1).pdf). Checked by 09.02.2016.
- Andersson T., Magnuson A, Bryngelsson IL. et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013;34(14):1061-7.
- Geltser B. I., Brodskaya T. A., Nevzorova V. A. Evaluation of arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Puimonoilogiia* 2008; 1: 45-50. In Russian (Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2008; 1: 45-50).
- Funk GC, Lang I, Schenk P. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients With COPD in the Presence and Absence of Elevated Pulmonary Arterial Pressure. *Chest* 2008; 133 (6): 1354-9.

Поступила: 09.06.2015

Принята в печать: 05.02.2016

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У БОЛЬНЫХ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ: МЕТА-АНАЛИЗ

В.И. Петров, О.В. Шаталова*, В.С. Горбатенко, О.Н. Смусева, А.С. Маслаков

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

Цель. Анализ эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) в сравнении со стандартной терапией венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО).

Материал и методы. Выполнен мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в соответствии с положениями инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и мета-анализа (PRISMA)».

Результаты. Для выполнения мета-анализа включено 5 РКИ. Эффективность НОАК по сравнению с традиционной терапией ВТЭО сопоставима: (отношение рисков [OR]=0,93; 95% доверительный интервал [95% ДИ] 0,77-1,12; $p=0,44$). Частота развития повторного тромбоза (OR=0,82; 95% ДИ 0,63-1,08; $p=0,16$) и тромбоза глубоких вен ± фатальная или нефатальная тромбозомболия легочной артерии (OR=1,06; 95% ДИ 0,81-1,40; $p=0,66$) также сопоставима в группах сравнения. Мета-анализ безопасности НОАК свидетельствует о значимом снижении риска развития массивного кровотечения в сравнении со стандартной терапией (OR=0,54; 95% ДИ 0,42-0,69; $p<0,00001$). Частота развития всех кровотечений на фоне приема НОАК значимо меньше (OR=0,70; 95% ДИ 0,51-0,95; $p=0,02$). Летальность от всех причин сопоставима (OR=0,93; 95% ДИ 0,76-1,13; $p=0,46$).

Заключение. НОАК по сравнению со стандартной терапией не уступают по эффективности, при этом являются более безопасными лекарственными препаратами в лечении ВТЭО.

Ключевые слова: рандомизированные контролируемые исследования, мета-анализ, новые пероральные антикоагулянты, венозные тромбозомболические осложнения.
Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):31-39

Efficacy and safety of the new oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolic complications: meta-analysis

V.I. Petrov, O.V. Shatalova*, V.S. Gorbatenko, O.N. Smuseva, A.S. Maslakov

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

Aim. Analysis of the efficacy and safety of the new oral anticoagulants (NOACs) in the management of venous thromboembolism (VTE).

Material and methods. This meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) was made in accordance with the instructions "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA)".

Results. The meta-analysis included 5 RCTs. NOACs were as effective as vitamin K antagonists (VKAs) in preventing recurrent symptomatic VTE (RR=0.93; 95% CI 0.77-1.12; $p=0.44$). The incidence of recurrent thrombosis (RR=0.82; 95% CI 0.63-1.08; $p=0.16$) and deep vein thrombosis ± fatal or nonfatal pulmonary embolism (RR=1.06; 95% CI 0.81-1.40; $p=0.66$) was comparable in the groups of comparison. Meta-analysis of the safety of the NOACs suggested significant reduction of risk of major bleeding as compared with standard therapy (RR=0.54; 95% CI 0.42-0.69; $p<0.00001$). The incidence of all types of bleeding was significantly lower with NOACs (RR=0.70; 95% CI 0.51-0.95; $p=0.02$). All-cause mortality rate was comparable between the groups (RR=0.93; 95% CI 0.76-1.13; $p=0.46$).

Conclusions. NOACs are as effective as the standard therapy, at that they are much safer in VTE treatment.

Key words: randomized clinical trials, meta-analysis, new oral anticoagulants, venous thromboembolism.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):31-39

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

Венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен и тромбозомболию легочных артерий (ТЭЛА) являются одной из важнейших проблем здравоохранения и медицины в целом из-за высокой распространенности и весомого вклада в заболеваемость и смертность населения. Ежегодно в общей популяции регистрируют 50-70 случаев ВТЭО на 100000 населения, притом в пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается и может достигать 200-500 случа-

ев. Эпизоды ТЭЛА возникают с частотой 35-40 на 100000 населения в год [1]. Исследования, проведенные в США и Европе, показали, что ежегодно ВТЭО поражают более чем 600000 человек в США [2] и более 1 млн. европейцев [3]. В Российской Федерации когорта «венозных» пациентов увеличивается на 90-100 тыс пациентов в год [1]. Кроме того, ВТЭО стоят на третьем месте в структуре смертности после инфаркта и инсульта [4], ежегодно являясь причиной смерти приблизительно 300000 и 450000 жителей США и Европы, соответственно [2,3].

Пациенты, перенесшие клинически значимый ТГВ, имеют высокий риск рецидива ВТЭО (включая фатальную и нефатальную ТЭЛА), который сохраняется на протяжении длительного времени. Частота возникновения рецидивирующих ВТЭО увеличивается с 17,5% в течение первых двух лет после перенесенного ТГВ до 24,6% через пять и до 30,3% через восемь лет [5]. Антикоагулянтная терапия является основой лечения ТГВ,

Сведения об авторах:

Петров Владимир Иванович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии и клинической аллергологии факультета усовершенствования врачей ВолГМУ
Шаталова Ольга Викторовна – к.м.н., ассистент той же кафедры
Горбатенко Владислав Сергеевич – аспирант той же кафедры
Смусева Ольга Николаевна – д.м.н., доцент той же кафедры
Маслаков Александр Сергеевич – аспирант той же кафедры

которая показана всем пациентам при отсутствии противопоказаний [1,6]. Основная цель продолжительного приема АВК в течение 3-6 мес и более – это профилактика возможных рецидивов ВТЭО [7]. Несмотря на наличие рекомендаций по лечению и профилактике ВТЭО, терапия ВТЭО является недостаточно оптимальной и имеет ряд недостатков, доказательством чего является тот факт, что после прекращения лечения частота рецидивов остается высокой [5]. Из непрямых антикоагулянтов в настоящее время наиболее широко используется варфарин. Этот препарат с успехом применяется уже почти 60 лет, и его эффективность в предотвращении тромбоэмболических событий подтверждена рядом клинических исследований [7]. Однако использование варфарина вызывает определенные трудности в клинической практике вследствие его медленного начала действия, непредсказуемой фармакокинетики и фармакодинамики, узкого терапевтического коридора, значительной вариабельности индивидуального ответа и множественного взаимодействия с лекарственными средствами и продуктами питания [8].

Наличие трудностей в стандартной антикоагулянтной терапии привело к созданию новых пероральных антикоагулянтов, которые оказывают избирательное блокирующее действие на ключевые ферменты коагуляционного каскада – фактор IIa (тромбин) или фактор Ха. Эти препараты отличаются от антагонистов витамина К (АВК) улучшенной фармакокинетикой и фармакодинамикой, минимальным межлекарственным взаимодействием и отсутствием необходимости регулярного лабораторного контроля. В настоящее время опубликованы результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) в лечении ВТЭО, которые легли в основу данного анализа.

Цель исследования: провести анализ эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов в сравнении со стандартной терапией ВТЭО.

Материал и методы

Методология проведения данного этапа исследования выполнена в соответствии с положениями инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и мета-анализа (PRISMA)» [9].

Источник данных и поиск

В поисковых системах PubMed, Embase, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) был проведен поиск по ключевым словам: рандомизированное контролируемое исследование, клиническое испытание, ривароксабан, дабигатран, апиксабан, ВТЭО, новые пероральные антикоагулянты, новые оральные антикоагулянты, randomized controlled trials (RCTs), Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, Deep Vein

Thrombosis, new oral anticoagulants (NOAs). Ограничения по дате и языку публикаций отсутствовали. Списки литературы проверялись вручную, а электронные архивы клинических исследований [ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrial.gov> [accessed April 2015]. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. <http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx> [accessed April 2015].] использовались для поиска дополнительных исследований по данной теме.

Отбор исследований

Исследования, включенные в мета-анализ, должны были удовлетворять следующим критериям: РКИ с оценкой эффективности и безопасности НОАК у больных ВТЭО в сравнении с традиционной терапией. Найденные исследования анализировались по следующим критериям: дизайн, число и характеристики включенных пациентов, вероятность систематических ошибок.

Основные критерии оценки

Главной конечной точкой эффективности являлась комбинация «ТГВ ± фатальная или нефатальная ТЭЛА».

В качестве основной конечной точки безопасности служило число массивных кровотечений. Для всех отобранных исследований определение массивных кровотечений было универсальным и соответствовало критериям, предложенным Международным обществом по тромбозу и гемостазу.

Риск системной ошибки

Риск системной ошибки и качество методологии включенных в анализ исследований оценивались с помощью разработанного организацией «Кокрановское Сотрудничество» инструмента оценки риска системной ошибки на основе принципов Кокрановского руководства по систематическим обзорам медицинских вмешательств [The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. <http://www.cochrane-handbook.org> [accessed April 2015]]. Общий риск системной ошибки определялся по следующим критериям: генерация случайной последовательности, сокрытие распределения, маскировка данных об используемых материалах для пациента и медицинского персонала, маскировка оценки исхода и неполные данные об исходе. Исследования, в которых риск по всем пяти критериям оставался низким, были классифицированы как исследования с низким риском системной ошибки. Исследования, в которых риск по какому-либо критерию был неясным или высоким, классифицировались как исследования с неясным или высоким риском системной ошибки.

Для синтеза количественных данных использовалось программное обеспечение RevMan (Review Manager

/Cochrane Collaboration/). Проверка статистической неоднородности исследований осуществлялась с помощью Q-теста на основе χ^2 . $p > 0,100$ в Q-тесте указывало на отсутствие существенной неоднородности исследований [10]. Если существенной неоднородности не обнаруживалось, то обобщенные отношения рисков (ОР) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ) рассчитывались с помощью модели постоянных эффектов (метод Мантеля-Хэнзеля) [11]. В противном случае для вычисления обобщенных ОР использовалась модель случайных эффектов (метод Дер Симониана и Ларда) [12]. Степень неоднородности измерялась при помощи статистического [13] индекса I^2 . Значение I^2 меньше 25% соответствовало низкому уровню неоднородности, I^2 в диапазоне от 25 до 50% считалось показателем умеренной неоднородности, а I^2 больше 50% отражало высокую неоднородность. Достоверность обобщенных ОР определялась в соответствии с Z-тестом; при этом значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты и обсуждение

Для проведения мета-анализа выполнен поиск по ключевым словам. Найдено 1746 систематических обзоров, посвященных новым пероральным антикоагулянтам. 1537 работ были удалены после прочтения названия и резюме. Более тщательной оценке подвергнуто 209 обзоров, из них только 15 работ посвящены новым пероральным антикоагулянтам в лечении ВТЭО (рис. 1).

В соответствии с критериями включения для выполнения мета-анализа включено 5 РКИ, в которых оценивали эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов для профилактики и лечения ВТЭО:

1. EINSTEIN-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis);
2. EINSTEIN-PE (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism);
3. RE-COVER (Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism);
4. RE-COVER II (Dabigatran Etexilate versus Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symptomatic Venous Thromboembolism);
5. AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy).

EINSTEIN-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis) – многоцентровое рандомизированное открытое исследование со слепой оценкой, управляемое по событиям, предпринимаемое с целью доказательства, что монотерапия ривароксабаном не уступает стандартной терапии у пациентов острым ТГВ. В исследование включено 3449 (1731/1718) пациентов с острым симптомным проксимальным ТГВ, без сопутствующей симптомной ТЭЛА, подписавшие информированное согласие; продолжительность наблюдения 3, 6 и 12 мес [14].

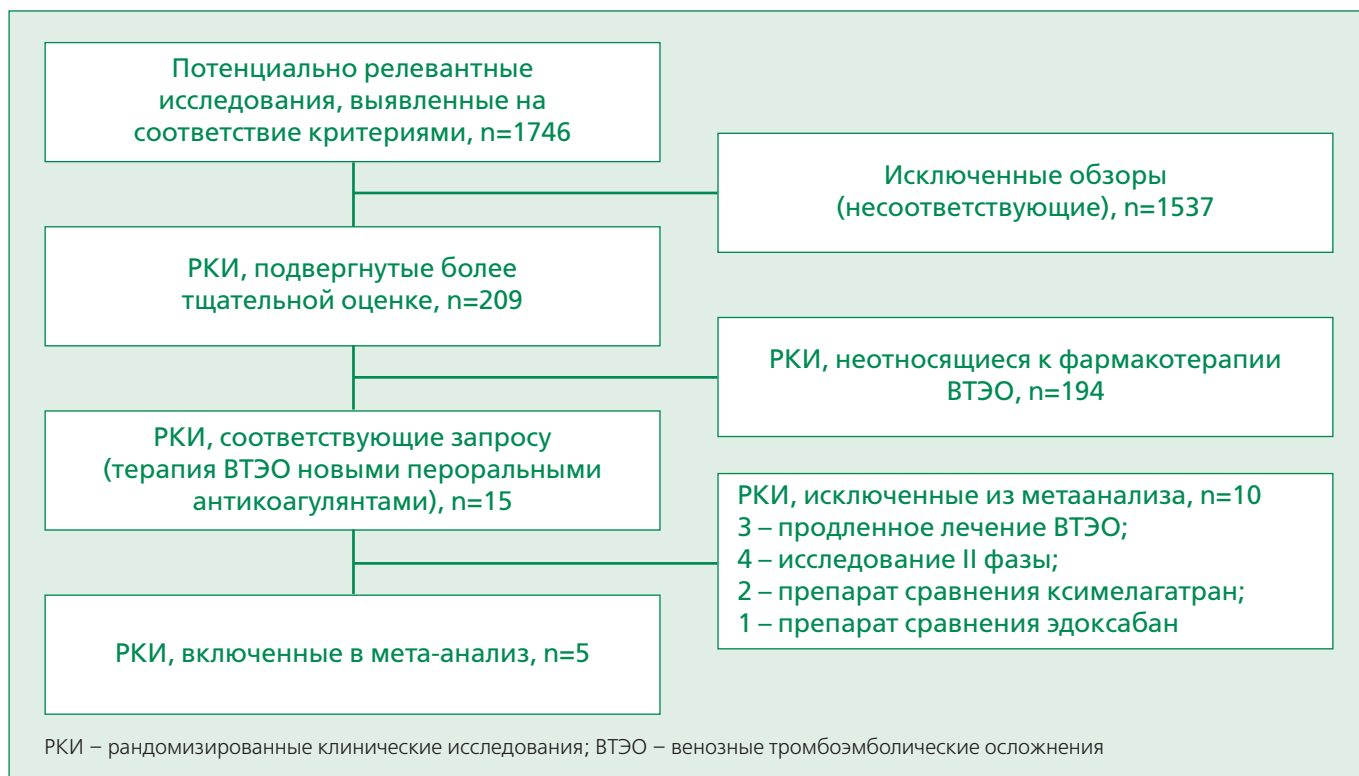


Рисунок 1. Блок-схема PRISMA для данного исследования

EINSTEIN-PE (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism) – многоцентровое рандомизированное открытое исследование со слепой оценкой, управляемое по событиям, предпринимаемое с целью доказательства того, что монотерапия ривароксабаном не уступает стандартной терапии у пациентов с острой ТЭЛА, как имевших ТГВ с клиническими проявлениями, так и без него. В исследование включено 4833 (2420/2413); продолжительность наблюдения 3, 6 и 12 мес [15].

RE-COVER (Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism) – самое первое международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое с двойной имитацией исследование, не уступающее контролю, которое было проведено с целью изучения эффективности и безопасности дабигатрана в лечении ВТЭО. В исследование было включено 2539 (1274/1265) пациента; продолжительность наблюдения 6 мес [16].

RE-COVER II (Dabigatran Etxilate versus Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symptomatic Venous Throm-

boembolism) – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое с двойной имитацией исследование. В исследование было включено 2568 (1279/1289) пациентов с ВТЭО; продолжительность наблюдения 6 мес [17].

AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy) – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с параллельными группами с целью изучения эффективности и безопасности апиксабана в лечении ВТЭО. В исследование включено 5395 (2691/2704) пациентов с ВТЭО продолжительность наблюдения 6 мес [18]. Включенные в мета-анализ РКИ представлены в табл. 1.

Методологическое качество (табл. 2) РКИ может значительно смещать оценки показателей эффективности и безопасности, а также существенно влиять на достоверность полученных результатов.

Выполнение мета-анализа сопряжено с анализом риска возникновения систематической ошибки. Анализ подверглись следующие компоненты дизайна вклю-

Таблица 1. Рандимизированные клинические исследования, включенные в мета-анализ

Исследование	EINSTEIN-DVT (n=3449)	EINSTEIN-PE (n=4833)	RE-COVER (n=2539)	RE-COVER II (n=2568)	AMPLIFY (n=5395)
Дизайн	открытое	открытое	двойное слепое	двойное слепое	двойное слепое
Препарат	ривароксабан	ривароксабан	дабигатран	дабигатран	апиксабан
Доза изучаемого препарата	15 мг 2 р/сут 21 день, затем 20 мг/сут 1 р/сут	15 мг 2 р/сут 21 день, затем 20 мг/сут 1 р/сут	150 мг 2 р/сут 6 мес после парентеральных антикоагулянтов ≥5 сут	150 мг 2 р/сут 6 мес после парентеральных антикоагулянтов ≥11 сут	10 мг 2 р/сут, далее 5 мг 2 р/сут
Терапия сравнения	Эноксапарин/ варфарин	Эноксапарин/ варфарин	Варфарин после парентеральных антикоагулянтов ≥5 суток	Варфарин после парентеральных антикоагулянтов ≥11 суток	Эноксапарин/ варфарин
Критерии включения	ТГВ	ТЭЛА±ТГВ	ВТЭО	ВТЭО	ВТЭО
Длительность исследования	3,6,12 мес	3,6,12 мес	6 мес	6 мес	6 мес

ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ВТЭО – венозные тромбозы и тромбоэмболии

Таблица 2. Оценка методологического качества, включенных исследований

Исследования	EINSTEIN- DVT	EINSTEIN-PE	RE-COVER	RE-COVER II	AMPLIFY
Рандомизация	да	да	да	да	да
Скрытие процесса рандомизации	да	да	да	да	да
Ослепление	нет	нет	да	да	да
Использование «анализа по намерению лечить»	да	да	да	да	да
Сопоставимость исходных характеристик	да	да	да	да	да
Риск систематической ошибки	высокий	высокий	низкий	низкий	низкий

ченных РКИ: 1) методы рандомизации; 2) сокрытие результатов рандомизации; 3) «ослепление» пациентов, медперсонала, исследователей, оценивающих исходы; 4) восполнение недостающих данных; 5) представление результатов; 6) сопоставимость исходных характеристик в исследуемой и контрольной группах. Во всех включенных исследованиях подробно описана процедура рандомизации. В исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE ослепление пациентов и врачей не предполагалось. Подобная методологическая особенность в исследованиях повышает вероятность систематической ошибки дизайна. При изучении всех пре-

паратов использовался анализ «по намерению лечить», а также адекватные методы восполнения недостающих данных, поэтому родственные систематическая ошибка выбывания и ошибка из-за неполноты данных об исходе в них маловероятны. Анализ исходных характеристик показал, что во всех исследованиях они являются сопоставимыми в исследуемой и контрольной группах. При оценке домена «представления результатов» во всех РКИ опубликованы данные по эффективности и безопасности применения НОАК при ВТЭО.

Таким образом, низкий риск возникновения систематической ошибки имеется в РКИ RE-COVER и RE-COV-

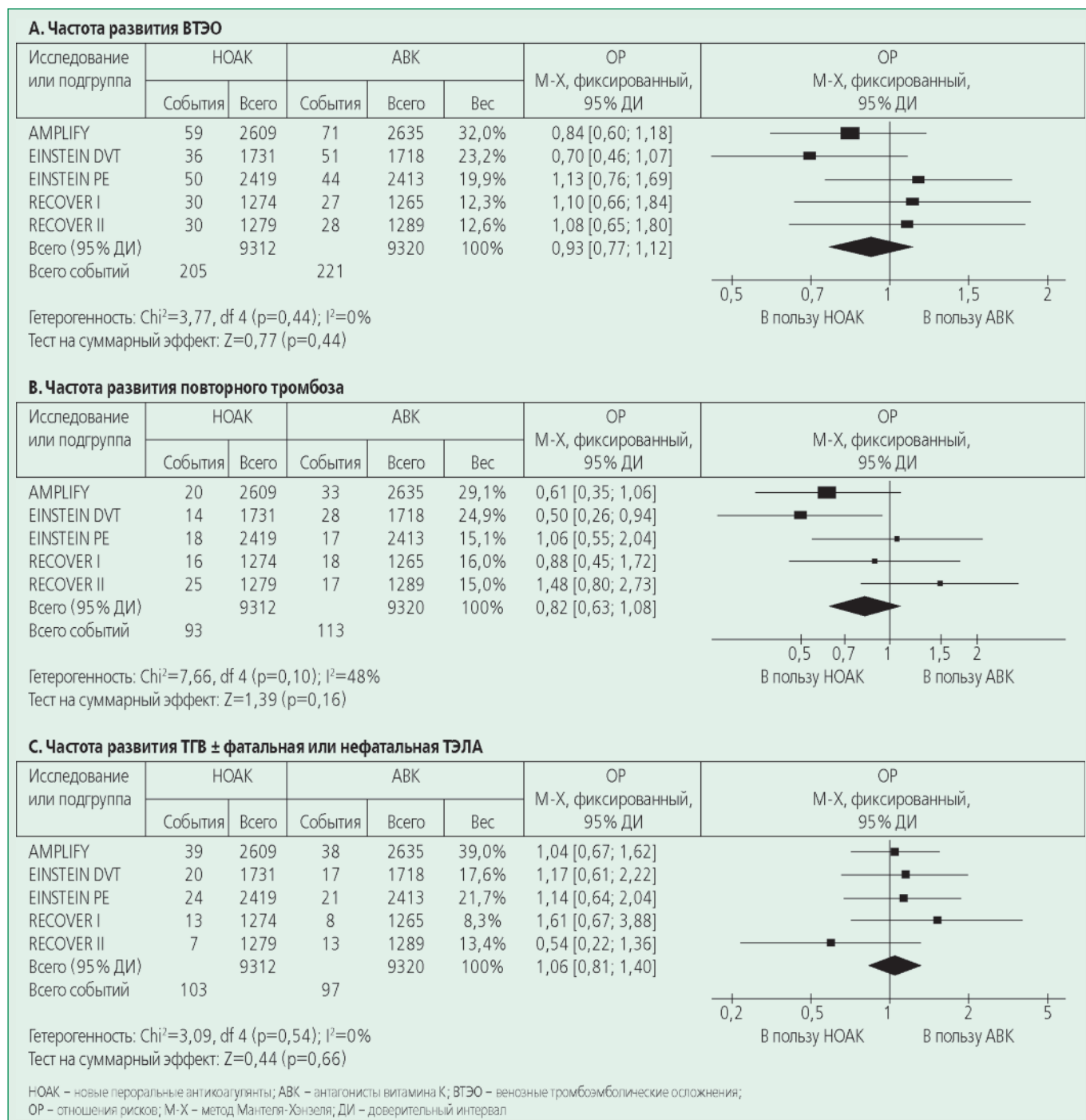


Рисунок 2. Эффективность НОАК в лечении ВТЭО

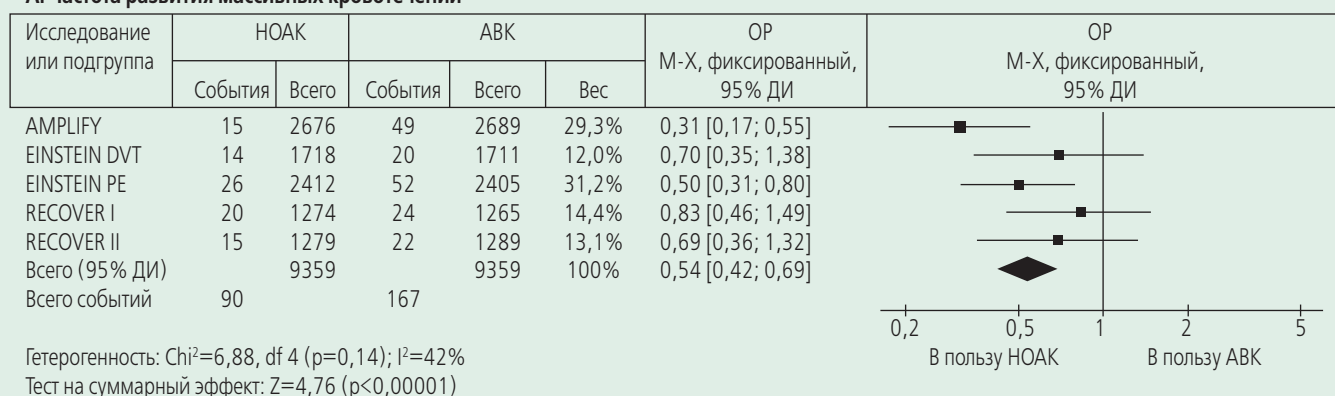
ER II, оценивающих эффективность и безопасность дабигатрана у пациентов с ВТЭО, а также в исследовании AMPLIFY, оценивающем эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с ВТЭО. Высокий риск систематической ошибки – в исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, оценивающих эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с ВТЭО.

В РКИ исходно было включено от 3% до 9% пациентов с онкологическими заболеваниями, верифицированными до включения в исследования. Средний возраст включенных пациентов составил 56 лет. Исходные

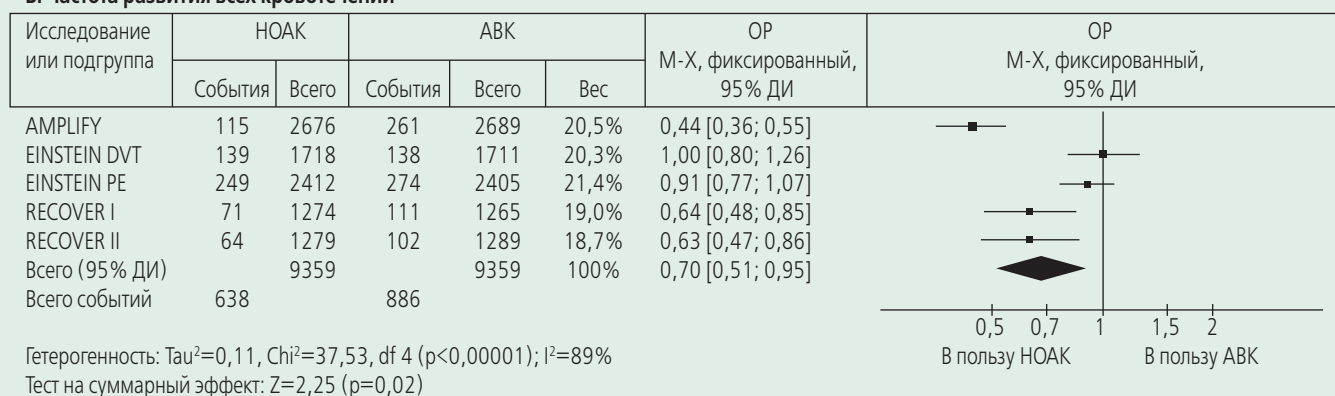
характеристики включенных в РКИ пациентов представлены в табл. 3.

При выполнении мета-анализа оценены следующие конечные точки эффективности: ВТЭО, повторный тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочных артерий. Анализ данных РКИ показал (рис. 2А), что эффективность традиционной терапии и НОАК сопоставима [OR=0,93; 95% ДИ (0,77-1,12); p=0,44]. Значимого преимущества НОАК по данным мета-анализа не получено. Аналогичные результаты (рис. 2В) получены при оценке частоты развития повторного тромбоза

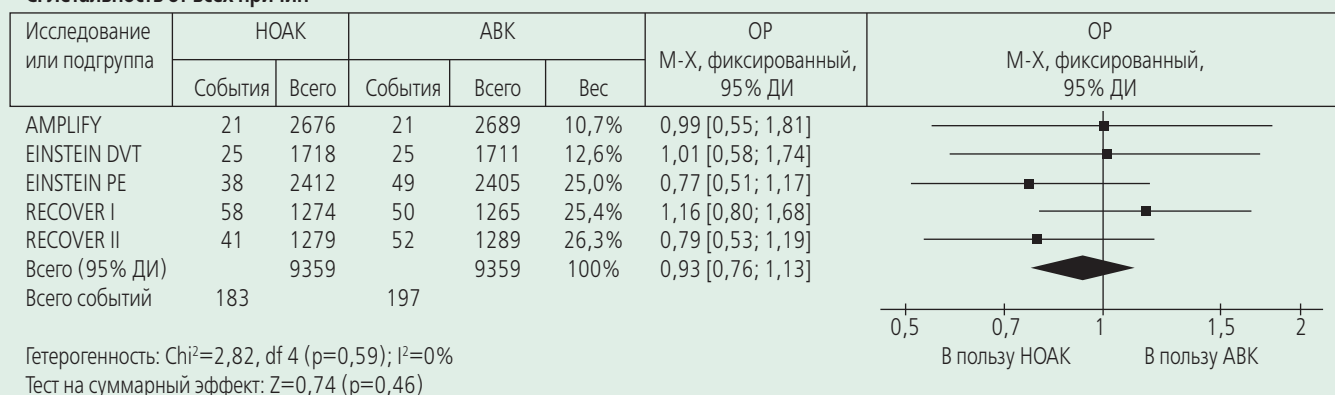
А. Частота развития массивных кровотечений



В. Частота развития всех кровотечений



С. Летальность от всех причин



НОАК – новые пероральные антикоагулянты; АВК – антагонисты витамина К; ВТЭО – венозные тромбозы и тромбоэмболии; ОР – отношения рисков; М-Х – метод Мантеля-Хэнзеля; ДИ – доверительный интервал

Рисунок 3. Безопасность НОАК в лечении ВТЭО

Таблица 3. Исходные характеристики пациентов, включенных в РКИ

РКИ	Дабигатран		Ривароксабан		Апиксабан
	RECOVER (n=2539)	RECOVER-II (n=2589)	EINSTEIN-DVT (n=3449)	EINSTEIN-PE (n=4833)	AMPLIFY (n=5395)
Средний возраст, лет	55	56	56	58	56
Средний вес, кг	83	81	82	83	85
Мужчин, %	58	61	57	53	59
Злокачественное новообразование, %	5	4	6	5	3
ВТЭО в анамнезе, %	26	18	19	20	16
INT, %	60	57	58	63	61

ВТЭО – венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения; INT – время нахождения в «терапевтическом окне»

[OR=0,82; 95% ДИ (0,63-1,08); p=0,16] и комбинации ТГВ ± фатальная или нефатальная ТЭЛА [OR=1,06; 95% ДИ (0,81-1,40); p=0,66] (рис. 2С). Результат мета-анализа не позволяет говорить о преимуществе той или иной медицинской технологии.

Главной первичной конечной точкой безопасности всех РКИ была комбинированная точка, состоящая из большого кровотечения или клинически значимого небольшого кровотечения. Вторичные конечные точки включали общую смертность, острые сосудистые катастрофы (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку и системную эмболию), а также летальность. НОАК значимо (рис. 3А) снижали риск развития массивного кровотечения в сравнении со стандартной терапией [OR=0,54; 95% ДИ

(0,42-0,69); p<0,00001]. Частота развития всех кровотечений (рис. 3В) на фоне приема НОАК достоверно меньше [OR=0,70; 95% ДИ (0,51-0,95); p=0,02]. Летальность от всех причин (рис. 3С) была сопоставимой [OR=0,93; 95% ДИ (0,76-1,13); p=0,46].

Анализ чувствительности (табл. 4) проводился с цензурированием результатов исследований ривароксабана, поскольку в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE риск возникновения систематической ошибки был высоким. Данный анализ чувствительности РКИ RECOVER, RECOVER-II и AMPLIFY подтвердил, что НОАК снижают частоту возникновения комбинации клинически значимых кровотечений в сравнении с традиционной терапией. Значимое снижение частоты рецидива тромбоза глубоких вен показано при выполнении анализа чув-

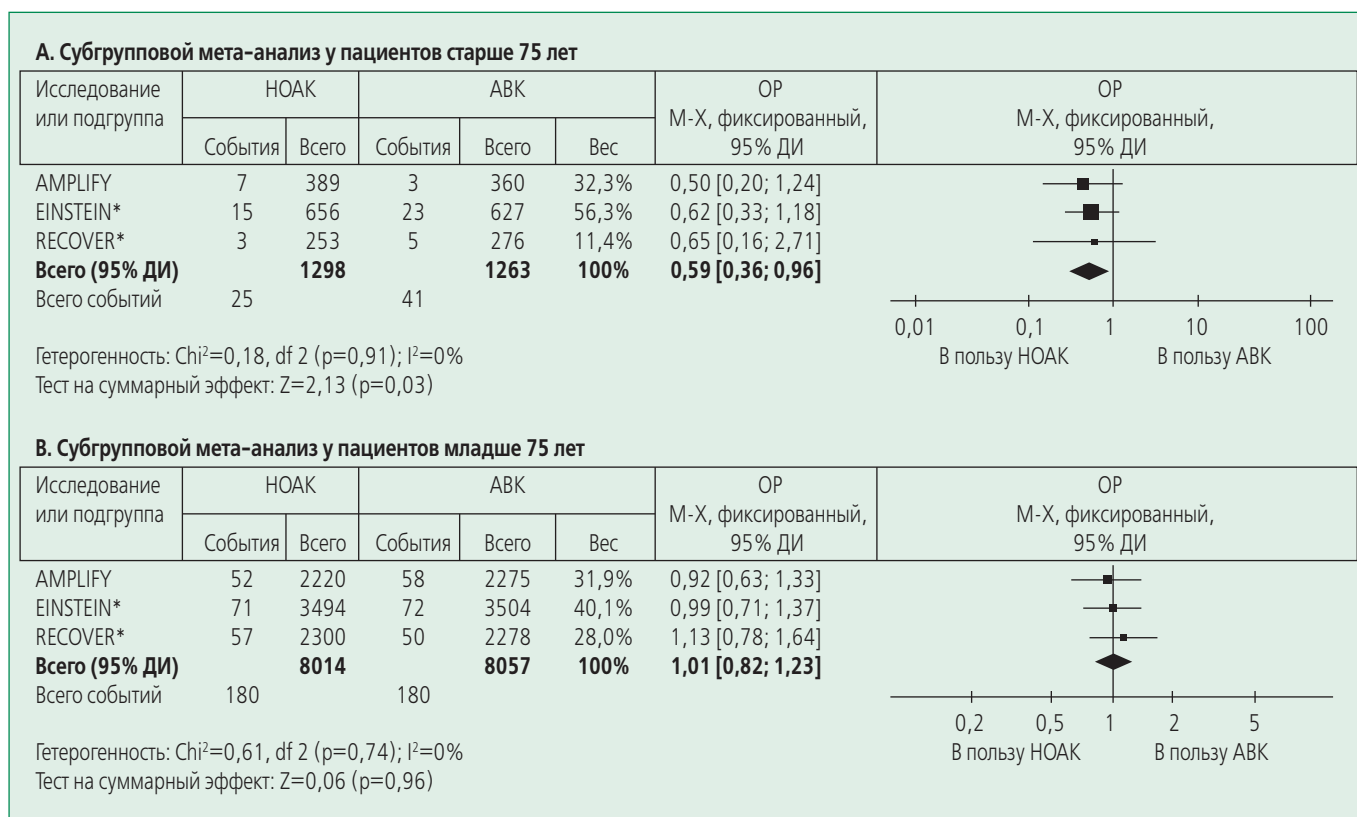
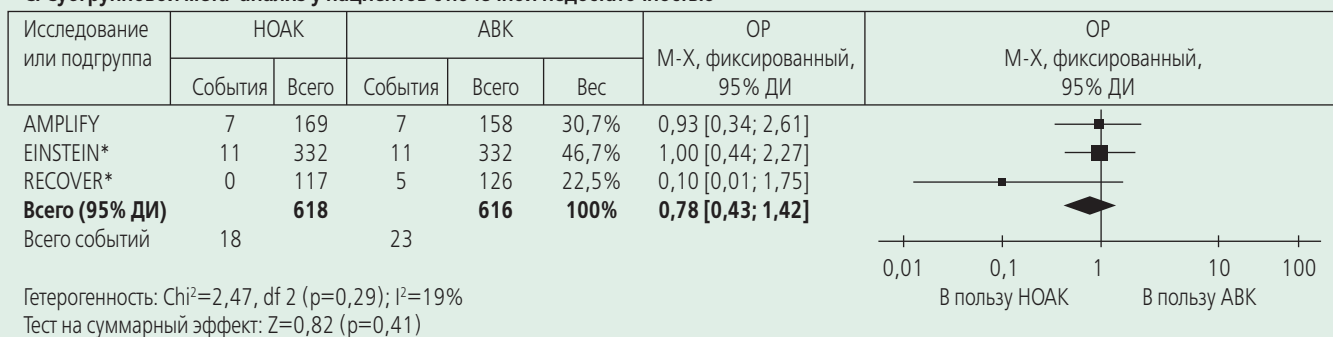
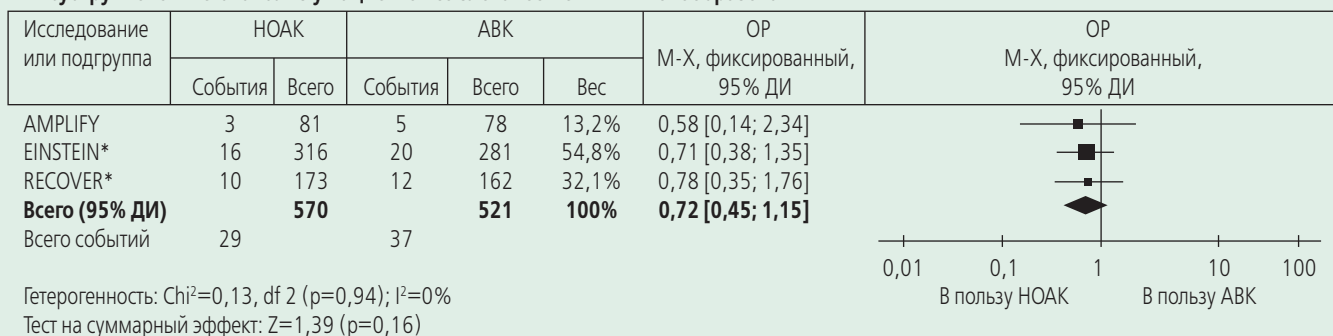


Рисунок 4. Субгрупповой мета-анализ эффективности и безопасности НОАК в лечении ВТЭО (А, В)

С. Субгрупповой мета-анализ у пациентов с почечной недостаточностью



Д. Субгрупповой мета-анализ у пациентов со злокачественными новообразованиями



Е. Частота всех кровотечений у пациентов со злокачественными новообразованиями

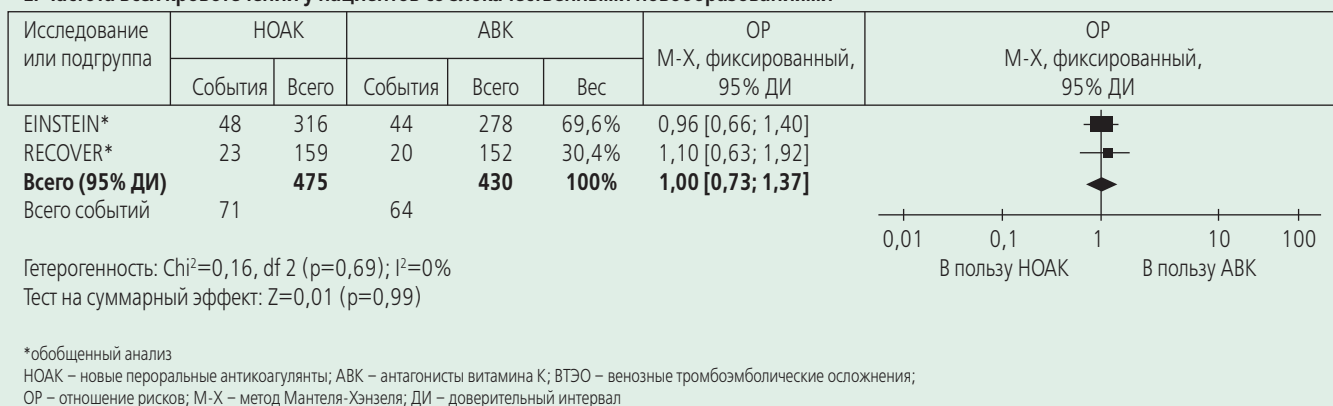


Рисунок 4 (продолжение). Субгрупповой мета-анализ эффективности и безопасности НОАК в лечении ВТЭО (С, D, E)

Таблица 4. Анализ чувствительности эффективности и безопасности НОАК при лечении ВТЭО

Конечные точки	RECOVER, RECOVER-II и AMPLIFY	EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE и AMPLIFY
ВТЭО	ОР 0,90; 95% ДИ (0,74-1,22); $p=0,68$	ОР 0,87; 95% ДИ (0,70-1,09); $p=0,23$
ТГВ	ОР 0,92; 95% ДИ (0,54-1,55); $p=0,75$	ОР 0,67; 95% ДИ (0,47-0,95); $p=0,02$
ТЭЛА	ОР 1,01; 95% ДИ (0,70-1,44); $p=0,97$	ОР 1,09; 95% ДИ (0,80-1,49); $p=0,57$
Массивные кровотечения	ОР 0,56; 95% ДИ (0,30-1,03); $p=0,06$	ОР 0,45; 95% ДИ (0,33-0,62); $p<0,00001$
Комбинация кровотечений	ОР 0,55; 95% ДИ (0,43-0,71); $p<0,00001$	ОР 0,74; 95% ДИ (0,46-1,20); $p=0,22$
Летальность	ОР 0,89; 95% ДИ (0,67-1,19); $p=0,43$	ОР 0,91; 95% ДИ (0,72-1,14); $p=0,40$

ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения;
ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

ствительности РКИ EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE и AMPLIFY. Также подтверждены данные по безопасности в отношении снижения частоты массивных кровотечений.

По результатам субгруппового анализа НОАК значимо (рис. 4А) снижают частоту ВТЭО у пациентов старше 75 лет. В то же время у пациентов младше 75 лет не было выявлено достоверных различий (рис. 4В) в снижении повторных ВТЭО. При выполнении субгруппового анализа в группе пациентов с почечной недостаточностью (рис. 4С) не было выявлено статистически значимых различий между НОАК и стандартной терапией. При выполнении субгруппового анализа в группе пациентов с онкологическими заболеваниями выявлена сопоставимая эффективность и безопасность НОАК и стандартной терапии (рис. 4D; рис. 4Е).

Проведенный мета-анализ пяти РКИ, включавший в общей сложности 18784 пациента, показал, что НОАК по сравнению со стандартной терапией ВТЭО не уступают по эффективности, и при этом превосходят по безопасности.

Анализ данных РКИ показал, что эффективность традиционной терапии и НОАК сопоставима. При оценке частоты развития повторного тромбоза получены аналогичные результаты. Анализ безопасности свидетельствует о статистически значимом снижении риска кровотечений в случае применения НОАК по сравнению с эноксапарином и АВК. При этом в наибольшей степени снижалась частота самых тяжёлых кровотечений – внутримозговых и желудочно-кишечных [14,15,17,19].

Заключение

Эффективность новых пероральных антикоагулянтов по сравнению со стандартной терапией ВТЭО сопоставима, при этом НОАК являются более безопасными лекарственными препаратами в лечении ВТЭО.

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

Литература

1. Savelyev VS, Chazov EI, Gusev EI, et al. The Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic events. *Flebologiya* 2010; 4: 1-40. In Russian (Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмобилических осложнений. *Флебология* 2010; 4: 1-40).
2. Heit J., Cohen A., Anderson F. et al. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005; 106: Abstract 910.
3. Cohen A., Agnelli G., Anderson F. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756-64.
4. Spencer F., Emery C., Lessard D. et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 722-7.
5. Cohen A., Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2012; 107 (6): 1035-43.
6. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology, 2014
7. Kearon C., Akl E., Comerota A. 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 2): S419-94.
8. Ansell J., Hirsh J., Hylek E. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133: S160-98.
9. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Open Med* 2009; 3: 123-30.
10. Lau J., Ioannidis J.P., Schmid C.H. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997; 127: 820-6.
11. Mantel N., Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22: 719-48.
12. DerSimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177-88.
13. Higgins J.P., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a metaanalysis. *Stat Med* 2002; 21: 1539-58.
14. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363:2499-510.
15. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-97.
16. Schulman S., Kearon C., Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-52.
17. Schulman S., Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129:764-72.
18. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369 (9): 799-808.
19. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis Journal* 2013; 11:21.

Поступила: 28.11.2015

Принята в печать: 02.02.2016

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПУЛЬСУРЕЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Е.И. Тарловская¹, Т.И. Чудиновских^{2*}

¹ Нижегородская государственная медицинская академия
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

² Кировская государственная медицинская академия. 610998, Киров, ул. Карла Маркса, 112

Цель. Сравнить эффективность оригинального и дженерического бисопролола в достижении целевого уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных ишемической болезнью сердца, а также затратную эффективность (cost/effectiveness ratio) двух альтернативных медицинских вмешательств.

Материал и методы. Больные ишемической болезнью сердца (n=60; 36 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 35 до 75 лет включены в исследование. Пациенты были рандомизированы в группу А (получали терапию, основанную на оригинальном бисопрололе) и в группу В (получали терапию, основанную на дженерическом бисопрололе). При недостаточном эффекте добавлялся ивабрадин. Длительность наблюдения составила 6 нед. Изучали динамику ЧСС на фоне приема препаратов. Проводился расчет соотношения затраты/эффективность.

Результаты. В обеих группах зафиксировано значимое урежение ЧСС к концу наблюдения. В группе А исходно ЧСС составила 70,0±5,6 уд/мин, а через 6 нед – 58,1±3,8, в группе В – 69,5±5,2 и 60,5±3,9 уд/мин, соответственно. В группе А урежение ЧСС было значимо больше по сравнению с группой В. Для достижения целевой ЧСС у 1 больного за 6 нед терапии в группе А необходимо было потратить 663,75 руб., в группе В – 1093,58 руб. Для урежения ЧСС на 1 удар в группе А потребовалось 48,46 руб. против 69,40 руб. в группе В.

Заключение. Пульсурежающий эффект терапии, основанной на оригинальном бисопрололе, превосходил таковой при использовании дженерического бисопролола. Фармакоэкономический анализ выявил, что для урежения ЧСС более выгодным с экономической точки зрения было лечение, основанное на оригинальном бисопрололе.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, дженерик, фармакоэкономика, пульсурежающая терапия, ишемическая болезнь сердца.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):40-44

Pharmacoeconomic analysis of heart rate slowing drugs in patients with ischemic heart disease

E.I. Tarlovskaya¹, T.I. Chudinovskikh^{2*}

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy. Minina and Pozharskogo pl., 10/1, Nizhny Novgorod, 603005 Russia

² Kirov State Medical Academy. K. Marx ul. 112, Kirov, 610027 Russian Federation

Aim. To compare the efficacy and cost/effectiveness ratio of the original and generic bisoprolol in achieving target heart rate (HR) in patients with ischemic heart disease.

Material and methods. Patients with ischemic heart disease (n=60; 36 males and 24 females) aged from 35 to 75 years were included into the study. Patients were randomized into group A (received therapy based on the original bisoprolol) or into group B (received therapy based on of generic bisoprolol). Ivabradine was added, if the effect was insufficient. The duration of follow-up was 6 weeks. The HR dynamics was assessed during the study period. Cost/effectiveness ratio was calculated.

Results. Significant HR slowing was found in both groups by the end of observation. In group A baseline HR was 70.0±5.6 beats/min and in 6 weeks - 58.1±3.8 beats/min, while in group B - 69.5±5.2 and 60.5±3.9 beats/min respectively. HR slowing was significantly higher in group A than that in group B. Direct costs in order to achieve a target HR in 1 patient for 6 weeks of therapy in group A were 663.75 rubles, while this in group B - 1093.58 rubles. Direct costs for HR deceleration by 1 beat in group A were 48.46 rubles vs 69.40 rubles in group B. The effect of therapy based on the original bisoprolol, is superior to that when generic bisoprolol used.

Conclusion. HR-slowing effect of therapy based on the original bisoprolol was superior to that when generic bisoprolol was used. Pharmacoeconomic analysis revealed that HR deceleration was more economically profitable in treatment based on the original bisoprolol.

Keywords: beta-blockers, generic, pharmacoeconomics, heart rate slowing therapy, ischemic heart disease.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):40-44

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tanuha_07@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные болезни лидируют среди всех причин смертности в России. На их долю приходится, соответственно, 29,1% и 16,9% от смертей по всем причинам [1]. Несмотря на успехи в профилактике и лечении ИБС за последние годы, она по-прежнему представляет собой одну из актуальных проблем современной кардиологии. Ишемическая болезнь сердца является одной из основных причин инвалидизации и смертности преимущественно среди лиц молодого и трудоспособного возраста [2,3]. Именно это и является важнейшей про-

блемой отечественного здравоохранения. Основную сложность в ее решении представляет лекарственное обеспечение кардиологических больных [4]. Сложность состоит в увеличении перечня лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке Российской Федерации, появление большого количества дженерических препаратов, недостаточная информированность медицинских работников о фармакологических свойствах новых лекарственных препаратов [5].

Бета-адреноблокаторы (БАБ) являются антиангинальными препаратами первой линии у пациентов со стабильной ИБС. В Европе преимущественно используются селективные БАБ, такие как метопролол, бисопролол, атенолол или небиволол [6]. Бисопролол обладает высокой кардиоселективностью и используется в клинической практике с 1992 г. На Российском рынке су-

Сведения об авторах:

Тарловская Екатерина Иосифовна – д.м.н., профессор
кафедры внутренних болезней НижГМА

Чудиновских Татьяна Ивановна – очный врач-аспирант
кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА

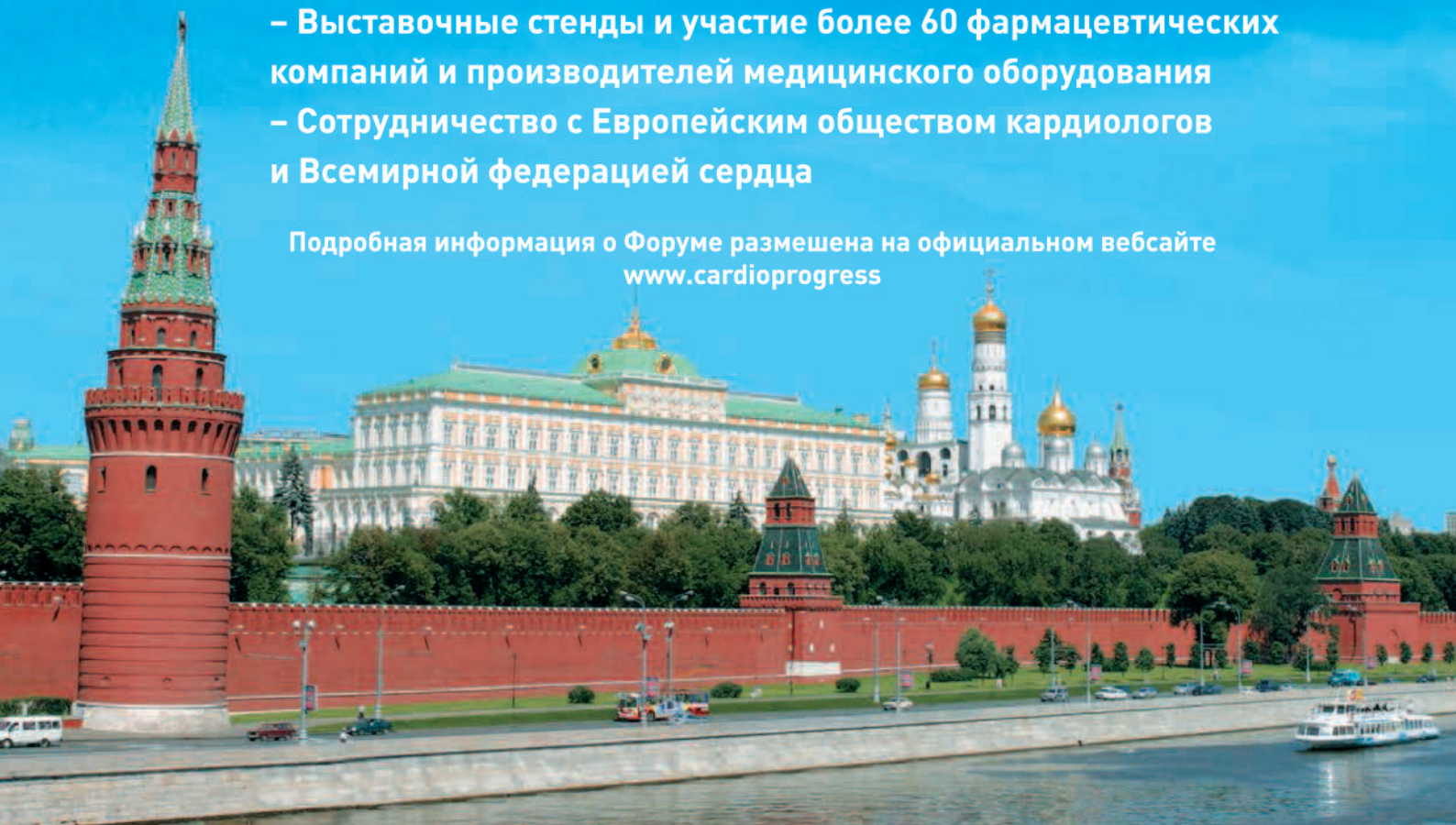
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ СЕРДЦА
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ «КАРДИОПРОГРЕСС»

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

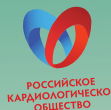
29–31 марта 2016 г.
г. Москва

- 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



Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

- 6 выпусков в год с приложениями
- Результаты оригинальных исследований, лекции, обзоры, анализ клинической практики
- Рецензирование, многоступенчатое редактирование
- Публикация лучших статей номера на русском и английском языках
- Включен в перечень ВАК
- Высокий импакт-фактор РИНЦ
- Все публикации в открытом доступе

Теперь
в Web of Science

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

www.rpcardio.com

РФК

существуют более 10 доступных по цене дженериков бисопролола [7]. В целом использование дженериков позволяет существенно экономить средства. На сегодняшний день они составляют 80% рынка фармпрепаратов в России. Дженерик – это препарат, обладающий доказанной взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом в отношении эффективности и безопасности [8,9]. Врачу часто приходится решать проблему выбора препарата, основываясь не только на данных о его клинической эффективности, но и на его реальной стоимости [10-12]. В действительности дженерические препараты очень распространены как среди врачей, так и среди пациентов. Считается, что они не уступают по эффективности оригинальному лекарству, однако официальных данных насчет этого недостаточно. Если говорить о доказательной базе эквивалентности дженерических препаратов, один из наиболее показательных и надежных источников – мета-анализ 30 сравнительных исследований оригинальных и дженерических лекарственных средств, применяемых при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы [13]. Результаты показали отсутствие различий в терапевтической эффективности как в целом, так и в отдельных классах препаратов. Однако необходимо отметить, что количество найденных сравнительных исследований с надежным дизайном очень невелико, в частности для БАБ – всего 6 исследований [14]. Следовательно, результаты данного исследования нельзя применить ко всем дженерикам, присутствующим на российском рынке.

В Российской Федерации доля расходов на здравоохранение за 2013 г. составила 6,3% от ВВП (по данным ВОЗ). Расходы на здравоохранение в нашей стране в расчете на душу населения существенно ниже, чем в большинстве развитых стран. Именно поэтому снижение затрат на лекарственные средства является актуальным [14].

Необходимость проведения фармакоэкономического анализа с целью оптимизации терапии ИБС хорошо обоснована в ряде работ [15-17].

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности оригинального и дженерического бисопролола в достижении целевого уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных ишемической болезнью сердца, а также затратную эффективность (cost/effectiveness ratio) двух альтернативных медицинских вмешательств.

Материал и методы

Протокол и дизайн исследования были рассмотрены и утверждены на заседании Локального этического комитета (ЛЭК) при Кировской ГМА от 07 ноября 2012 г. (протокол №12-13 от 07.11.2012 г.). В исследование были включены 60 больных ИБС (36 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 35 до 75 лет.

Критерии включения:

- Пациенты с ИБС через 14 дней после острого коронарного синдрома (эпизода нестабильной стенокардии или острого инфаркта миокарда без Q), со стабилизацией в I-II функциональный класс (ФК)
- Отсутствие достижения целевой ЧСС 55-60 ударов в минуту в покое;
- Хроническая сердечная недостаточность 1-3 ФК NYHA.
- Возраст старше 18 лет;
- Артериальная гипертензия 1-2 степени.

Функциональный класс стенокардии устанавливался согласно классификации степени тяжести стенокардии, предложенной канадским Сердечно-сосудистым обществом [6]. Стадия хронической сердечной недостаточности (ХСН) устанавливалась на основании классификации хронической сердечной недостаточности, ФК ХСН – согласно классификации сердечной недостаточности [18]. Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время.

Критерии невключения в исследование: ЧСС<60/мин; инфаркт миокарда с Q-зубцом в анамнезе; атриовентрикулярная блокада 2-3 степени; синдром слабости синусового узла; выраженная синоатриальная блокада; артериальная гипертензия 3 степени; стенокардия III-IV ФК; инсульт в течение 6 мес до включения в исследование; сердечная недостаточность IV ФК; бронхиальная астма и хронический обструктивный бронхит; тяжелые нарушения функции печени (АЛТ и/или АСТ более 3 верхних границ нормы), печеночная энцефалопатия; анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками; беременность/лактация; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; прием других исследуемых препаратов на момент включения в исследование или в течение 30 дней до включения; наличие в анамнезе непереносимости рекомендуемых препаратов; креатинин крови >220 мкмоль/л; неконтролируемый сахарный диабет 2 типа; тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; гемодинамически значимые пороки сердца; наличие искусственного водителя ритма.

Все пациенты исходно принимали БАБ, отмывочный период не допускался. В течение 2 нед в стационаре проводилась титрация дозы по уровню ЧСС, артериальному давлению (АД), переносимости и эффективности. В качестве критериев эффективности считалось урежение ЧСС до 60 и менее уд/мин, и количество пациентов с достигнутым целевым значением офисной ЧСС. В случае недостижения целевой ЧСС и отсутствия возможности увеличить дозу БАБ к терапии добавлялся ивабрадин (Кораксан, Servier, Франция).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа А (n=30)	Группа Б (n=30)
Возраст, лет	61,2±7,5	59,4±8,5
Мужчины, n (%)	17 (56,7)	19 (63,3)
АГ 1/2 ст, n	4/26	4/26
ФВ ЛЖ, %	62,2±4,0	60,0±7,0
ИМТ, кг/м ²	28,4±5,0	26,9±3,1
ЧСС, уд/мин	70,0±5,6	69,5±5,2
САД, мм рт.ст.	128,2±10,4	129,8±12,5
ДАД, мм рт.ст.	79,7±6,3	81,5±5,6
Для всех показателей p>0,05		
АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление		

Измерение АД проводилось аускультативным методом выслушивания тонов Короткова при помощи тонометра и фонендоскопа. Электрокардиограмма выполнялась на электрокардиографе Fukuda FX-7302 6-канальный (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях. Исследование проводилось исходно, через 2 и 6 нед.

Пациенты были рандомизированы (методом конвертов) в группу А или Б. Исходно пациентам группы А назначался оригинальный бисопролол (Конкор, Мерк КГаА, Германия), пациентам группы Б – дженерический препарат (Нипертен, КРКА-Рус ООО, Россия). Сопроводительная терапия была сопоставима во всех группах и проводилась согласно клиническим рекомендациям. Согласно протоколу исследования все назначенные препараты пациенты приобретали сами.

Для фармакоэкономического анализа применялся метод затраты/эффективность. Соотношение затраты/эффективность рассчитывались по формуле: $CER = DC / Ef$, где: CER – соотношение затрат и эффективности (затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC – прямые затраты (direct costs); Ef – эффективность лечения (effectiveness) [19].

Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения $M \pm \sigma$. Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. Для выявления достоверности из-

менений до и после лечения использовали парный критерий Стьюдента. Различия средних величин признавались статистически значимыми по уровню $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. По данным таблицы видно, что группы были сопоставимы между собой.

Ко 2 нед терапии все пациенты (100%) достигли целевой ЧСС. Однако в группе А монотерапию БАБ получали 26 человек (86,7%), а в группе Б – 23 человека (76,7%; $p > 0,05$). При этом средняя суточная доза бисопролола в группе А составила $6,63 \pm 3,0$ мг, в группе Б – $7,72 \pm 2,81$ мг ($p > 0,05$). В группе А дополнительно назначить ивабрадин потребовалось 4 пациентам (13,3%), а в группе Б – 7 пациентам (23,3%).

В количественном выражении в обеих группах было зафиксировано достоверное урежение ЧСС к концу наблюдения (табл. 2). Однако при оценке степени снижения ЧСС ($\Delta\%$ ЧСС) было выявлено, что в группе А урежение ЧСС было более значимым в сравнении с группой Б.

Через 6 нед терапии в группе А ЧСС ≤ 60 уд/мин сохранили 26 человек (86,7%), в группе Б – 17 человек (56,7%; $p < 0,05$).

В фармакоэкономическом анализе при определении затрат была учтена только стоимость препаратов, так как в обеих группах проводились одинаковые лечебно-диагностические мероприятия. Для расчета средней стоимости используемых лекарственных средств анализировались цены 5 аптек сетей г. Кирова на 07.09.2015 (табл. 3).

Затраты на фармакотерапию рассчитывались за 6 нед наблюдения на всех представителей данной группы с учетом изменения дозировок и по необходимости – добавления ивабрадина.

Для каждого препарата был произведен расчет стоимости суточной дозы.

Общая стоимость пульсурежающей терапии за 6 нед терапии всех пациентов, а также расчет соотношения затраты-эффективность пульсурежающими препаратами, когда эффективность выражали количеством больных с целевой ЧСС, представлены в табл. 4.

Меньшее соотношение «затраты/эффективность» получено у терапии оригинальным препаратом. То есть, чтобы добиться целевой ЧСС у 1 больного, необходимо потратить 663,75 руб. за 6 нед.

Таблица 2. Динамика ЧСС на фоне терапии в исследуемых группах

Показатель	Группа А (n=30)		Группа Б (n=30)	
	Исходно	Через 6 нед	Исходно	Через 6 нед
ЧСС, уд/мин	70,0±5,6	58,1±3,8*	69,5±5,2	60,5±3,9*
Δ ЧСС, уд/мин	-	11,87±6,20	-	8,93±6,02
$\Delta\%$ ЧСС, уд/мин	-	16,55±7,55	-	12,5±7,5†
* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением в той же группе; † $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным значением в группе А				

Таблица 3. Перечень исследуемых препаратов и их стоимостная характеристика

Название препарата	Торговая фирма	Количество препарата в упаковке	Цена упаковки, руб.
Конкор	Мерк КГаА, Германия	Бисопролол 5/10 мг №30	223,73/332,53
Нипертен	КРКА-Рус ООО, Россия	Бисопролол 5/10 мг №30	135/208,95
Кораксан	Servier, Франция	Ивабрадин 5/7,5 мг №56	1120,67/1152,33

Таблица 4. Фармакоэкономическая эффективность достижения целевой ЧСС

Параметр	Группа А (n=30)	Группа Б (n=30)
Затраты всех пациентов в течение курса, руб.	17257,53	18590,85
Пациенты, достигшие целевого АД через 6 нед, n (%)	26 (86,7)	17 (56,7)
Коэффициент стоимость/эффективность	663,75	1093,58

Таблица 5. Клинико-экономическая эффективность урежения ЧСС

Параметр	Группа А (n=30)	Группа Б (n=30)
Средние затраты на лекарственные препараты за 6 нед, руб/чел	575,25	619,7
ΔЧСС, уд/мин	11,87	8,93
Коэффициент стоимость/эффективность	48,46	69,40

Для анализа «затраты-эффективность», где в качестве критерия эффективности выступала величина урежения ЧСС (ΔЧСС) в абсолютных величинах, мы рассчитали среднюю стоимость терапии на 1 больного за 6 нед лечения.

За 6 нед терапии в группе А ЧСС уменьшилась с $70,0 \pm 5,6$ до $58,1 \pm 3,8$ уд/мин ($p < 0,05$), в группе Б – с $69,5 \pm 5,2$ до $60,5 \pm 3,9$ уд/мин ($p < 0,05$). Средняя стоимость 6-нед лечения на 1 человека: в группе А – 575,25 руб., группе Б – 619,7 руб. (табл. 5). Средняя стоимость 6-нед лечения 1 больного в группе А была меньшей.

Ниже представлены расчеты соотношения затраты/эффективность (CER) в группах:

$$CER_A = 575,25 / 11,87 = 48,46 \text{ руб.}$$

$$CER_B = 619,7 / 8,93 = 69,4 \text{ руб.}$$

При проведении расчетов оказалось, что соотношение «затраты/эффективность» меньше в группе А. То есть, для урежения ЧСС на 1 удар у пациента группы А потребовалось 48,46 руб. против 69,40 руб. в группе Б.

Таким образом, оба варианта фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» по степени урежения ЧСС и по количеству больных с положительным клиническим эффектом выявили, что наименьшее соотношение «затраты/эффективность» получено для оригинального бисопролола.

Обсуждение

Оригинальным бета-адреноблокатором бисопролола является Конкор производства компании «Мерк» (Германия). Его свойства и эффекты хорошо изучены и были доказаны в рандомизированных исследованиях [20,21].

В данном проспективном рандомизированном исследовании как оригинальный, так и дженерический бисопролол значительно уменьшили ЧСС в сравнении с исходными данными. Однако лучший пульсурежающий эффект отмечен при лечении, основанном на применении оригинального бисопролола.

В литературных источниках встречаются данные по сравнению терапевтической эффективности оригинального бисопролола с дженерическими препаратами [22]. Результаты свидетельствуют о том, что несомненным лидером по терапевтической эффективности является оригинальный препарат.

Именно влияние на ЧСС является одним из важных показателей эффективности БАБ. Имеется очень тесная связь между высокой ЧСС и внезапной сердечно-сосудистой смертью у мужчин, причем, независимо от других факторов риска. При этом урежение на каждые 10 уд/мин от исходной ЧСС > 70 уд/мин приводит к снижению летальности на 20%. Кроме того, уровень ЧСС достоверно коррелирует с размерами инфаркта миокарда, летальностью и частотой повторных инфарктов миокарда [23]. Также в исследовании BEAUTIFUL было выявлено, что у больных со стабильной стенокардией ЧСС > 70 уд/мин является независимым предиктором инфаркта миокарда и сердечно-сосудистых осложнений [24]. Именно поэтому достижение целевой ЧСС так важно для пациента с ИБС. Задачей каждого врача является помочь пациенту выбрать более эффективный и экономически выгодный препарат.

В последнее время все чаще встречаются исследования с применением фармакоэкономического анализа. Фармакоэкономический анализ помогает рационально расходовать бюджет пациента и здравоохранения в целом, и является важнейшим инструментом управления качеством медицинской помощи.

Теоретически более низкая стоимость дженерика должна повысить доступность лечения и сдерживать цены на оригинальные препараты, но проведенный нами фармакоэкономический анализ «затраты/эффективность» выявил, что лечение, основанное на

оригинальном бисопрололе обеспечивает меньшие затраты на урежение ЧСС у одного больного за 6 нед лечения, чем лечение дженерическим препаратом.

В литературе встречаются подобные исследования о сравнении фармакоэкономической эффективности различных препаратов бисопролола. По результатам одного из исследований у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких оригинальный бисопролол обладал более высокой фармакоэкономической эффективностью в сравнении с дженериками [25]. Таким образом показатели экономической оценки эффективности пульсурежающих препаратов должны являться критериями более рационального использования ограниченных ресурсов, выделяемых на здравоохранение. При регистрации дженериков в нашей стране не требуется фармакоэкономическое исследование [26], в связи с этим возможна «парадоксальная» ситуация: эффек-

тивное лечение оригинальным препаратом дешевле, чем лечение менее эффективным дженериком, хотя теоретически все должно быть наоборот.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что лечение, основанное на оригинальном препарате бисопролола и дженерике у больных ИБС обладают пульсурежающим эффектом в разной степени в пользу первого.

Проведенный в данной работе фармакоэкономический анализ выявил, что для урежения ЧСС у пациентов с ИБС с экономической точки зрения более выгодно применение оригинального бисопролола.

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке компании Такеда. Однако, это не оказало влияния на результаты и собственное мнение авторов.

Литература

1. The Demographic Yearbook of Russia (2015). Moscow: Rosstat; 2016. In Russian Демографический ежегодник России (2015). Москва: Росстат; 2016).
2. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Cardiovascular disease mortality in the Russian Federation during the second half of the 20th century. Kardiologia 2000; (6): 4-6. In Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы. Кардиология 2000; (6): 4-8).
3. The Burden of cardiovascular disease mortality in Europe, Task force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. Eur Heart J 1997; (18):1231-48.
4. Drummond M, Dubois D, Garattini L, et al. Current trends in the use of pharmacoeconomics and outcomes research in Europe. Value Health 1999;2(5):323-32.
5. Alekseev N.A., Alekseev M.N. Optimization of drug supply in a multidisciplinary hospital-based pharmacoeconomic analysis. Ekonomika zdorovookhraneniya 2007; (1): 42-45. In Russian (Алексеев Н.А., Алексеев М.Н. Оптимизация лекарственного обеспечения в многопрофильной больнице на основе фармакоэкономического анализа. Экономика здравоохранения 2007; (1): 42-5).
6. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34(38):2949-3003.
7. Reference Vidal. Medicines in Russia, M., AstraFarmServis. Russian (Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: справочник. М.: АстраФармСервис 2013).
8. Hot spots of modern cardiology: honest answers to pointed questions. Interactive discussion. Russian National Congress "Man and Medicine". Press release. Consilium Medicum 2010; 12 (5): 98-100. In Russian (Болевые точки современной кардиологии: добросовестные ответы на острые вопросы. Интерактивная дискуссия. Русский государственный конгресс «Человек и Лекарство». Пресс-релиз. Consilium Medicum 2010; 12(5): 98-100).
9. Meshkovskiy A.P. Place of generics in the pharmaceutical supply. Farmateka 2003;3:103-4. In Russian (Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003;3:103-4)
10. Liutov N.G. Generics in the pharmaceutical market of Russia. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal 2001; 9 (24): 1118-9. In Russian (Лютлов Н.Г. Дженерики на фармацевтическом рынке России. Русский Медицинский Журнал 2001; 9(24): 1118-9).
11. Mnushko Z., Grekova I., Khizhnyak T., Skryleva N. Study of consumer and physician preferences in choosing chemotherapy drugs. Provizor 2000; (1):12-5. In Russian (Мнушко З., Грекова И., Хижняк Т., Скрылева Н. Изучение потребительских и врачебных предпочтений при выборе химиотерапевтических препаратов. Провизор 2000; (1): 12-5).
12. Podkolozina M.V., Nemchenko A.S. Pharmacoeconomic analysis: the problem of accessibility of cardiovascular drugs. Provizor 2000; (6): 20-2. In Russian (Подколюзина М.В., Немченко А.С. Фармакоэкономический анализ: проблемы доступности сердечно-сосудистых лекарственных средств. Провизор 2000; (6): 20-2).
13. Kesselheim A., Misono A., Lee J. et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008; 300 (21): 2514-26.
14. Rudakova A.V. Original drugs and generics: the ambiguity of choice. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2012; 112(6): 32-34. In Russian (Рудакова А.В. Оригинальные препараты и дженерики: неоднозначность выбора. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова 2012; 112 (6): 32-4).
15. Martsevich SY, Kutishenko NP, Tolpygina SN, et al. Efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. RSCC guidelines. Ration Pharmacother Cardiol 2011; 7 (5) suppl: 1-22. In Russian (Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Толпыгина С.Н., и др.

- Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011;7(5) приложение: 1-22).
16. Kalinina AM, Kontsevaya AV. Primary prevention of myocardial infarction in men of middle age (15-year follow-up): clinical and economic aspects of the problem. Ration Pharmacother Cardiol 2014; 10 (2): 134-46. In Russian (Калинина А.М., Концевая А.В. Первичная профилактика инфаркта миокарда у мужчин среднего возраста (15-летнее наблюдение): клинико-экономические аспекты проблемы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(2):134-46).
 17. Kontsevaya AV, Kalinina AM, Koltunov IE, Oganov RG. Socio-economic impact of acute coronary syndrome in the Russian Federation. Ration Pharmacother Cardiol 2011; 7 (1): 158-66. In Russian (Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011;7(1):158-66).
 18. National Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (forth revision). Serdechnaya Nedostatochnost' 2013; 14 (7): 379-472. In Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная Недостаточность 2013; 14 (7): 379-472).
 19. Vorobyev PA, ed. Clinical and economic analysis. Moscow: Nyudiamed; 2008. In Russian (Воробьев П.А., ред. Клинико-экономический анализ. Москва: Ньюдиамед; 2008).
 20. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation 2005; 112(16): 2426-2435.
 21. Weber F, Schneider H, von Armin T, Urbaszek W. Heart rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris: influence of drug therapy and prognostic value. TTBS Investigation Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. Eur Heart J 1999; 20(1): 38-50.
 22. Grigorieva N.Yu., Sharabrin E.G., Kuznetsov A.N. Comparison of clinical efficacy of original bisoprolol and its generic drug in patients with stable angina and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. Ration Pharmacother Cardiol 2010; 6(4): 497-501. In Russian (Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г., Кузнецов А.Н. Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6(4): 498-501).
 20. Britov A.N., Pozdnjakov Ju.M., Volkova Je.G. et al. Cardiovascular prevention. National guidelines. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2011; 6 suppl 2: 1-64. In Russian (Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;6: Приложение 2:1-64).
 21. Bruguera Cortada J, Varela A. Role of heart rate in cardiovascular diseases: how the results of the BEAUTIFUL study change clinical practice. Am J Cardiovasc Drugs 2009; 9 (1) (Suppl.): 9-12.
 22. Grigorieva N. Yu, Belousov D. Y, Afanasieva E. V., Efremova E. A. Cost effectiveness analysis in the use of drugs of bisoprolol in patients with stable angina. Consilium Medicum 2013; (5): 78-82. In Russian (Григорьева Н.Ю., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А. Анализ эффективности затрат при применении препаратов бисопролола у пациентов со стабильной стенокардией. Consilium Medicum 2013; (5): 78-82).
 23. Tarlovskaya E. I. Generics in clinical practice. Arterial'naya gipertoniya 2009; 15(4): 512-515. In Russian (Тарловская Е.И. Генерики в реальной клинической практике. Артериальная гипертензия 2009; 15(4): 512-515).

Поступила: 12.01.2016

Принята в печать: 18.01.2016

ЧАСТОТА И СТРУКТУРА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТНОСТИ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ БРЯНСКОЙ ОБЛАСТИ. ДАННЫЕ РЕГИСТРА ГЕРМИНА (регистр внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области)

Р.М. Линчак^{1*}, А.М. Недбайкин², Е.В. Семенцова¹, И.А. Юсова², В.В. Струкова²

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

² Брянский областной кардиологический диспансер. 241050, Брянск, ул. Октябрьская, 44

Цель. Изучить частоту и структуру внезапной сердечной смерти (ВСС) среди трудоспособного населения Брянской области, а также определить ее долю в структуре общей и сердечно-сосудистой смертности среди лиц данной возрастной категории.

Материал и методы. Проведен анализ структуры и частоты ВСС в популяции трудоспособного возраста (25-64 лет) численностью 417740 человек в пяти крупных районах Брянской области и г. Брянска за 2012 г. Проанализирована медицинская документация (амбулаторная карта, история болезни стационарного больного, протокол аутопсии, медицинское свидетельство о смерти) 1447 человек трудоспособного возраста, умерших от болезней системы кровообращения.

Результаты. Критериям ВСС соответствовало 106 случаев, что определило частоту ВСС, равную 25,4 на 100 тыс. населения трудоспособного возраста. Было отмечено существенное преобладание мужчин (85%) над женщинами (15%). Только в 24% случаев ВСС наступала в стационарах, тогда как в 76% – во внегоспитальных условиях. Прослеживалась отчетливая взаимосвязь частоты ВСС с возрастом. Основными нозологическими формами, приведшими к ВСС, стали хронические (43%) и острые (37%) формы ишемической болезни сердца.

Заключение. В структуре общей и кардиоваскулярной смертности доля ВСС составляет 2,9% и 7,3%, соответственно. Установлена отчетливая взаимосвязь частоты ВСС с возрастом. Основными нозологическими формами, приведшими к ВСС, стали хронические и острые формы ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, трудоспособный возраст, регистр.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):45-50

Incidence and structure of sudden cardiac death among working population of the Bryansk region. GERMINA register data

R.M. Linchak^{1*}, A.M. Nedbaykin², E.V. Sementsova¹, I.A. Yusova², V.V. Strukova²

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

²Bryansk Regional Cardiology Clinic. Oktyabrskaya ul. 44, Bryansk, 241050 Russia

Aim. To study the incidence and structure of sudden cardiac death (SCD) among the working population of the Bryansk region, as well as to determine its share in the structure of total and cardiovascular mortality in this age group.

Material and methods. We analyzed the structure and incidence of SCD in 417740 people of working age (25-64 years) in five major areas of the Bryansk region and the city of Bryansk in 2012. Medical records (outpatient card, patient's chart, autopsy protocol, a medical certificate of death) of 1447 people of working age who died from diseases of the circulatory system were analyzed.

Results. 106 cases corresponded to the criteria for SCD, which determined the frequency of SCD 25.4 per 100000 working-age population. The predominance of men over women (85% vs 15%) was marked. Only 24% of cases of SCD occurred in hospitals, while 76% - in outpatient settings. A strong association between SCD and age was noted. Chronic (43%) and acute (37%) forms of ischemic heart disease turned out to be the main clinical entities that caused SCD.

Conclusion. The share of SCD in total and cardiovascular mortality was 2.9% and 7.3% respectively. Strong correlation between SCD rate and age was found. Chronic and acute forms of ischemic heart disease turned out to be the main clinical entities that caused SCD.

Keywords: sudden cardiac death, working age, register

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):45-50

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

Эпидемиологические данные о внезапной сердечной смерти (ВСС), формирующиеся в США и экономически развитых странах Европы, как правило, на основе нескольких независимых статистических источников, демонстрируют высокие значения этого показателя (250-400 тысяч случаев в год). При этом 90-95% случаев ВСС происходит вне медицинских учреждений

[1-5], а каждая третья внезапная смерть наступает без свидетелей [6,7], что делает очевидным приоритет стратификации риска и профилактики ВСС.

Внезапная сердечная смерть, являясь, по сути, нозологическим понятием, объединяет ряд заболеваний, общим звеном которых является аритмический (более чем в 90% случаев – желудочковые нарушения ритма) механизм смерти [2,3,5,7]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что в структуре ВСС определяющая роль принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС; 80-85%). Суммарная доля кардиомиопатий (КМП), пороков сердца, первичных электрических болезней сердца не превышает 10-20% случаев внезапной смерти [3,5-10].

Однако в нашей стране официальных статистических данных о частоте ВСС не существует, а расчетные значения, полученные с применением полученных в зару-

Сведения об авторах:

Линчак Руслан Михайлович – д.м.н., доцент, зам. директора
ГНИЦ ПМ

Недбайкин Андрей Михайлович – к.м.н., гл. врач Брянского
областного кардиологического диспансера

Семенцова Екатерина Валентиновна – врач-кардиолог
того же диспансера

Юсова Ирина Александровна – зам. главного врача
того же диспансера

Струкова Валентина Владимировна – зам. главного врача
того же диспансера

бежных исследованиях коэффициентов доли ВСС в структуре общей и кардиоваскулярной смертности этих стран, демонстрируют очень широкий возможный диапазон колебаний – от 142 до 460 тыс. человек в год [5].

Проблема заключается еще и в том, что большинство отечественных исследований, посвященных эпидемиологии ВСС, было выполнено в 1970-х годах и ограничивалось рамками программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» [11-15]. Очевидно, что за последние полвека произошли кардинальные перемены в лечении инфаркта миокарда (ИМ), что сказалось и на ассоциированной с ним статистике летальности и смертности. Современные отечественные работы по этой проблеме единичны [16-18], носят локальный характер и также, как правило, ограничены рамками ИМ.

Цель исследования: изучить частоту и структуру внезапной сердечной смерти (ВСС) среди трудоспособного населения Брянской области, а также определить ее долю в структуре общей и сердечно-сосудистой смертности среди лиц данной возрастной категории.

Материал и методы

Были изучены 1447 случаев смерти от болезней системы кровообращения (БСК) в возрастной группе от 25 до 64 лет на территории Брянской области (г. Брянск, Дятьковского, Карачевского, Почепского, Клиновского и Новозыбковского районов области) за 2012 г. Анализ подверглась медицинская документация: медицинская карта амбулаторного больного (форма № 025/у-87), медицинская карта стационарного пациента (история болезни, форма № 003/у-80), протокол (карта) патологоанатомического исследования (форма № 013/у), медицинское свидетельство о смерти (форма № 106/у-08). Проводился также опрос родственников умерших и медицинских сотрудников (участковых врачей, фельдшеров, лечащих врачей) для получения дополнительной и уточняющей информации. Каждый случай смерти был рассмотрен тремя экспертами по стандартному протоколу. Официальные статистические данные были получены из территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Брянской области.

Критерием ВСС считали случаи внезапной ненасильственной смерти, наступившей в течение 1 часа после появления клинических симптомов и/или случаи непредвиденной ненасильственной смерти, наступившей в течение 12 часов с момента, когда умершего последний раз видели живым в удовлетворительном состоянии, в т.ч. смерти во сне. В случаях, когда была возможность подтвердить аритмический механизм смерти инструментально (на ЭКГ), допускался временной критерий 6 часов от момента ухудшения состояния больного.

Для обобщения первичных результатов использовались методы описательной статистики с представлением абсолютных (n) и относительных (%) переменных.

Результаты

На территории, включенной в исследование, в 2012 г. проживало 417740 лиц трудоспособного населения, из них мужчин – 192824, женщин – 224916. В этой популяции в 2012 г. от всех причин умерло 3669 человек, что определило показатель общей смертности 878,3 на 100 тыс. населения данного возраста. По причине БСК было зафиксировано 1447 смертельных случаев, а смертность от БСК составила 346,4 на 100 тыс. населения изучаемой возрастной категории. Доля смертности от БСК в структуре общей смертности составила 39,4%.

Под критерии ВСС подошли 113 случаев, однако недостаток информации в 7 случаях не позволил с полной уверенностью отнести их к основной группе, и они были выделены в категорию «вероятные» ВСС. В конечном счете, для полного анализа были отобраны 106 случаев определенной ВСС, из них 89 – среди мужчин (84%), 17 – среди женщин (16%). Средний возраст умерших составил $53,9 \pm 9,3$ лет. Большинство случаев смерти было зафиксировано во внегоспитальных условиях (81 случай, 76%), тогда как только 25 человек умерло в больницах (24%).

Таким образом, частота ВСС в изучаемом регионе составила 25,4 на 100 тыс. населения трудоспособного возраста. При учете гендерного признака частота ВСС среди мужчин оказалась равной 46,1 на 100 тыс. населения, среди женщин – 7,5 на 100 тыс. населения в год, соотношение ВСС у мужчин/женщин – 6,1:1. Доля ВСС в структуре смертности от БСК составила 7,3%, а в структуре общей смертности – 2,9%.

На рис. 1 представлено распределение случаев ВСС у лиц различного возраста и пола.

Максимальное количество случаев ВСС было зарегистрировано в возрастной группе 55-64 года – 48 у мужчин и 10 у женщин (всего 54,7%).

Как видно из табл. 1, в структуре ВСС присутствовали 4 группы заболеваний, доля которых существенно различалась. Наиболее часто в качестве непосредственной причины смерти фигурировали те или иные формы хронической ИБС, несколько реже – острые формы ИБС. Доля КМП составила 18%, а в 2% случаев в посмертном диагнозе в качестве непосредственной причиной смерти была обозначена внезапная сердечная смерть.

Детализация причин смерти внутри групп выявила следующее распределение нозологий. Среди хронических форм ИБС в медицинских документах наиболее часто выставлялся диагноз «Других форм ИБС» (код по МКБ X I 25.8). Доля таких нозологий, как «Постинфарктный кардиосклероз» (I.25.2) и «Атеросклероти-

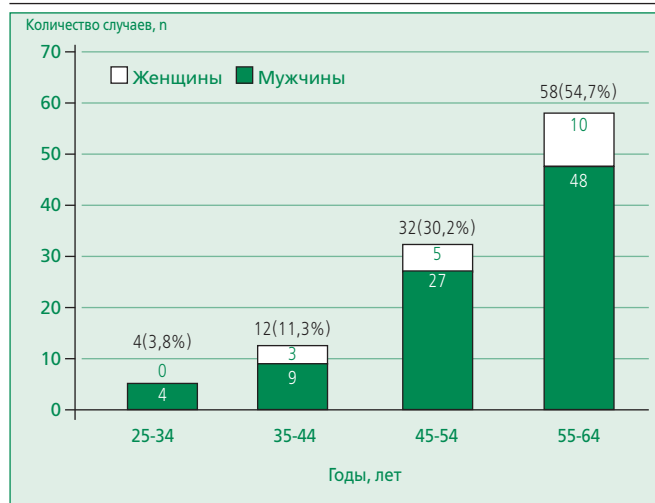


Рисунок 1. Распределение случаев ВСС у лиц различного возраста и пола

Над столбцами отражено общее количество (%) случаев ВСС в соответствующей возрастной группе без учета пола

ческая болезнь сердца» (I 25.1) была приблизительно одинаковой.

В структуре острых форм ИБС наиболее частым диагнозом были «Другие формы ИБС» (I 24.8). «Острый инфаркт миокарда» (I 21) был верифицирован у 7 умерших внезапно (7%), «Повторный инфаркт миокарда» (I 22) – в 5 случаях (5%).

В группе кардиомиопатий (КМП) частота «Алкогольной КМП» (I 42.6) и «Неуточненной КМП» была приблизительно одинаковой. У 3 умерших внезапно (3%) была верифицирована «Дилатационная КМП» (I 42.0).

У 2 внезапно скончавшихся лиц (2%) был выставлен диагноз «Внезапная сердечная смерть» (I 46.1).

Обсуждение

Смерть человека – всегда трагедия для его семьи и близких, однако смерть в пожилом возрасте все же имеет меньший социальный и эмоциональный компонент, чем внезапная смерть молодого человека, которого считали абсолютно здоровым еще накануне. Примером этому могут служить случаи ВСС среди спортсменов – популяции, традиционно считающейся эталоном здоровья – прямо во время соревнований, которые всегда вызывают широкий общественный резонанс. Надо также отметить, что именно на лицах трудоспособного возраста лежит основное бремя обеспечения социально-экономических гарантий всего населения страны, включая пенсионеров, поэтому потеря трудовой единицы – также трагедия для органов власти любого уровня.

Первые попытки систематизированного анализа эпидемиологии ВСС были выполнены в 1970-х годах прошлого века в рамках программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» [11-15]. Отдельному анализу подверглась популяция лиц трудоспособного возраста (табл. 2), что позволяет нам косвенно сравнивать эти данные с результатами собственного исследования. При этом, что большинство случаев ВСС происходит у пожилых лиц, акцент на изучении этого вопроса именно в популяции молодого и среднего возраста представляется нам абсолютно оправданным и важным по причинам, изложенным выше.

Таблица 1. Распределение случаев внезапной сердечной смерти по нозологической принадлежности

Основной диагноз	Код по МКБ–Х	Количество случаев	Доля нозологии, %	Доля всей группы, %
Острые формы ИБС				
Острый инфаркт миокарда	І 21	7	7	37
Повторный инфаркт миокарда	І 22	5	5	
Другие формы острой ИБС	І 24.8	26	25	
Хронические формы ИБС				
Постинфарктный кардиосклероз	І 25.2	9	8	43
Атеросклеротическая болезнь сердца	І 25.1	7	7	
Другие формы хронической ИБС	І 25.8	30	28	
Кардиомиопатии				
Дилатационная кардиомиопатия	І 42.0	3	3	18
Алкогольная кардиомиопатия	І 42.6	8	7	
Другая кардиомиопатия	І 42.8	9	8	
Внезапная сердечная смерть				
ВСС	І 46.1	2	2	2
ИБС – ишемическая болезнь сердца; ВСС – внезапная сердечная смерть				

Таблица 2. Частота ВСС среди лиц трудоспособного возраста (по данным программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда») [11-15]

Город	Частота ВСС на 100 тыс. населения в год		
	мужчины	женщины	соотношение мужчины:женщины
Города Европы			
Бухарест	26	2	13,0 : 1
Будапешт	70	20	3,5 : 1
Варшава	36	6	6,0 : 1
Прага	73	9	8,1 : 1
Тель-Авив	38	16	2,4 : 1
Лондон	76	35	2,2 : 1
Дублин	51	12	4,3 : 1
Хельсинки	159	21	7,6 : 1
Города СССР			
Москва	78	37	2,1:1
Каунас	54	5	10,8:1
Новосибирск	95	33	2,8:1
Вологда	99	15	6,6:1

ВСС – внезапная сердечная смерть

В большинстве городов стран Европы и СССР была зафиксирована частота ВСС в 2,5-3,5 раза выше, чем в нашей работе. Основной причиной таких различий, по-видимому, следует признать то, что за прошедшее с момента публикации данных работ время возможности лечения ИМ, включая фармакологическую и механическую реваскуляризацию, оптимизацию медикаментозного лечения, организацию системы неотложной помощи и реабилитации привели к существенному снижению смертности от этого заболевания.

В недавно завершившемся отечественном исследовании РЕЗОНАНС частота внезапной коронарной смерти (смерть от всех клинических острых форм ИБС с дополнительным включением случаев патологоанатомического понятия острой коронарной недостаточности), зарегистрированная в официальных статистических отчетах, составила 69 на 100 тыс. для мужчин и 26 на 100 тыс. для женщин [17]. Дополнительный коллегиальный анализ медицинской документации, опрос родственников умерших и врачей привел авторов исследования к заключению, что реальная частота внезапной коронарной смерти может быть еще в 2,5-2,8 раза выше. Основными причинами такого недоучета ВСС у больных ИБС признаны недостаточно активно проведенный диагностический поиск при установлении причины смерти (45,4%) и ошибки оформления медицинской документации (55,6%).

Следует отметить, эти значения значительно больше, чем в нашем регистре, и основной причиной таких различий, видимо, является то, что в исследование РЕЗОНАНС были включены пациенты всех возрастных групп, а основная доля умерших внезапно лиц реги-

стрировалась в возрасте 59-79 лет у мужчин и 69-89 лет у женщин, что делает сравнение не совсем корректным.

По данным другого отечественного исследования [18], объединившего результаты секций 19557 случаев лиц моложе 45 лет г. Москвы, умерших за период 2005-2007 гг. вне медицинских учреждений, частота ВСС соответствовала 92,5 случаям на 100 тыс. жителей. Вместе с тем следует отметить, что в данной работе критерием ВСС считали случаи скоропостижной смерти, когда в качестве основной причины была определена «острая сердечно-сосудистая недостаточность», т.е. классический временной критерий наступления смерти в течение 1 часа с момента ухудшения состояния не учитывался. Следовательно, можно полагать значительное завышение истинной частоты ВСС в данной работе, что не позволяет проводить полноценное сравнение полученных авторами результатов с другими исследованиями.

Наше исследование подтвердило ряд характерных эпидемиологических особенностей, выявленных во всех ранее выполненных работах – увеличение частоты ВСС с возрастом, преобладание случаев ВСС среди мужчин по сравнению с женщинами, а также наступление смерти преимущественно во внегоспитальных условиях.

Усредненные эпидемиологические показатели в США свидетельствуют о том, что доля ВСС (при условии 1-часового критерия включения) в структуре общей смертности составляет около 13%, а в смертности от болезни системы кровообращения – около 40% [9]. В нашей работе установлены существенно более низкие коэффициенты: 2,9% и 7,3% соответственно. По-видимому, основной причиной таких расхождений яв-

ляется тот факт, что в работе [9] расчеты были произведены для всей популяции умерших лиц без учета возраста, а в нашем исследовании – только для лиц трудоспособного возраста. Очевидно, что с увеличением возраста доля болезней системы кровообращения в общей структуре смертности увеличивается.

Анализ нозологической структуры ВСС в изучаемой популяции выявил, что наибольшая доля приходится на группу хронической ИБС – 43%, причем большинство случаев из этой группы (28%) – на «другие формы хронической ИБС» (I 25.8). Удельный вес таких диагнозов, как «Постинфарктный кардиосклероз» (I 25.2) и «Атеросклеротическая болезнь сердца» (I 25.1) составил 7% и 8%, соответственно. Последнему термину, широко распространенному в зарубежной литературе и имеющему свой код в МКБ, соответствуют более известные отечественным клиницистам и морфологам «Атеросклеротический кардиосклероз» и «Диффузный мелкоочаговый кардиосклероз» [19–21]. Наличие очагового (код I 25.2) и, в меньшей степени, диффузного кардиосклероза (код I 25.1) может рассматриваться в качестве морфофункционального субстрата для развития желудочковых нарушений ритма – основного механизма внезапной смерти. Однако, что вкладывалось в понятие «другие формы хронической ИБС» – не совсем ясно. Видимо, подобный диагноз с соответствующей кодировкой выставлялся врачами в тех случаях, когда не было убедительных клинических, в т.ч. анамнестических, и морфологических (в случае отсутствия секции) данных за острые формы ИБС, установленную ранее хроническую ИБС, а механизм смерти соответствовал критериям ВСС. Так, из всех случаев ВСС вскрытие не проводилось по тем или иным причинам у 44 умерших (41,5%), а за медицинской помощью ранее не обращались 54 человека (51%). Т.е. такая формулировка, скорее всего, становилась диагнозом исключения тогда, когда не было определенности в наличии той или иной нозологической единицы из группы ИБС. По данным отечественного исследования РЕЗОНАНС [17] в ряде случаев даже при наличии клинических и морфологических данных за обострение ИБС в медицинское свидетельство о смерти все равно выставляется код хронических форм ИБС.

Острые формы ИБС занимали 37% в структуре ВСС среди лиц трудоспособного возраста, причем 25% из них – «другие формы острой ИБС» (I 24.8), «острый» и «повторный» ИМ – 12%. И если понимание роли «инфаркта миокарда», острого или повторного, как нозологической структуры, приведшей в конечном итоге к смерти пациента, достаточно понятно, то, что кроется за обобщенной формулировкой «другие формы острой ИБС» требует пояснений. По сути, более понятным клиническим аналогом данного термина может

служить «острый коронарный синдром», обозначающий обострение ИБС, а также более известный и широко распространенный ранее среди морфологов термин «острая коронарная недостаточность» или «острая очаговая ишемическая дистрофия миокарда», введенный еще А.Л. Мясниковым в 1965 г. [19,22,23]. В эту же группу (I 24.8) входит и «острая (внезапная) коронарная смерть», термин, обозначающий смерть человека в течение 1 часа (по некоторым данным в течение 6–12 часов) с момента возникновения первых симптомов ишемии миокарда у пациента с ИБС. Морфологическим подтверждением последнего диагноза должно служить наличие острой очаговой ишемии миокарда у пациента с подтвержденным диагнозом ИБС. Однако, если при наличии клинических признаков ОКС на секции помимо очаговой ишемии обнаруживается и осложненная атеросклеротическая бляшка коронарной артерии, то следует диагностировать ИМ в ишемической стадии [19].

Обязательной рекомендацией при подозрении на ишемию миокарда при патологоанатомическом или судебно-медицинском исследовании является проведение макроскопической пробы, например, с нитросиним тетразолием или теллуридом калия [19]. Однако доступность их проведения в медицинских учреждениях различных регионов страны вызывает большие сомнения. В частности, в Брянской области ни патологоанатомические отделения, ни бюро судебно-медицинской экспертизы не обладают возможностями проведения данных проб. Следует также помнить, что морфологические признаки некроза, не требующие специальных методов диагностики, появляются не ранее 4–6 часов (до 12 часов), а положительные результаты макроскопических проб на выявление ишемии миокарда – через 30 мин от ее начала [23–25]. Здесь еще раз следует напомнить о явно недостаточной частоте вскрытий, выявленной в нашем исследовании даже у лиц трудоспособного возраста, умерших внезапно.

Кардиомиопатия как причина ВСС была зарегистрирована у 18% умерших, из них алкогольная КМП и «другие КМП» практически с одинаковой долей – 7% и 8%, соответственно, еще в 3% случаях была верифицирована дилатационная КМП. Следует сказать, что диагностика алкогольной КМП помимо медицинских сложностей имеет еще и социальный аспект. В реальной жизни ее частота может оказаться явно выше, чем верифицируется в официальной документации, маскируясь при этом кодами I 42.8 «другая КМП» или I 42.0 «дилатационная КМП». В частности, нами установлено, что у 19 человек (18%) в медицинской документации были указания на злоупотребление алкоголем. Кроме того, опрос родственников 26 умерших (с кем удалось установить связь и поже-

лавших ответить на вопросы анкеты) показал, что в 11 случаях (42% умерших) имелось употребление избыточных доз алкоголя.

В нашем исследовании были верифицированы 2 случая кодировки ВСС (I 46.1). Согласно Порядку оформления медицинских свидетельств о смерти (2013) [26] термин ВСС (I 46.1) в качестве первоначальной причины смерти использоваться не должен, и для уточнения причины смерти обязательным должно стать проведение патологоанатомического исследования. Однако, если весь арсенал клинических и патологоанатомических методов, исключив со всей определенностью насильственную смерть, не позволяет определить никакую конкретную нозологию, послужившую причиной смерти (в т.ч. внезапную коронарную смерть I24.8), термин «внезапная сердечная смерть» (I46.1) может быть использован для определения причины смерти [19,20].

Литература

1. Revishvili A.Sh., Neminsky N.M. Implantable cardioverter-defibrillator in preventing sudden cardiac death. *Vestnik Aritmologii* 2007; 47: 42-7. In Russian (Ревишвили А.Ш., Неминский Н.М. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти. *Вестник аритмологии* 2007; 47:42-7).
2. Bystander C.P.R., Swor R.A. Ventricular fibrillation, and survival in witnessed, unmonitored out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1995; 25:780-4.
3. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. pp. 865-908.
4. Culley L.L., Rea T.D., Murray J.A. et al. Public access defibrillation on out-of-hospital cardiac arrest: a community-based study. *Circulation* 2004; 109:1859-63.
5. Bokeria LA, Revishvili A.Sh., Neminsky N.M. Sudden cardiac death. Moscow: GEOTAR Media; 2011. In Russian. (Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Неминский Н.М. Внезапная сердечная смерть. М.: ГЭОТАР медиа; 2011).
6. Zheng Z.J., Croft J.B., Giles W.H. et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104:2158-63.
7. Cobb L.A., Fahrenbruch C.E., Olsufka M., Copass M.K. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *JAMA* 2002; 288:3008-13.
8. Myerburg R.J. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001; 12:369-381.
9. Myerburg R.J., Kessler K.M., Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85:12-20.
10. Sans S., Kesteloot H., Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task force of the European society of cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18:1231-48.
11. Mazur N.A., Zhukov V.N. Sudden death from acute coronary insufficiency. *Cardiologia*. 1976; 1:27-31. In Russian (Мазур Н.А., Жуков В.Н. Внезапная смерть от острой коронарной недостаточности. *Кардиология* 1976; 1:27-31).
12. Yanushkevich Z.I., Milashauskene M.A. Register outpatient cases of sudden death from acute myocardial infarction and acute coronary insufficiency and its importance to further improve the fight against coronary heart disease. *Cardiology* 1976; 1:22-6. In Russian (Янушкевич З.И., Милашаускене М.А. Регистрация случаев внезапной внебольничной смерти от острого инфаркта миокарда и острой коронарной недостаточности и ее значение для дальнейшего улучшения борьбы с ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 1976; 1:22-6).
13. Mazur N.A., Nikitin Y.P., Gafarov V.V. The results of the two-year epidemiological study of myocardial infarction in Novosibirsk. *Therapeuticheskiy Archiv* 1981; 8: 10-3. In Russian (Мазур Н.А., Никитин Ю.П., Гафаров В.В. Результаты двухлетнего эпидемиологического изучения инфаркта миокарда в Новосибирске. *Терапевтический архив* 1981; 8:10-3).
14. Mazur N.A., Riabokon O.S. The sudden death of myocardial infarction, its precursors, and prevention issues. *Cardiology* 1979; 12: 79-82. In Russian (Мазур Н.А., Рябоконт О.С. Внезапная смерть при инфаркте миокарда, ее предвестники и вопросы профилактики. *Кардиология* 1979; 12:79-82).
15. Banchikov G.T., Zinovenko T.N., Gudkov G.Y. Prehospital sudden death from acute coronary insufficiency and myocardial infarction (according to the register of acute myocardial infarction in Vologda). *Kardiologia* 1985; 4: 103-4. In Russian (Банщиков Г.Т., Зиновенко Т.Н., Гудков Г.Я. Внезапная добольничная смерть от острой коронарной недостаточности и инфаркта миокарда (по данным регистра острого инфаркта миокарда в Вологде). *Кардиология* 1985; 4:103-4).

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование популяции трудоспособного возраста Брянской обл. численностью 417740 человек показало, что частота внезапной сердечной смерти составляет 25,4 на 100 тыс. населения данного возраста. В структуре общей и кардиоваскулярной смертности доля ВСС составляет 2,9% и 7,3%, соответственно. Подавляющее большинство умерших – мужчины (85%), при этом в 76% смерть наступала вне стационаров. Установлена отчетливая взаимосвязь частоты ВСС с возрастом. Основными нозологическими формами, приведшими к внезапной смерти, стали хронические (43%) и острые (37%) формы ИБС.

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

16. Zhablov YI, Okrugin SA, Orlov SA. Long-term trends of morbidity, mortality and mortality from acute coronary catastrophes in the open population of Tomsk. the results of observation on the program "acute myocardial infarction register" (1984-1998 gg.). *Kardiologia* 2001; 7: 54-5. In Russian (Зяблов Ю.И., Округин С.А., Орлова С.А. Многолетние тренды заболеваемости, смертности и летальности от острых коронарных катастроф в открытой популяции Томска. результаты наблюдения по программе "Регистр острого инфаркта миокарда" (1984-1998 гг.). *Кардиология* 2001; 7: 54-5).
17. Jakushin S.S., Boytsov S.A., Fursenko G.I., Nikulina N.N., Akinina S.A. Sudden cardiac death in patients with coronary artery disease based on the results of the Russian multicenter epidemiological study of morbidity, mortality, quality of diagnosis and treatment of acute forms of coronary artery disease (resonance). *Rossiyskiy kardiologicheskij jurnal* 2011; 2: 59-64. In Russian (Якушин С.С., Бойцов С.А., Фурменко Г.И., Никулина Н.Н., Акинина С.А. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Российский кардиологический журнал* 2011; 2:59-64).
18. Makarov L.M., Solokhin Y.A. Community-acquired sudden cardiac death in children, adolescents and up to 45 years. *Kardiologia* 2009; 11: 33-8. In Russian (Макаров Л.М., Солохин Ю.А. Внезапная внебольничная сердечная смерть у детей, подростков и лиц до 45 лет. *Кардиология* 2009; 11:33-8).
19. Frank G.A., Zairatyants O.V., Shektor A.V. The wording of pathologic diagnosis of coronary heart disease (class IX «circulatory system diseases» ICD-10) Clinical recommendations. Moscow: Rossijskoe obshchestvo patologoanatomov; 2015. In Russian (Франк Г.А., Зайратьянц О.В., Шпектор А.В. Формулировка патологоанатомического диагноза при ишемической болезни сердца (класс IX «болезни системы кровообращения» МКБ-10). Клинические рекомендации. Москва: Российское общество патологоанатомов; 2015).
20. Zairatyants O.V., Kaktursky L.V. Formulation and comparison of clinical and pathologic diagnosis. Moscow: MIA; 2008. In Russian (Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагноза. Москва: МИА; 2008).
21. Zairatyants O.V., Kaktursky L.V. Formulation and comparison of clinical and pathologic diagnoses. Moscow: MIA; 2011. In Russian (Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов. М.: МИА; 2011).
22. Paltsev M.A., Kaktursky L.V., Zairatyants O.V., eds. National guidelines for pathological anatomy. Moscow: GEOTAR Media 2011. In Russian (Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В., ред. Национальное руководство по патологической анатомии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011).
23. Zairatyants O.V., Mishnev O.D., Kaktursky L.V. Myocardial infarction, acute coronary syndrome: definition, classification and diagnostic criteria. *Archiv patologii* 2014; 76 (6): 3-11. In Russian (Зайратьянц О.В., Мишнев О.Д., Кактурский Л.В. Инфаркт миокарда и острый коронарный синдром: дефиниции, классификация и критерии диагностики. - *Архив патологии* 2014; 76(6): 3-11).
24. Kakorina E.P., Aleksandrova G.A., Frank G.A., et al. The procedure for coding causes of death in certain diseases of the circulatory system *Archiv patologii* 2014; 76(4):45-52. In Russian (Какорина Е.П., Александрова Г.А., Франк Г.А., и др. Порядок кодирования причин смерти при некоторых болезнях системы кровообращения. *Архив патологии* 2014; 76(4):45-52).
25. Kumar V., Abbas A.K., Astor J.C. Robbins Basic Pathology. 9th Ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2013.
26. Weissman D.Sh., Leonov S.A. The procedure for registration of "medical certificate of death" in deaths from certain diseases of the circulatory system. Guidelines. Moscow: CNIIOIZ MZ RF; 2013. In Russian (Вайсман Д.Ш., Леонов С.А. Порядок оформления «медицинских свидетельств о смерти» в случаях смерти от некоторых болезней системы кровообращения / Методические рекомендации. М.: ЦНИИОИЗ МЗ РФ; 2013).

Поступила: 15.01.2016
Принята в печать: 04.02.2016

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИС-2

С.Ю. Марцевич^{1*}, Н.П. Кутишенко¹, А.В. Суворов¹, А.В. Загребельный¹, М.Л. Гинзбург², А.Д. Деев¹ от имени Рабочей группы исследования ЛИС-2

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

² Люберецкая районная больница №2. 140006, Люберцы, Октябрьский проспект, 338

Цель. Оценить отдаленный прогноз жизни больных, перенесших мозговой инсульт (МИ), и определить основные факторы, влияющие на него.

Материал и методы. В регистр ЛИС-2 были включены все больные (960 человек), перенесшие МИ или транзиторную ишемическую атаку за период с 01.01.2009 по 31.12.2011, поступившие в Люберецкую районную больницу №2. Первичной конечной точкой была общая смертность больных.

Результаты. Средний возраст больных был 72 ± 9 лет, 2/3 составили женщины. 207 больных (21,7%) умерли в стационаре, 753 были выписаны из стационара. Медиана наблюдения составила 2,8 (2,1; 3,5) лет. За этот период умерли 31,5% больных, 59,9% были живы, судьбу 8,6% больных выяснить не удалось. Основной причиной смерти (36%) был повторный МИ, 22,4% больных умерли от сердечной недостаточности.

Относительный риск (ОР) смерти значимо увеличивался с возрастом больных (ОР=1,1). Вероятность смерти увеличивалась также при наличии сахарного диабета (ОР=1,4), злоупотреблении алкоголем (ОР=2,3), любых признаков нарушения сознания в острой стадии МИ (ОР=1,6), сердечной недостаточности (ОР=1,6), фибрилляции предсердий (ОР=1,4). Больные, получавшие антагонисты кальция перед госпитализацией, имели меньший риск смерти, чем те, которые не получали этих препаратов (ОР=0,4). Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при выписке из стационара значимо снижало риск смерти в отдаленном периоде (ОР=0,7).

Заключение. Высокие показатели отдаленной смертности, зарегистрированные в регистре ЛИС-2, в значительной степени объясняются низким качеством первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: мозговой инсульт, регистр, отдаленный прогноз жизни, оценка прогностических факторов.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):51-55

The main factors affecting the long-term outcomes in patients after acute cerebrovascular disorder: results of the LIS-2 study

S.Yu. Martsevich^{1*}, N.P. Kutishenko¹, A.V. Suvorov¹, A.V. Zagrebelskiy¹, M.L. Ginzburg², A.D. Deev¹ on behalf of the Working Group of the LIS-2 study

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

² Lyubertsy District Hospital №2. Oktyabr'skiy prospect 338, Moscow Region, Lyubertsy, 140006 Russia

Aim. To evaluate the long-term prognosis of life in patients after cerebral stroke (MI) and to identify the main factors influencing it.

Material and methods. All patients (n=960) who had MI or transient ischemic attack in the period from 01.01.2009 to 31.12.2011, admitted to Lyubertsy district hospital №2, were included into the register of LIS-2. The primary endpoint was total mortality of patients.

Results. The average age of patients was 72 ± 9 years, 2/3 were women. 207 patients (21.7%) died in the hospital, 753 were discharged from the hospital. Median follow-up was 2.8 (2.1, 3.5) years. 31.5% of the patients died during this period. The main cause of death (36%) was re-MI, and 22.4% of patients died from the heart failure.

The relative risk (RR) of death was significantly increased with the age of patients (RR=1.1). The probability of death increased in the presence of diabetes mellitus (RR=1.4), alcohol abuse (RR=2.3), any signs of consciousness disorders in the acute phase of MI (RR=1.6), heart failure (RR=1.6), atrial fibrillation (RR=1.4). Patients who were treated with calcium channel blockers before admission to the hospital, had a lower risk of death than those who did not receive these drugs (RR=0.4). Prescription of ACE inhibitors at discharge from the hospital reduced significantly the risk of death in the long-term period (RR=0.7).

Conclusion. High rate of long-term mortality in the LIS-2 register can be largely explained by the poor quality of primary and secondary prevention of cardiovascular events.

Keywords: cerebral stroke, register, long-term prognosis of life, evaluation of prognostic factors.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):51-55

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

Мозговой инсульт (МИ), как известно, вносит значительный вклад в показатели заболеваемости и смертности населения практически во всех странах мира. Для нашей страны МИ имеет особую значимость, так как, к сожалению, регистрируются высокие показатели

смертности от этого заболевания [1, 2]. Наиболее изучен вопрос о течении МИ в острой стадии заболевания, ответ на него дают многочисленные регистры МИ, проводившиеся в нашей стране [3-8]. Значительно меньше информации имеется об отдаленном течении заболевания после перенесенного МИ и факторах, влияющих на его исходы.

В госпитальном регистре ЛИС-2 ставилась цель отследить судьбу больных, госпитализированных с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения» за трехлетний период в неврологическое отделение Люберецкой районной больницы №2. Основные результаты этого исследования неоднократно публиковались [9-11]. В данной публикации впервые проводится оценка основных факторов, оказавших влияние на отдаленные исходы заболевания.

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., проф., руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., зав. лабораторией фармакоэпидемиологических исследований того же отдела

Суворов Александр Юрьевич – н.с. того же отдела

Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с. того же отдела

Гинзбург Моисей Львович – к.м.н., зав. кардиологическим отделением Люберецкой районной больницы №2

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

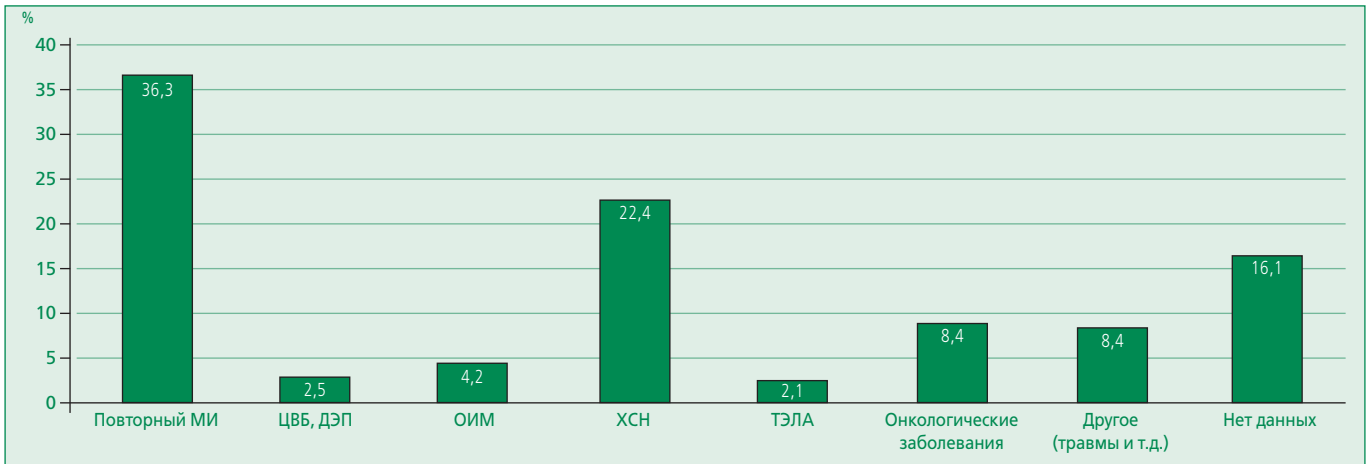


Рисунок 1. Структура причин смерти на постгоспитальном этапе (n=237)

МИ – мозговой инсульт; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь; ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия

По оси абсцисс - причины смерти. По оси ординат - частота смертей. Цифры обозначают % от общего числа смертей

Материал и методы

Протокол исследования ЛИС-2 был подробно описан ранее [9]. В него включались все больные, поступавшие в неврологическое отделение Люберецкой районной больницы №2 за период с 1 января по 31 декабря 2011 г. с подтвержденным диагнозом МИ (по ишемическому или геморрагическому типу) или транзиторной ишемической атаки. Из 960 больных, включенных в регистр, в стационаре умерли 207 человек (21,6%), выжили 753 человека (78,4%). Именно эта часть больных была основным предметом изучения данной работы.

Медиана длительности отдаленного наблюдения больных, с которыми удалось установить повторный контакт, составила 2,8 (2,1; 3,5) года. Первичной конечной точкой была общая смертность больных. В течение этого срока умерли 237 больных (31,5%).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета SAS ver. 9.2. (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA). Все статистические тесты были двусторонними, значимым считался уровень $p < 0,05$. Данные, соответствующие нормальному распределению, описаны числом пациентов, средним значением, стандартным отклонением среднего; количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, описаны при помощи медианы и интерквартильного размаха. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами, в процентах. Для сравнения между группами использован t-критерий Стьюдента для независимых выборок в случае нормально распределенных данных и U-критерий Мана-Уитни для данных, не соответствующих нормальному распределению. Межгрупповые сравнения качественных переменных проведено с помощью критерия χ^2 -Пирсона или точного теста Фишера. Изучение влияния факторов на исходы с расче-

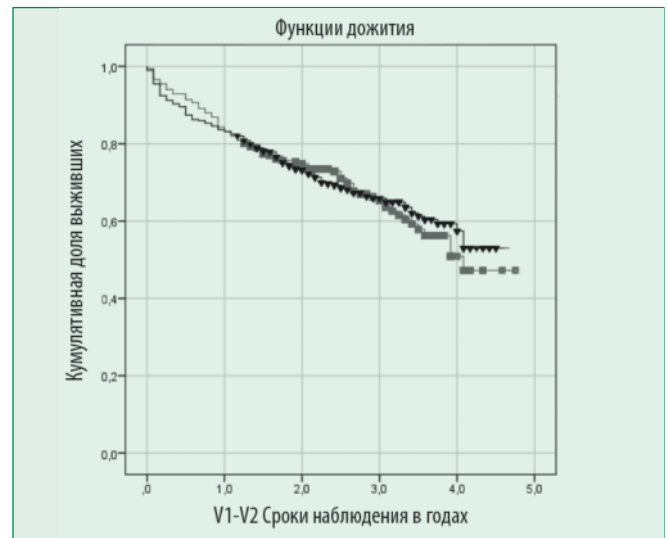


Рисунок 2. Кривая дожития Каплана-Мейера для 753 больных, выживших в острой стадии МИ и выписанных и стационара

Черным цветом обозначены женщины, серым цветом – мужчины

том относительного риска (ОР) проводилось с помощью регрессионного анализа Кокса с поправками на пол и возраст пациентов.

Результаты

На рис. 1 показаны основные причины смерти на постгоспитальном этапе болезни. Из него следует, что более трети больных умерли от повторного МИ. Следующей по частоте причиной смерти была сердечная недостаточность.

На рис. 2 представлены кривые выживаемости выписанных из стационара больных (отдельно для мужчин и для женщин). Очевидно, что показатели смертности для мужчин и женщин не различались. Хорошо видно также, что к 4-му году после референсного МИ в живых осталось не более половины больных.

Таблица 1. Влияние различных факторов на показатели отдаленной смертности 753 больных, выживших после мозгового инсульта

Параметр	ОР	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Значимость ОР, р
Демографические факторы				
Пожилый возраст	1,1	1,04	1,07	0,001
Мужской пол	0,8	0,60	1,32	0,088
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний*				
АГ в анамнезе	0,9	0,56	1,60	0,834
Сахарный диабет 2-го типа	1,4	1,00	1,89	0,050
Злоупотребление алкоголем	2,3	1,41	3,68	0,001
Наличие сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений				
ИБС	1,2	0,85	1,66	0,302
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,4	0,98	1,96	0,279
МИ в анамнезе	1,2	0,90	1,65	0,198
Фибрилляция предсердий	1,4	1,02	1,84	0,039
ХСН	1,6	1,12	2,18	0,009
Факторы, отражающие состояние в острой стадии МИ				
Тип референсного МИ	1,1	0,16	8,32	0,893
Нарушение сознания	1,6	1,22	2,20	0,001
Высокий уровень креатинина крови	1,0	1,00	1,01	0,262
Догоспитальная терапия				
Ингибиторы АПФ	0,8	0,58	1,05	0,108
Бета-адреноблокаторы	0,7	0,47	1,13	0,157
Диуретики	0,9	0,53	1,51	0,669
Антагонисты кальция	0,4	0,20	0,76	0,005
Антиагреганты	0,6	0,33	1,18	0,149
Статины	0,5	0,08	3,91	0,547
Терапия, назначенная при выписке				
Ингибиторы АПФ/АРА	0,7	0,52	0,95	0,021
Бета-адреноблокаторы	0,6	0,23	1,37	0,209
Диуретики	1,1	0,81	1,43	0,596
Антагонисты кальция	1,5	0,47	4,59	0,514
Антиагреганты	0,6	0,33	1,18	0,149
Статины	0,9	0,13	6,76	0,955
* Не анализировали роль гиперхолестеринемии и курения, так как более чем в 50% историй болезни эти данные либо отсутствовали, либо были сомнения в их достоверности				
ОР – относительный риск. ИБС – ишемическая болезнь сердца; МИ – мозговой инсульт; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент. АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина				

Оценка основных факторов, влиявших на отдаленные исходы болезни, приводится в табл. 1. Из нее следует, что одним из основных прогностически неблагоприятных факторов по уровню статистической значимости был возраст больных: вероятность смерти на каждый прожитый год увеличивалась на 10%. Из традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний отрицательное влияние на смертность оказывали сахарный диабет (ОР=1,4) и злоупотребление алкоголем (ОР=2,3).

Из факторов, зарегистрированных в острой стадии МИ, отчетливое неблагоприятное влияние на отдаленную выживаемость оказал факт нарушения сознания (ОР=1,6).

Из имеющихся у больных сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений значимую отрицательную прогностическую роль продемонстрировали фибрилляция предсердий (ОР=1,4) и, особенно, хроническая сердечная недостаточность (ОР=1,6). Интересно, что прием ряда лекарственных препаратов ассоциировался с улучшением отдаленного прогноза жизни. Из лекарств, назначавшихся перед госпитализацией, отчетливое положительное влияние на отдаленную смертность после МИ оказали антагонисты кальция (ОР=0,4).

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2016;12(1)

Из лекарств, рекомендованных при выписке из стационара, лишь ИАПФ/АРА значимо снижали риск смерти в отдаленном периоде ($OR=0,021$).

Обсуждение

Оценка отдаленной смертности больных, перенесших МИ, полностью подтвердила представление о крайне неблагоприятном отдаленном прогнозе жизни. Абсолютные показатели отдаленной смертности по данным нашего исследования оказались сопоставимыми с таковыми, полученными в ряде других регистров МИ [12, 13].

В ряде исследований при анализе отдаленной выживаемости больных после МИ авторы концентрировали свое внимание на изучении зависимости исхода болезни от вида МИ и обширности поражения головного мозга в острой стадии болезни [12, 14, 15]. Используемые в них методы верификации МИ, в первую очередь компьютерная томография, позволяли это сделать. В исследовании ЛИС-2 такой возможности не было, так как в период включения больных современные методы диагностики МИ и особенностей его течения в острой стадии еще не были общедоступны в стационаре, где проводилось исследование. Диагноз МИ ставился в основном по клиническим данным. Поэтому мы сконцентрировали свое внимание на анализе прогностического влияния сердечно-сосудистых факторов риска, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, а также получаемой больными терапии на догоспитальном этапе, и на терапии, назначенной при выписке из стационара.

Анализ традиционных факторов риска МИ, в первую очередь сердечно-сосудистых, в нашем исследовании был достаточно затруднен, в частности, из-за плохого сбора анамнеза при поступлении больных в стационар. Так, например, данные об уровне холестерина в крови в период, предшествовавший развитию МИ, оказались доступны менее чем в 50% историй болезни. Соответственно, мы не сочли возможным анализировать в целом прогностическую роль гиперхолестеринемии у всей обследованной когорты больных. По этой же причине мы не стали оценивать прогностическую значимость курения.

Не оказал никакого влияния на отдаленную выживаемость больных такой признанный фактор риска МИ, как артериальная гипертония. Этот факт может иметь несколько объяснений, но наиболее вероятное – что артериальная гипертония диагностировалась у подавляющего числа больных (более чем у 90% [10]) и фактически отсутствовала подгруппа больных без артериальной гипертонии, с которой можно было бы провести реальное сравнение отдаленной выживаемости.

Отчетливое неблагоприятное влияние на отдаленные исходы после перенесенного МИ оказали такие два фактора, как сахарный диабет и злоупотребление ал-

коголем, зарегистрированные при сборе анамнеза. Этот факт, безусловно, обладает важной практической значимостью.

Из сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний отрицательную прогностическую роль на отдаленную выживаемость сыграли хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий, что выглядит вполне логичным и подтверждается рядом других исследований [13]. Ранее перенесенный (перед референсным) МИ не оказал существенного влияния на отдаленную выживаемость больных. По-видимому, это объясняется тем, что он сыграл свою отрицательную роль в острой стадии референсного МИ [11]; для больных, переживших острую стадию, основным прогностически неблагоприятным фактором явился уже референсный МИ.

Из факторов, отражающих клиническое течение МИ в острой стадии, отчетливое неблагоприятное прогностическое влияние в отдаленные сроки наблюдения оказал факт нарушения сознания, по-видимому, косвенно связанный с тяжестью МИ. Больные, у которых регистрировалось нарушение сознания в остром периоде МИ, умирали более чем в 1,5 раза чаще, чем те, у которых нарушения сознания не было.

В настоящей работе проводился анализ влияния на отдаленный прогноз жизни больных факта приема лекарственных препаратов до развития референсного МИ (догоспитальная терапия) и препаратов, назначенных при выписке из стационара. Ранее нами отмечалось, что в целом качество этой терапии было очень далеким от современных клинических рекомендаций [16]. Тем не менее, некоторая часть больных принимала лекарственные препараты, имеющие доказанное влияние на исходы болезни, как при первичной, так и при вторичной профилактике МИ.

Анализ показал, что антагонисты кальция, принимаемые до развития референсного МИ, значимо улучшали отдаленный прогноз жизни больных. Интересно, что это в целом соответствует данным, полученным в рандомизированных клинических исследованиях, доказавших основную роль этой группы препаратов как средства первичной профилактики МИ [17, 18]. Не менее интересно, что из препаратов, рекомендованных после перенесенного МИ у выживших больных, только ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента продемонстрировали отчетливое положительное влияние на отдаленные исходы заболевания. Это также в определенной степени совпадает с данными рандомизированных клинических исследований [19]. Безусловно, анализ эффективности препаратов в рамках регистра (т.е. в рамках обычной клинической практики) имеет ряд существенных ограничений и требует специальных методических подходов (такой анализ планируется провести в дальнейшем), тем не менее, по-

лученное при анализе отчетливое положительное прогностическое влияние двух названных групп препаратов вряд ли является случайным.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали очень высокую смертность больных, выживших после перенесенного МИ. Наиболее значимыми факторами, определявшими неблагоприятный исход, были пожилой возраст, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, те или иные нарушения сознания в остром периоде МИ, наличие фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Ряд лекарственных препаратов, принимавшихся перед развитием МИ, а также рекомендованных при выписке после МИ, оказали положительное влияние на смертность. Большинство названных выше факторов в той или иной степени поддаются коррекции в рамках как первичной, так и вторичной профилактики. Это, в свою оче-

редь, позволяет надеяться на возможность улучшения отдаленной выживаемости больных после МИ при условии совершенствования системы профилактических мероприятий. Особую роль в этом процессе играет своевременное применение лекарственных препаратов с доказанным действием на отдаленный прогноз жизни больных.

Рабочая группа исследования ЛИС-2: А.В. Акимова, М.Л. Гинзбург, Е.В. Даниэльс, Н.А. Дмитриева, Л.Ю. Дроздова, Н.Ю. Журавская, Н.П. Кутишенко, О.В. Лерман, Ю.В. Лукина, М.М. Лукьянов, С.Ю. Марцевич, А.Ю. Суворов, В.П. Смирнов, А.В. Фокина.

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

Литература

- Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke* 2014;9(1):6-18.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129(3):e28-292.
- Spirin NN, Korneeva NN. These hospital stroke in Kostroma. *Fundamental'nye Issledovaniya* 2012; 4: 123-8. In Russian (Спирин Н.Н., Корнеева Н.Н. Данные госпитального инсульта в Костроме. Фундаментальные Исследования 2012;4:123-8).
- Malakshinova ZH, Manzhueva TK, Tsyrenov B.Ts. Morbidity and mortality from stroke in Ulan-Ude on the register data for the years 2005-2007. *Byulleten' VSNTs SO RAMN* 2008; 3 (61): 99-100. In Russian (Малакшинова З.Х., Манжуева Т.К., Цыренов Б.Ц. Заболеваемость и смертность от мозгового инсульта в г. Улан-Удэ по данным регистра за 2005-2007 гг. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2008;3(61):99-100).
- Lebedev IA, Anischenko LI, Akinina SA, et al. Clinical and epidemiological features of stroke in the Khaty-Mansysk Autonomous Okrug (according to the population register). *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii* 2011; 3 (35): 103-7. In Russian (Лебедев И.А., Анищенко Л.И., Акинина С.А., и др. Клинико-эпидемиологические особенности мозгового инсульта в Ханты-Мансийском автономном округе (по данным популяционного регистра). Вестник Российской Военно-медицинской академии 2011;3(35):103-7).
- Kotova EY, Mashin VV. Epidemiology and major risk factors for stroke in Ulyanovsk (according to the register of stroke). *Ulyanovskiy Mediko-biologicheskij Zhurnal* 2011; 2: 100-7. In Russian (Котова Е.Ю., Машин, В.В. Эпидемиология и основные факторы риска развития инсульта в г. Ульяновске (по данным регистра инсульта). Ульяновский Медико-биологический Журнал 2011;2:100-7).
- Starodubtseva OS, Begicheva SV Analysis of the incidence of stroke with the use of information technology. *Fundamental'nye Issledovaniya* 2012; 8: 424-7. In Russian (Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. Фундаментальные Исследования 2012;8:424-7).
- Didenko MA, Shprakh BV, Martynenko EA The structure, outcomes and risk factors of cerebral stroke according to the hospital register in Irkutsk. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal* 2008; 4: 10-4. In Russian (Биденко, М.А., Шпрах, В.В., Мартыненко Е.А. Структура, исходы и факторы риска мозговых инсультов по данным госпитального регистра в г. Иркутске. Сибирский Медицинский Журнал 2008; 4: 10-4).
- Boytsov S.A., Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., et al. Lyubertsy study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013;9(2):114-22. (In Russ.) DOI:10.1234/1819-6446-2013-2-114-122 Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(2):114-22.
- Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Suvorov A.Y., et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included into the LIS-2 register (Lyubertsy study of mortality in patients after stroke). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015;11(1):18-24. In Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015;11(1):18-24).
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov A. Yu, et al., On behalf of the working group study "LIS-2." Analysis of anamnestic factors and their role in determining the nearest (hospital) prognosis in patients after stroke or transient ischemic attack. register LIS-2 results. *Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal* 2015; 6 (122): 14-9. In Russian (Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Суворов А. Ю., и др. от имени рабочей группы исследования "ЛИС-2". Анализ анамнестических факторов и их роль в определении ближайшего (госпитального) прогноза у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты регистра ЛИС-2. Российский Кардиологический Журнал 2015; 6 (122): 14-9).
- Kim D., Lee S.H., Kim B.J., et al. Korean Stroke Registry investigators. *Eur Heart J* 2013;34:2760-7.
- Fang M.C., Go A.S., Chang Y., et al. Long-term survival after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology* 2014; 82: 1033-7.
- Lakshminarayan K., Berger A.K., Fuller C.C., et al. Trends in 10-year survival of patients with stroke hospitalized between 1980 and 2000: The Minnesota stroke survey. *Stroke* 2014; 45: 2575-81.
- Ntaios G., Papavasileiou V., Makaritsis K., et al. Association of ischaemic stroke subtype with long-term cardiovascular events. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1108-14.
- Suvorov A.Y., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Evaluation of the conformity of cardiovascular therapy to current clinical guidelines in the improvement of outcomes in patients after stroke (according to the LIS-2 register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015;11(3):247-52. In Russian (Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др., от имени рабочей группы исследования ЛИС-2. Оценка соответствия современным клиническим рекомендациям сердечно-сосудистой терапии, направленной на улучшение исходов после перенесенного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015; 11: 247-52).
- Staessen J, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension in Europe. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
- Liu L., Wang J.G., Celis H., Staessen J.A. Implications of Systolic Hypertension in China trial. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 499-505.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.

Поступила: 12.02.2016

Принята в печать: 18.02.2016

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И ГОСПИТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА: ДАННЫЕ РЕГИСТРА (Г. ХАБАРОВСК). ЧАСТЬ 1

Л.Н. Малай^{1*}, Л.В. Солохина¹, Ю.М. Бухонкина², К.Е. Пошатаев³,
Н.В. Гараева³, А.А. Лецкин³

¹ Дальневосточный государственный медицинский университет
680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

² Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения
680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9

³ Краевая клиническая больница № 2. 680030, Хабаровск, ул. Павловича, 16

Цель. Оценить клинико-анамнестические данные пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), госпитализированных в стационар, обладающий возможностью проведения первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), по данным регистра ОИМ г. Хабаровска.

Материал и методы. В регистр внесены сведения обо всех пациентах, последовательно госпитализированных в региональный сосудистый центр г. Хабаровска в период с 01.01.2014 по 31.03.2014 г. В исследование включен 321 пациент.

Результаты. Включено 177 пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМнST; 55,14%), 135 – с ОИМ без подъема сегмента ST (ОИМбнST; 42,05%), 9 (2,8%) – с ранним рецидивом ОИМ и с ранней постинфарктной стенокардией. В первые 6 часов в сосудистый центр поступили 54,19% больных с референсным ОИМ, до 12 часов – 65,39%. Системный тромболитизис проведен у 20 пациентов (6,2%). ЧКВ со стентированием КА было успешно проведено у 122 пациентов (68,92%) с ОИМнST и у 25 больных (18,5%) – с ОИМбнST. Средний койко-день составил 8,6 сут. Общая летальность – 9% (n=29).

Заключение. Настоящее лечение больных ОИМ (современная фармакотерапия, первичное ЧКВ) ассоциируется с низкой летальностью, однако к целям совершенствования лечения при ОИМ могут быть отнесены позднее обращение пациентов, и, как следствие, поступление 29,59% больных с ОИМ через сут от начала заболевания; низкий процент межстационарных переводов (4,36%).

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, регистр, Хабаровск.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):56-62

Characteristic features, treatment and hospital outcomes in patients with acute myocardial infarction: Khabarovsk Register data. Part I

L.N. Malay^{1*}, L.V. Solokhina¹, Y.M. Bukhonkina², K.E. Poshataev³, H.B. Garayev³, A.Ya. Letskin³

¹ Far Eastern State Medical University. Muraviev-Amursky ul. 35, Khabarovsk, 680000 Russia

² Postgraduate Institute for Public Health Workers. Krasnodarskaya ul. 9, Khabarovsk, 680009 Russia

³ Regional clinical hospital № 2. Pavlovicha ul. 1b, Khabarovsk, 680030 Russia

Aim. To assess clinical and medical history data of patients with acute myocardial infarction (AMI) admitted to the hospital with a possibility of primary percutaneous coronary intervention (PCI), according to the AMI Register in Khabarovsk.

Material and methods. The AMI Register includes data on all patients consecutively admitted to the Khabarovsk Regional Vascular Center from 01.01.2014 till 31.03.2014. 321 AMI patients were included into the study.

Result. 177 patients with ST-segment elevation AMI (55.14%) were enrolled into the Register as well as 135 patients with non-ST-segment elevation AMI (42.05%) and 9 patients with early recurrent myocardial infarction and early postinfarction stenocardia (2.8%). 54.19% of patients with a reference AMI admitted to the vascular center in the first 6 hours, and 65.39% of patients – in the first 12 hours. The systemic thrombolysis was carried out in 20 patients (6.2%). PCI with coronary stenting was carried out successfully in 122 patients (68.92%) with ST-segment elevation AMI and in 25 (18.5%) patients with non-ST elevation AMI. The average hospital stay was 8.6 days and total mortality – 9% (n=29).

Conclusion. The present treatment of AMI patients (modern pharmacotherapy, primary PCI) is associated with a low lethality. The late admitting of patients and as a result – admitting of 29.59% of AMI-patients in a day after AMI onset is a point for the improvement of AMI management as well as low rate of the interhospital transfers (4.36%).

Keywords: acute myocardial infarction, register, Khabarovsk.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):56-62

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): l-malay@rambler.ru

Сведения об авторах:

Малай Людмила Николаевна – аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения ДВГМУ

Солохина Людмила Васильевна – д.м.н., профессор той же кафедры

Бухонкина Юлия Михайловна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Института повышения квалификации специалистов здравоохранения Хабаровского края

Пошатаев Кирилл Евгеньевич – главный врач Краевой клинической больницы № 2, г. Хабаровск

Гараева Наталья Викторовна – зам. главного врача по медицинской части той же больницы

Лецкин Александр Яковлевич – зам. главного врача, руководитель сосудистого центра той же больницы

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является одним из наиболее тяжелых осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), характеризующийся высоким уровнем смертности и инвалидизации [1-3].

Существенная часть пациентов ОИМ умирает в острой стадии заболевания (госпитальный период), однако риск сердечно-сосудистых событий, особенно смерти, у этих пациентов и в более поздние сроки остается высоким как в российских [4-7], так и в международных регистрах и исследованиях [8-13].

Одним из важных условий сокращения смертности населения России от сосудистых катастроф, а именно

от ОИМ, стало внедрение в различных регионах страны системы первичных и региональных сосудистых центров (РСЦ), в которых активно используются эндоваскулярные методы лечения ОИМ, экспресс-диагностика некроза миокарда, круглосуточная эхокардиография сердца и магистральных сосудов. Создание таких центров позволило существенно повысить уровень доступности современной диагностической техники и рентгенэндоваскулярных методов лечения для пациентов с ОИМ [14-16].

По результатам европейских рандомизированных контролируемых исследований летальность среди больных ОИМ, получающих полный объем современной терапии, составляет 5-7% [17,18].

Приятным и долгожданным событием стало принятие РФ в европейскую программу Stent For Life на конгрессе Европейского общества кардиологов в Лондоне в 2015 г. К сожалению, несмотря на стандарты и рекомендации по лечению больных данной нозологии, в РФ существуют межрегиональные различия по маршрутизации, сроках поступления в РСЦ, количеству первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), особенностям реабилитации, что существенно влияет на госпитальную и отдаленную выживаемость больных ИМ.

Предпосылки

Оценка качества оказания медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) посредством проспективных регистров должна стать обязательной частью рутинной клинической практики. Важнейшим аспектом при этом является оценка отдаленных и среднесрочных исходов после ОИМ.

В нашей стране известно весьма ограниченное количество регистров ОКС и ОИМ, большинство из них ограничивается констатацией особенностей заболевания на момент острой стадии заболевания [5-8,19,20]. Значительно реже приводятся данные об отдаленных исходах болезни и о роли конкретных факторов, определяющих эти исходы [3,21-23]. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших ОИМ) явилось регистром ОИМ, который проводился в «дореперфузионную» эру лечения в течение 3-х лет на территории Люберецкого района Московской области [24,25].

В ноябре 2012 г был организован первый московский регистр ОКС как краткосрочная программа (длительностью 7 дней) в 32 стационарах (41% с возможностью выполнения коронарных процедур) с оценкой отдаленных исходов через 6 мес [26,27].

В марте-апреле 2015 г. был проведен российский регистр ОКС «Рекорд-3» продолжительностью 30 дней (<http://www.acs-registry.ru/>), первые результаты которого были доложены на кардиологическом конгрессе 23.09.15 г. в Москве.

Цель настоящего исследования: оценить клинико-анамнестические данные пациентов с ОИМ, госпитализированных в стационар, обладающий возможностью проведения первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), по данным регистра ОИМ г. Хабаровска.

Материал и методы

Организован и создан регистр пациентов с верифицированным ОИМ и ранними осложнениями (рецидив, ранняя постинфарктная стенокардия), госпитализированных и проходивших лечение в РСЦ г. Хабаровска в 1-м квартале 2014 г.

Всего в исследование были включены все последовательно госпитализированные пациенты с верифицированным ОИМ с подъемом (ОИМпST) и без подъема сегмента ST, а также 9 человек с ранними рецидивами ОИМ и ранней постинфарктной стенокардией, потребовавших повторной госпитализации, в РСЦ на базе КГБУЗ ККБ № 2 г. Хабаровска в период с 01.01.2014 по 31.03.2014 г. Данные на включенных пациентов заносились сначала в специально разработанные регистрационные карты, затем – в электронную базу данных. Время начала развития симптомов и время первого обращения за помощью собирались со слов больных или врачей «Скорой помощи» (из пункта «анамнез болезни»).

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи пакета программ для статистической обработки данных Statistica 6.1 (Statsoft Inc.). Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), стандартного отклонения (σ) – для признаков, имеющих непрерывное распределение. Оценивали также частоту признаков с дискретными значениями, оценку достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат), критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Характеристика включенных пациентов

Всего в исследование был включен 321 пациент [177 (55,14%) с ОИМпST; 135 (42,05%) – с ОИМбпST; 4 – с ранним рецидивом ОИМ (1,25%); 5 – с ранней постинфарктной стенокардией (1,56%)]. Средний возраст составил $66,4 \pm 11,7$ лет.

В табл. 1 представлены основные клинико-демографические характеристики больных, включенных в исследование.

Значительная часть больных (примерно 2/3) до ОИМ уже страдала ИБС, кроме того, треть пациентов уже перенесла ОИМ, т.е. для них референсный ОИМ был по-

Таблица 1. Основные демографические и клиничко-анамнестические характеристики больных перед референсным ОИМ (n=321)

Параметр	n (%)
Возраст >65 лет	163 (50,77)
Женщины	157 (48,9)
Трудовая занятость	104 (22,42)
Статус пенсионера	247 (76,94)
Ранее установленная стенокардия	147 (45,79)
ОИМ в анамнезе	101 (31,46)
АКШ в анамнезе	42 (13,08)
КАГ в анамнезе	42 (13,08)
Стентирование коронарных артерий в анамнезе	21 (6,54)
ОНМК	33 (10,28)
Артериальная гипертензия	255 (79,43)
Фибрилляция предсердий	59 (18,38)
Сахарный диабет	64 (22,06)
Курение	65 (20,2)
Гиперхолестеринемия*	221 (68,85)
ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; АКШ – аортокоронарное шунтирование; КАГ – коронарная ангиография	
*Критерии гиперхолестеринемии: общий холестерин (ОХС) >5 ммоль/л у всех включенных в исследование + ОХС >4 ммоль/л у принимавших статины до референсной госпитализации (согласно Российским рекомендациям V пересмотра по диагностике и нарушениям липидного обмена)	

вторным. Многие больные имели в анамнезе перенесенный мозговой инсульт и сахарный диабет (СД).

У части пациентов (около 1/5) в анамнезе отсутствовали указания на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), при этом практически все больные имели типичные факторы риска (ФР) ИБС (часто по несколько ФР). Значительная часть пациентов имела АГ, гиперхолестеринемия [в том числе 40 (12,46%) больных, принимавших статины до референсной госпитализации и не достигших целевого значения ОХС <4 ммоль/л]. Таким образом, закономерно, что референсный ОИМ был следствием прогрессирования уже имевшихся ССЗ, в первую очередь ИБС (различных ее форм), либо следствием влияния многочисленных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР). В табл. 2 представлены клинические данные и данные инструментального и лабораторного обследования пациентов стационаре.

В первые 3 часа была госпитализирована треть пациентов, до 6 часов – половина больных с ОИМ. Тропониновый тест проводился у 59 пациентов (18,38%), эхокардиография (ЭХО-кг) в стационаре – у 264 (82,4%). По данным ЭХО-кг передний ИМ верифицирован у 80 (24,92%) пациентов, нижний ИМ – у 77 (23,98%), у 93 (28,97%) пациентов выявлен ОИМ без гипокинеза. Низкая фракция выброса левого желудочка

Таблица 2. Основные клинические и лабораторные данные, полученные при поступлении в стационар (n=321)

Параметр	n (%)
Госпитализация в первые 3 ч	105 (32,7)
Госпитализация в от 3 до 6 ч	69 (21,49)
Госпитализация в первые 12 ч	210 (65,39)
Тромболизис	20 (6,2)
САД, мм рт. ст.	139,8 (± 27,5)
ДАД, мм рт. ст.	84,7 (± 14)
ЧСС, уд/мин	79 (± 18,1)
Острая сердечная недостаточность, в т.ч.	107 (33,33)
• Класс Killip I	69 (64,5)
• Класс Killip II	1 (0,9)
• Класс Killip III +IV	37 (34,5)
Подъем ST по ЭКГ	160 (48,84)
ЭКГ без ишемических изменений	12 (3,74)
Определение уровня тропонина	59 (18,38)
Гемоглобин, г/л	132,4 (± 19,5)
ОХС, ммоль/л	6 (± 1,6)
Глюкоза крови >6,5 ммоль/л	135 (42,05)
Определение КФК	298 (92,83)
Повышение КФК	157 (48,9)
Креатинин крови, мкмоль/л	110,3 (± 28,7)
САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ОХС – общий холестерин; КФК – креатинфосфокиназа	

(ФВ ЛЖ) <40% выявлена у 27 (8,4%) пациентов, ФВ ЛЖ от 40 до 55% – у 135 (42,05%), сохранная ФВ ЛЖ (>55%) – в 97 (30,2%) случаях. У 107 (33,3%) больных по данным ЭХО-кг регистрировалась гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), у 67 (20,87%) – относительная митральная регургитация ≥2 степени. Острая аневризма ЛЖ по данным ЭХО-кг диагностирована у 49 включенных в исследование (15,26%), острый тромб ЛЖ – у 8 (2,49%). Синусовый ритм при поступлении на ЭКГ регистрировался у большинства пациентов – 274 (85,35%), фибрилляция/трепетание предсердий (ФП/ТП) – у 43 (13,4%).

Реперфузионная терапия

Догоспитальный тромболизис проводился 12-ти пациентам, госпитальный – 8. Доля больных, подвергшихся системному тромболизису (пулолаза, альтеплаза), была очень мала – 6,2% от всех пациентов.

207 больным (64,48%), включенным в исследование, проводилась коронароангиография (КАГ), при этом 123 (59,42%) пациентам КАГ была проведена в течение 3 часов от момента поступления в РСЦ, а 142 (68,59%) – до 12 часов. По данным КАГ в равной степени (по одной трети) имелось однососудистое, дву-

сосудистое и многососудистое поражение коронарных артерий (КА) (табл. 3).

Окклюзия инфаркт-связанной артерии диагностирована у 104 больных (56,2%), у 63 (34,05%) был выявлен стеноз >70%. Стентирование КА выполнено 151 пациенту (72,94% от всех КАГ), практически всем (n=148; 98%) – одного сосуда.

Реперфузионная терапия при ИМпST (n=177)

Процедуре ЧКВ подверглись 141 пациент (79,6%) с ОИМпST. Частота первичного ЧКВ (в первые 12 часов от начала заболевания) составила 65,5% (n=116), отсроченного ЧКВ (свыше 12 часов от начала заболевания) – 14,12% (n=25, в том числе у 6 больных после ТЛТ), при этом у 1 пациента были выявлены интактные КА. ЧКВ «отчаяния» (на фоне кардиогенного шока, распространения симптомов ишемии, электрической нестабильности миокарда) было проведено 4 больным (2,25%). Таким образом, 122 пациента с ОИМпST (68,92%) подверглись процедуре ЧКВ со стентированием КА.

Реперфузионная терапия при ИМбпST (n=135)

В табл. 4 представлены сравнительные данные о проведении ЧКВ при ИмпST и ИмбпST.

Осложнения и исходы

Длительность пребывания в РСЦ составила 8,6 дней (от 2 часов до 20 сут). За период госпитализации у включенных пациентов развились следующие осложнения: ОЧН III-IV класс по Killip (кардиогенный шок, отек легких) – у 37 (11,53%), из них кардиогенный шок (без отека легких) – у 27 (8,41%), нарушения ритма – у 86

(26,79%), желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков – у 2 (0,62%), тромбоэмболия легочной артерии – у 1 пациента (0,3%), ранний рецидив ОИМ в период пребывания – у 2 больных (0,62%). Кровотечения во время госпитализации и лечения регистрировались у 13 пациентов (4,04%): геморрагический инсульт с летальным исходом (n=3), геморрагический инсульт без летального исхода (n=1), кровотечения других локализаций (преимущественно желудочно-кишечный тракт; n=9). У 7 пациентов развившееся кровотечение потребовало отмены антитромботических препаратов.

В РСЦ умерли 29 больных (9%), из которых с ОИМпST – 27, с ОИМбпST – 2. Среди умерших доля пациентов старше 70 лет была высокой – 65,5% (n=19), старше 80 лет (максимальный возраст 90 лет) – 41,3% (n=12). Реперфузионная терапия у данной категории пациентов была проведена в 15 случаях (51,72%): первичное ЧКВ – в 13, ТЛТ – 1, ТЛТ+ЧКВ – 1.

Обсуждение

В последнее время самым надежным способом получения информации о реальной клинической практике являются регистры различных заболеваний. Главным образом это касается ОИМ, заболевания, которое характеризуется, с одной стороны, высокой госпитальной и отдаленной летальностью, с другой стороны – наличием конкретных доказательств возможности улучшения прогноза жизни (госпитальные и отдаленные исходы).

Очевидно, что за последние годы в РФ и в мире произошли многие изменения, связанные с лечением ОИМ: завершился нацпроект «Здоровье», в частности, «Сосудистая программа», и было открыто много «сосудистых центров»: первичных и региональных. Во многих регионах было проведено обустройство кардиологических больниц, созданы «инфарктные сети», что привело к изменению транспортировки пациентов с ОКС. Актуальность проблемы ОИМ подчеркивается обновлением международных клинических руководств (самые последние – Европейские рекомендации по лечению ОКС без подъема сегмента ST 2015 г) [28]. В лечении ОИМ изменились некоторые подходы (первичное ЧКВ, фармако-инвазивный подход, новые антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты).

Таблица 3. Характер поражения КА по данным КАГ (n=207)

Количество пораженных КА	n (%)
Один сосуд	69 (33,3)
Два сосуда	55 (26,5)
Три и более	61 (29,46)
Интактные коронарные артерии	22 (10,62)
Аномалия коронарных артерий	2 (0,9)
КА – коронарная артерия	

Таблица 4. Частота ЧКВ, ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной КА при ИмпST и ИмбпST

Признаки	ИмпST, (n=177)	ИмбпST, (n=135)	p
ЧКВ, n (%)	141 (79,6)	57 (42)	< 0,001
Первичное ЧКВ, n (%)	116 (65,5)	25 (18,5)	< 0,001
Отсроченное ЧКВ, n (%)	25 (14,1)	32 (23,7)	< 0,05
ЧКВ со стентированием КА, n (%)	122 (68,9)	25 (18,5)	< 0,001
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КА – коронарная артерия			

Таблица 5. Клинико-демографические характеристики пациентов в Хабаровском регистре и некоторых других регистрах

Параметр	Хабаровский регистр (n=321)	Московский регистр (n=584) [26,27]	РЕКОРД 1-2 (n=2452) [5,6]	РЕКОРД 3 (n=2370)*	ЛИС (n=1133) [24,25]	ACS-Snapshot RUS (n=135) [29]	EHS-ACS (n=16906) [30]	GRACE (n=11389) [8,31]
Средний возраст, годы	66,4	66,4	63,6	64,6	65,3	65	61,5	66,3
Женщины, %	48,9	44,2	65,5	61	45,5	41	24,7	33,5
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	31,46	42,4	34,4	33	21,2	32	21,3	32
ОНМК, %	10,28	10,1	9,9	7	9,0	-	5,6	8,3
ЧКВ/АКШ, %	19,62	10,3	7,2	11,1	-	8	17,9	26,6
АГ, %	79,43	89,3	82,9	85,9	76,4	81	57,4	57,8
Гиперхолестеринемия, %	68,85	24,7	25,8	26,1	34,5	39	44	43,6
Курение, %	22,2	25,1	31,6	27,4	28,9	31	34,8	56,7
Сахарный диабет, %	22,1	20,4	16,3	18,9	17,8	19	29	23,3

*данные из доклада Эрлиха А.Д., д.м.н, старшего научного сотрудника Лаборатории клинической кардиологии ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России (Российский национальный конгресс кардиологов; 23.09.2015, Москва)

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аорто-коронарное шунтирование;
АГ – артериальная гипертензия

Необходимо отметить, что начало работы над регистром (2014 г.) пришлось на пик благополучия в стране и медицине.

В настоящей статье представлены основные результаты ретроспективной части первого Хабаровского регистра ОИМ, которые характеризуют анамнестические и демографические показатели включенных пациентов и частоту развития неблагоприятных исходов. Если в предыдущих регистрах ОИМ и ОКС изучались сведения о пациентах из нескольких стационаров (с возможностью и без возможности проведения первичного ЧКВ), то мы создали регистр ОИМ на базе одного лечебного учреждения – РСЦ, который функционирует в г. Хабаровске с 2012 г. К сожалению, до настоящего времени в Дальневосточном федеральном округе, в частности, в г. Хабаровске не предпринимались попытки оценить особенности лечения ОИМ в данном регионе (с большим количеством населенных пунктов с малым количеством жителей; с большими расстояниями до лечебных учреждений; с плохой транспортной доступностью) как на догоспитальном, госпитальном и амбулаторном этапах лечения.

Полученные в Хабаровском регистре демографические и анамнестические данные включенных пациентов в целом соответствуют данным из других регистров (табл. 5).

Необходимо отметить, что в анализируемых историях болезни кратко или не всегда полно отражалась информация о факторах риска ССЗ (курение, ожирение, малоподвижный образ жизни, отрицательные психосоциальные факторы, документированная гиперхолестеринемия), а также о принимаемой до ОИМ медикаментозной терапии (группы препаратов, названия и дозы). Это частично можно объяснить тяжелым состоянием пациентов и ограниченностью времени

у врача при первичном осмотре (оценка объективного состояния больного, динамики ЭКГ, ЭХО-кг, маркеров некроза миокарда, выбор стратегии реперфузии).

В нашем регистре правила расчета интервалов времени до начала ЧКВ не были предварительно стандартизированы, поэтому оно не в полной мере соответствовало традиционно принятому времени «дверь – баллон». Половина больных с референсным ОИМ поступила в РСЦ в первые 6 часов (54,19%), до 12 часов – практически две трети (65,39%). Это, с одной стороны, указывает на уже отлаженную работу бригад СМП и врачей поликлиник (хотя остается далеким до оптимального), с другой – позволило провести первичное ЧКВ как приоритетную методику лечения больных с ОИМнСТ (ЧКВ у 79,6% пациентов, из них 65,5% – первичное ЧКВ, ЧКВ со стентированием – 68,9%,). Такая точка зрения закреплена и в последних Европейских рекомендациях по ведению больных ОИМнСТ: «В первые 12 часов от начала заболевания методом выбора реперфузионной терапии у больных ОИМнСТ является первичное ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии при условии, что оно может быть выполнено опытным хирургом в первые 60 мин от момента первого осмотра больного врачом» (класс рекомендаций IA) [15]. Отсроченное ЧКВ при ОИМбнСТ проводилось достоверно чаще, чем первичное. Доля ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМнСТ была в 3,7 раза чаще, чем при ОИМбнСТ (табл. 4). Это позволило добиться снижения летальности суммарно до 9% в рамках регистра (при ОИМнСТ – 8,4%, при ОИМбнСТ – 0,62%).

По результатам последнего Европейского регистра [18] лидерами из всех стран Европейского Союза (ЕС)

по первичному ЧКВ являются Чехия, Швейцария, Швеция, Польша, Нидерланды, Германия, в которых более 90% больных ОИМпСТ получают первичное ЧКВ. Этапом идеально организованной и успешно работающей системы оказания помощи больным ОИМ является Чешская Республика (территория 78,870 км², население – 10460030 человек, плотность населения – 132,6 на 1 км²), где в 22 круглосуточных ЧКВ-центрах при оптимальной маршрутизации больных проводится 92% первичных ЧКВ у больных ОИМпСТ, средний срок госпитализации составляет 3-4 дня, а летальность всего 6,7% [17]. Для сравнения, на территории Хабаровского края (в 10 раз больше Чехии – 788600 км²) с населением в 8 раз меньше численности данной страны – 1300400 человек, плотностью населения – 1,8 на 1 км² действует 1 РСЦ с круглосуточным режимом работы в г. Хабаровске и 2 первичных региональных сосудистых центра без возможности круглосуточной работы в г. Хабаровске и Комсомольске-на-Амуре. Естественно, что количество первичных ЧКВ будет ниже, а летальность больных с ОИМ будет выше в таких отдаленных и малозаселенных областях и краях РФ, как Хабаровский и Красноярский края с плотностью населения 1,8 и 1,2 человека на 1 км², соответственно. В 2014 г. средняя летальность от ОИМ в РСЦ г. Хабаровска составила 8,3%, по Хабаровскому краю – 14%.

Влияние реабилитации и вторичной профилактики на отдаленные исходы у больных после референсно-

го ОИМ в реальной клинической практике, а именно приверженности комплексной медикаментозной терапии, особенностей организации третьего (поликлинического) этапа наблюдения и лечения, а также частоты проведения полной реваскуляризации миокарда – темы для будущих работ и исследований.

Заключение

Регистр ОИМ на базе РСЦ г. Хабаровска позволил получить объективные данные о демографических, анамнестических и клинических характеристиках больных ОИМ с подъемом и без подъема сегмента ST в г. Хабаровске в ЧКВ-стационаре. Несмотря на существенные положительные изменения в организации помощи больным ОИМ, в ходе проведения регистра было выявлены следующие особенности: низкий процент определения тропонинов у больных с ОИМбпСТ, для которых этот этап диагностики очень важен; в ЧКВ-центр поступает преимущественно городское население (6,5% сельского населения), отмечается низкий процент межстационарных переводов (4,36%); позднее обращение пациентов и, как следствие, поступление трети больных с ОИМ (29,59%) через сутки от начала заболевания.

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

Литература

1. Strom BL, Kimmel SE, Yennessy S, eds. Pharmacoeconomics. 5th ed. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2012
2. Metelitsa V.I., Mazur N.A. Epidemiology and prevention of coronary heart disease. Moscow: Meditsina; 1976. In Russian (Метелица В.И., Мазур Н.А. Эпидемиология и профилактика ишемической болезни сердца. Москва: Медицина; 1976).
3. Zyblov YI, Okrugin SA, Orlova SD. Long-term incidence trends, mortality and mortality from acute coronary catastrophes in the open population of Tomsk. Observations on the program "acute myocardial infarction register" (1984-1998 gg.). Kardiologiya 2001; 7: 54. In Russian (Зяблов Ю.И., Округин С.А., Орлова С.Д. Многолетние тренды заболеваемости, смертности и летальности от острых коронарных катастроф в открытой популяции Томска. Результаты наблюдения по программе «Регистр острого инфаркта миокарда» (1984-1998 гг.). Кардиология 2001; 7: 54).
4. Gafarov VV Gorokhov EV, Gafarov AV, Tatarinov VV. Acute myocardial infarction in the Arctic region of Russia (Yakutsk) among the population aged 25 - 64 years (WHO program "acute myocardial infarction register"). Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk 2010; 30 (3): 64-70. In Russian (Гафаров В.В., Горохова Е.В., Гафаров А.В., Татаринова В.В. Острый инфаркт миокарда в арктическом регионе России (г. Якутск) среди населения в возрасте 25-64 лет (Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»). Бюллетень Сибирского отделения Российской академии наук 2010; 30 (3): 64-70).
5. Ehrlich AD, Gratsiansky NA. RECORD / RECORD register. Treatment of patients with acute coronary syndrome in hospitals with and without the possibility of the invasive coronary procedures. Kardiologiya 2010; 7: 8-14. In Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД/Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острым коронарным синдромом в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. Кардиология 2010; 7: 8-14).
6. Ehrlich AD, Gratsiansky NA. Acute coronary syndrome without ST elevation in the actual practice of Russian hospitals. Comparative data registers "Record-2" and "RECORD". Kardiologiya 2012; 10: 9-16. In Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром без подъемов ST в реальной практике российских стационаров. Сравнительные данные регистров «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД». Кардиология 2012; 10: 9-16).
7. Kosmacheva ED, Pozdnyakov OA, Kruberg LK et al. The first results of the register of acute coronary syndromes in the Krasnodar region. Aterotromboz 2010; 1: 109-14. Kosmacheva E.D., Позднякова О.А., Кругберг Л.К. и др. Первые результаты регистра острых коронарных синдромов в Краснодарском крае. Атеротромбоз 2010; 1: 109-14.
8. Goldberg RJ, Currie K, Briedger D et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). Am J Cardiol 2004; 93 (3): 288-93.
9. Collinson J, Flather MD, Fox KAA et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndrome in the UK (PRAUS-UK). Eur Heart J 2000; 21 (17): 1450-7.
10. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2056-2.
11. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. Eur Heart J. 2005; 26 (1): 18-26.
12. Cox DA, Stone GW, Grines CL et al. Comparative early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (from CADILLAC trial). Am J Cardiol 2006; 98 (3): 331-7.
13. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E et al. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA Registry). Eur Heart J 2007; 28 (12): 1409-17.
14. Barbarash LS, Artamonova GV, Murashkovsky AL, et al. Organizational approaches to providing care for patients with acute coronary syndrome in Kemerovo. Doktor.Ru 2013; 6 (84): 24-8. In Russian (Барбараш Л.С., Артамонова Г.В., Мурашковский А.Л., и др. Организационные подходы к оказанию помощи пациентам с острым коронарным синдромом в Кемерово. Доктор.Ру 2013; 6 (84): 24-8).
15. Steg Ph. G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2012; 33: 2569-619.
16. National guidelines on the diagnosis and treatment of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. Neotlozhnaya kardiologiya 2014; 1: 42-64. In Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Неотложная кардиология 2014; 1: 42-64).
17. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. Eur Heart J 2010; 31: 943-57.

18. Steen D., Kristensen S.D., Laut K.G. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011. *Eur Heart J* 2014; 35: 1957-70.
19. Boytsov SA, Krivonos OV, Oshchepkova EV et al. Evaluation of the implementation of measures aimed at reducing the mortality from cardiovascular diseases in the regions included in the program in 2008, according to monitoring the Health Ministry and the Russian Register of ACS. *Menedzher zdravookhraneniya* 2010; 5: 19-29. In Russian (Бойцов С.А., Кривонос О.В., Ощепкова Е.В. и др. Оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний в регионах, включенных в программу в 2008 году, по данным мониторинга Минздрава России и Регистра ОКС. Менеджер здравоохранения 2010;5:19-29).
20. Garganeeva AA, Okrugin SA, Zhablov YI. WHO program "acute myocardial infarction register": 25-year epidemiological study of myocardial infarction in the medium urbanized city in Western Siberia. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2010; 1 (25): 44-9. In Russian (Гарганеева А.А., Округин С.А., Жаблов Ю.И. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое изучение инфаркта миокарда в средне урбанизированном городе Западной Сибири. Сибирский медицинский журнал 2010; 1(25): 44-9).
21. Boytsov SA, Martsevich SY, Kutishenko NP et al. The registers in cardiology. The basic rules of conduct and a real opportunity. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2013; 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. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013;1: 4-9).
22. Gafarov VV, Gafarov AV, Blaginitina MY. WHO program "acute myocardial infarction register": 25-year epidemiological study of myocardial infarction in Russia (1977-2001). *Kardiologiya* 2005; 8: 48-50. In Russian (Гафаров В.В., Гафарова А.В., Благинина М.Ю. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое исследование инфаркта миокарда в России (1977-2001). Кардиология 2005; 8: 48-50).
23. Ehrlich AD, Gratsiansky NA. The results of the six-month monitoring of patients with acute coronary syndromes in the Russian record register. *Kardiologiya* 2011; 12: 11-6. In Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в российском регистре РЕКОРД. Кардиология 2011;12: 11-6).
24. Martsevich SY, Ginzburg ML, Kutishenko NP et al. Lyubertsy study on mortality in patients with acute myocardial infarction. First results of the LIS. *Klinitsist* 2011; 1: 24-7. In Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования ЛИС. Клиницист 2011;1: 24-7).
25. Martsevich SY, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. The LIS Study (Lyubertsy study of mortality in patients with acute myocardial infarction). Portrait of the sick. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2011; 10 (6): 89-93. In Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(6): 89-93).
26. Ehrlich AD, Matskeplishvili ST, Gratsiansky NA, Buziashvili YI. Moscow Register of ACS. Moscow's first case of acute coronary syndrome: characteristics of patients, treatment, and outcomes during hospital stay. *Kardiologiya* 2013; 12: 4-13. In Russian (Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. Московский регистр ОКС. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. Кардиология 2013;12: 4-13).
27. Ehrlich AD. Moscow's first case of acute coronary syndrome: results of a 6-month follow-up. *Neotlozhnaya kardiologiya* 2014; 2: 3-9. In Russian (Эрлих А.Д. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: результаты 6-месячного наблюдения. Неотложная кардиология 2014;2: 3-9).
28. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(3):267-315.
29. Erlikh AD, Matskeplishvili ST, Gratsiansky NA, Buziashvili Iul. Prehospital management of patients with acute coronary syndrome in Moscow. Data of the first Moscow "snapshot" register. *Kardiologiya* 2013;53(11):9-16. In Russian (Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. Московский регистр ОКС. Лечение больных с острым коронарным синдромом в Москве на догоспитальном этапе (данные Первого московского регистра). Кардиология 2013; 11: 9-16).
30. Schiele F., Hochadel M, Tubaro M. et al. EHS-ACS-III: Euro Heart Survey Acute Coronary Syndromes III. Report on EHS Congress 13.08.10. Available at: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2010/congress-reports/Pages/710-4-EHS-ACS-III.aspx>. Checked by 15.02.2016.
31. Steg Ph.G., Goldberg RJ, Gore J.M. et al. GRACE Investigators. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with an acute coronary syndrome in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002;90: 358-63.

Поступила: 09.02.2016

Принята в печать: 13.02.2016

ШКАЛА МОРИСКИ-ГРИНА: ПЛЮСЫ И МИНУСЫ УНИВЕРСАЛЬНОГО ТЕСТА, РАБОТА НАД ОШИБКАМИ

Ю.В. Лукина*, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко

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

Рассматривается один из наиболее распространенных тестов для оценки приверженности лечению – 4-вопросная шкала Мориски-Грина. Оцениваются достоинства (универсальность, лаконичность) и недостатки (недостаточно высокие чувствительность и специфичность) данного теста. Недочеты 4-вопросной версии теста были учтены авторами при разработке новой – 8-вопросной версии шкалы по оценке приверженности терапии. Последний вариант теста Мориски отличается высокой чувствительностью при достаточно хорошей специфичности. Универсальность новой версии теста подтверждена исследованиями. Показана предпочтительность использования данного теста для скрининг-оценки приверженности лечению у пациентов с различными хроническими заболеваниями, а также использования 8-вопросной шкалы Мориски в качестве эталона при разработке и валидации новых опросников по приверженности терапии.

Ключевые слова: приверженность лечению, шкала Мориски-Грина, опросник.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):63-65

The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes

Yu.V. Lukina*, S.Yu. Martsevich, N.P. Kutishenko

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

One of the most common tests for evaluating of medication adherence – 4-question scale Moriscos-Green – is considered. Advantages (flexibility, conciseness) and disadvantages (insufficient sensitivity and specificity) of this test are presented. Disadvantages of 4-question version of the test were considered by the authors in development a new version of the scale (8-question) to assess medication adherence. The latest version of the Moriscos test has a high sensitivity in a fairly good specificity. The versatility of the new version of the test is confirmed by the studies. Preference in the use of this test is shown for screening assessment of medication adherence in patients with various chronic diseases. Besides the use of 8-question Moriscos scale is proved as a reference in the development and validation of new questionnaires on adherence to therapy.

Keywords: medication adherence, Moriscos-Green scale, questionnaire.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):63-65

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

Введение

Решение вопросов недостаточной приверженности к терапии является одной из актуальных проблем современной медицины и общества, и в основном ассоциируется с длительной терапией хронических заболеваний. Низкая приверженность к лечению является одной из главных причин уменьшения выраженности терапевтического эффекта, существенного повышения вероятности развития осложнений основного заболевания, приводящего к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение.

Вопросы оценки и прогнозирования приверженности к лечению у конкретного больного, наряду с поиском наиболее эффективных методов для ее повышения, не потеряли своей актуальности. До сих пор «золотого стандарта» определения приверженности пациента к терапии не существует. Среди десятка методов диагностики и контроля того, как больной соблюдает данные ему рекомендации по приему лекарственных препаратов и из-

менению образа жизни, нет ни одного, лишённого недостатков и с высокой точностью дающего ответы на данные вопросы.

Одним из наиболее часто используемых методов оценки приверженности является анкетирование пациентов. Согласно одной из классификаций методов оценки приверженности опросники и шкалы выделяются в отдельную группу наряду с группами клинических, фармакологических и физических методов. Кроме того, необходимо учитывать неоднородность понятия «приверженность», например, наличия потенциальной приверженности к лечению, которую диагностируют у пациента до назначения ему терапии, и фактической приверженности, выявляющей реальное соблюдение конкретным больным данных ему врачебных рекомендаций по приему лекарственных препаратов [1, 2].

Тест Мориски-Грина

Наиболее известным, простым и лаконичным признан тест Мориски-Грина, валидированный в 1985 г. и опубликованный авторами в 1986 г. С тех пор данный тест широко применяется в клинической практике для скрининга приверженности пациентов к приему лекарственных препаратов [3]. Тест включает в себя 4 вопроса (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4), определяющие, пропускает ли больной прием лекарственных препаратов, если чувствует себя хорошо или плохо, забывает ли он принимать ле-

Сведения об авторах:

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

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

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований того же отдела

карства и внимательно ли относится к рекомендованному времени приема препаратов. На каждый вопрос предлагается выбрать положительный или отрицательный ответ (да/нет). Каждый отрицательный ответ оценивается в 1 балл. Пациенты, набравшие 4 балла, считаются приверженными к терапии, 1-2 балла – не приверженными, 3 балла – недостаточно приверженными, с риском перехода в группу неприверженных к лечению. Несомненными преимуществами теста является его краткость и, соответственно, быстрота выполнения, универсальность (что позволяет использовать тест у больных различными заболеваниями), простота интерпретации результатов теста. Тест Мориски-Грина применяется при стандартном обследовании пациентов с различными хроническими заболеваниями для выявления потенциально неприверженных лечению больных, требующих большего врачебного внимания. MMAS-4 часто используется в научных исследованиях при изучении различных аспектов проблемы приверженности, в том числе, при разработке новых опросников и шкал, в качестве эталонного теста для валидации новых анкет [4,5].

Однако за видимыми преимуществами шкалы Мориски-Грина скрываются и недостатки этого метода оценки приверженности. По мнению самих авторов, данный тест обладает лишь 44% чувствительностью и 47% специфичностью, т.е. не позволяет выявить практически половину неприверженных пациентов. Эти данные подтвердили Pineiro F. и соавт., проводившие тестирование 6 методик оценки приверженности у больных артериальной гипертензией (АГ). Методом контроля был подсчет принятых таблеток и измерение АД, которые проводились неожиданно для пациента за 2-3 дня до предполагаемого по исследованию заключительного визита в клинику (во избежание эффекта «предвизитной подготовки», когда за несколько дней до визита к врачу пациент начинает строго соблюдать рекомендации по приему препарата, которых до этого не придерживался) [4]. Шкала Мориски-Грина из 4 вопросов показала средние результаты: у приверженных пациентов тест продемонстрировал положительный результат в 66% случаев, а у неприверженных – отрицательный в 44%. Прогностическая ценность теста Мориски-Грина была оценена Pineiro F. и соавт. всего в 39,6% [6].

Новый тест Мориски

В 2008 г. M.Green и соавт. провели апробацию нового теста, состоящего из 8 вопросов – MMAS-8 в группе из 1367 пациентов с АГ [7]. В новой шкале неизменным остался лишь вопрос о том, забывает ли пациент принимать назначенные лекарства, дополнительно введен вопрос с развернутым ответом (в отличие от дихотомического да/нет – в остальных случаях) о том, как часто пациент забывает принять все назначенные пре-

параты. Вопрос о прекращении приема препаратов в случае улучшения самочувствия трансформировался в 2 вопроса: о прекращении приема лекарств при ощущении, что симптомы болезни находятся под контролем, и о наличии неудовлетворенности больного из-за необходимости соблюдения режима приема лекарственных препаратов. Вопрос о прекращении приема препарата в случае ухудшения самочувствия дополнен сбором информации о том, сообщает ли пациент о таком эпизоде своему лечащему врачу. Также авторы вносят информацию о пропусках в приеме лекарственных препаратов за последние 2 нед, о приеме всех назначенных лекарств за вчерашний день, а также о том, забывает ли пациент брать с собой лекарства и принимать их в случае каких-то поездок.

По 1 баллу начисляется за каждый отрицательный ответ, за исключением вопроса о приеме всех препаратов за вчерашний день (1 балл за ответ «да»). В вопросе с ранжированными ответами 1 балл начисляется только за ответ «никогда». Высоко приверженными считаются пациенты, набравшие 8 баллов, средне приверженными – получившие 6-7 баллов, и плохо приверженными – те, кто набрал менее 6 баллов. Результаты опроса по новой шкале из 8 вопросов коррелируют с прежним 4-вопросным вариантом (коэффициент корреляции Пирсона=0,64, $p<0,05$). Чувствительность и специфичность нового теста составила 93% и 53%, соответственно [7, 8].

Апробация нового теста

Тесты Мориски создавались для пациентов, страдающих АГ, однако апробация тестов у больных с другими нозологиями, подтвердила удовлетворительную точность новой шкалы. Так, у пациентов, принимающих варфарин, чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая способность MMAS-8 выявлять пациентов с плохо контролируемым МНО была 73,0%, 35,6%, 49,5% и 60,5%, соответственно [9]. Данный тест продемонстрировал высокий уровень надежности (коэффициент альфа Кронбаха=0,77) при использовании у больных острым инфарктом миокарда [10]. При использовании MMAS-8 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа была выявлена не очень высокая чувствительность 8-вопросной версии: чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая способность составили 51%, 64%, 71% и 43%, соответственно [11]. Высокая надежность теста была подтверждена и при использовании его у амбулаторных пациентов с психическими заболеваниями [8].

Заключение

Таким образом, результаты целого ряда исследований демонстрируют сохранение универсальности при

I ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ (ФАКТ - 2016)

Всероссийская научно-практическая
конференция с международным участием



ФАКТ 2016

23-24 марта 2016

Участие БЕСПЛАТНОЕ

Для оформления участия необходимо пройти
регистрацию на официальном сайте мероприятия

Официальный сайт конференции: www.anticoagulants.ru

Место проведения
Москва

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

значительном повышении чувствительности 8-вопросного теста Мориски по сравнению с 4-вопросной версией. Достаточная простота, краткость и высокая надежность шкалы MMAS-8 подтверждает предпочтительность использования данного теста для скрининг-оценки приверженности к приему лекарственных препаратов у пациентов с различными хроническими за-

болеваниями, а также применения в качестве эталона при разработке и валидации новых опросников по приверженности к терапии.

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

Литература

1. Martsevich, SY, Navasardyan AR, Kutishenko NP et al. Experience the study of atrial fibrillation based on the register PROFILE. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2014; 13 (2): 35-9. In Russian (Марцевич, С.Ю., Навасардьян А.Р., Кутишенко Н.П. и соавт. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2014; 13(2): 35-9).
2. Martsevich, SY, Navasardyan AR, Kutishenko NP, Zakharova AV. Assessment of adherence to the admission of new oral anticoagulants (PLA) in patients with atrial fibrillation (AF) according to the register PROFILE. *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (6): 625-30. In Russian (Марцевич, С.Ю., Навасардьян А.Р., Кутишенко Н.П., Захарова А.В. Оценка приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) по данным регистра ПРОФИЛЬ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10(6): 625-30).
3. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24(1): 67-74.
4. Kalashnikova MF, Bondarev IB, Lihodey NV. Adherence to treatment with type 2 diabetes: the definition, the modern methods of assessing patient treatment. *Lechashchiy Vrach* 2015; 3: 27-33. In Russian (Калашникова М.Ф., Бондарева И.Б., Лиходей Н.В. Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения. *Лечащий Врач* 2015; 3: 27-33).
5. Lukina YuV, Ginzburg ML, Smirnov VP et al. Adherence to treatment, prior hospitalization for patients with acute coronary syndrome. *Klinitsist* 2012; 2: 45-53. In Russian (Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и др. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. *Клиницист* 2012; 2: 45-53).
6. Pineiro F, Gil V., Donis M., Orozco D. et al. The validity of 6 indirect methods for assessing drug treatment compliance in arterial hypertension. *Aten Primaria* 1997; 19 (7): 372-4.
7. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Harry J. Ward. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(5): 348-54.
8. Cuevas C., Peñate W. Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in a psychiatric outpatient setting. *International Journal of Clinical and Health Psychology* 2015; 18(2): 121-9.
9. Wang Y., Kong M.C., Ko Y. Psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients taking warfarin. *Thrombosis and Haemostasis* 2012; 108: 789-95.
10. Yan J., You L.-M., Yang Q., et al. Morisky. Translation and validation of a Chinese version of the 8-item Morisky medication adherence scale in myocardial infarction patients. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2014; 20: 311-7.
11. Sakthong P., Chabunthom R., Charoevisuthiwongs R. Psychometric properties of the Thai version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with type 2 diabetes. *Annals of Pharmacotherapy* 2009; 43: 950-7.

Поступила: 22.02.2016

Принята в печать: 25.02.2016

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА – НОВЫЙ СПУТНИК НА МАРШРУТЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: НЕОЖИДАННЫЕ РОЛИ СТАРЫХ СОСЕДЕЙ

О. М. Драпкина^{1*}, А. Н. Кабурова²

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Россия, Петроверигский пер., 10 стр.3

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

Последнее десятилетие характеризуется значимой переоценкой причастности бактерий кишечника к прогрессированию хронических заболеваний. Пристальное внимание исследователей сконцентрировано на совершенствовании понимания метаболических путей двух компонентов пищи – холина и L-карнитина, которые стоят у истоков формирования триметил-N-оксида (ТМАО). Эта небольшая молекула получила признание в связи с ее способностью влиять на атерогенез, увеличивая, таким образом, риск основных сердечно-сосудистых событий и ухудшая прогноз пациентов. Данная работа нацелена на обсуждение обновленной концепции зависимости от микробиоты кардиометаболических последствий употребления продуктов, богатых четвертичными аминами, а также затрагивает существующие способы влияния на образование ТМАО, их ограничения и направления будущих исследований в этой области.

Ключевые слова: триметил-N-оксид, микробиота, атеросклероз, метаболизм, сердечно-сосудистые маркеры.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):66–71

Gut microbiota – a new companion on the path of cardiovascular diseases progression: surprising roles of long-time neighbors

O. M. Drapkina^{1*}, A. N. Kaburova²

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

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

The last decade is marked by the significant reinterpretation of the gut microbiota contribution to chronic disease progression. The researchers' careful attention is focused on improving the understanding of the metabolic pathways of two dietary compounds – choline and L-carnitine, which stand at the origins of trimethylamine N-oxide (TMAO) formation. This small molecule of great expectations has gained an impressive appreciation due to its ability to promote atherogenesis, and thus increasing the risk of major adverse cardiovascular events and affecting patients' prognosis. This paper aims to discuss updated concept of microbiota-dependent cardiometabolic consequences of consumption of food rich in quaternary amines as well as to touch upon the currently existing interventions in TMAO production, their limitations and future scientific directions.

Keywords: trimethylamine N-oxide, microbiota, atherosclerosis, metabolism, cardiovascular markers.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):66–71

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) наряду с онкологическими составляют наиболее угрожающую пару среди причин смерти во всем мире. Несмотря на интенсивное и продолжительное изучение этих глобальных неинфекционных вызовов, многие детали их развития остаются нераскрытыми, что препятствует созданию более эффективных препаратов, влияющих на ключевые факторы патогенеза. С другой стороны, сердечно-сосудистые заболевания обладают высоким превентивным потенциалом, что не может не увлекать исследователей в связи с несравненно большей экономической и клинической эффективностью этой стратегии.

Предпосылки к изучению взаимоотношений кишечной микробиоты и сердечно-сосудистой патологии

Несмотря на интенсивные поиски наследуемых факторов риска ССЗ, например, таких как Полное исследование ассоциаций (GWAS – Genomic

wide association study), менее 20% атрибутивного сердечно-сосудистого риска являются генетически детерминированными [1]. Атеросклероз лежит в основе развития многих ССЗ. Эффективность статинов в снижении частоты кардиоваскулярных событий и уровня общей смертности у пациентов высокого риска доказана в крупных клинических рандомизированных исследованиях. Тем не менее, даже при использовании современных эталонов гиполипидемической терапии, у большинства пациентов остается достаточно высокий резидуальный кардиоваскулярный риск, составляющий как минимум 50%. Данную проблему не удастся решить даже путем использования максимальных доз статинов [2,3]. В исследовании INTERHEART были определены девять потенциально модифицируемых факторов риска инфаркта миокарда, которые имели стабильное значение, независимо от региона и этнической принадлежности [4]. Однако вмешательство в «большую девятку» составляющих риска до сих пор далеко от полной реализации своего потенциала. Складывающаяся картина приводит к тому, что тема многогранного взаимодействия генетических, средовых и нутритивных факторов, способствующих развитию атеросклероза, продолжает пользоваться интересом ученых [5–7].

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый заместитель директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ
Кабурова Анастасия Николаевна – клинический ординатор кафедры факультетской терапии ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Ключевые постулаты основоположника концепции биоценоза Карла Мебиуса, высказанные в XIX веке, хорошо вписываются в контекст человеческой популяции и означают, что взаимодействие микробных «комменсалов» и человека может лежать в основе формирования здоровья и болезни. Это находит отражение в современных исследованиях, ставших фундаментом нового направления в изучении причинных факторов атеросклероза [8]. В течение последнего десятилетия наблюдается возрастающий интерес к публикациям, связывающим жизнедеятельность кишечной микробиоты с широким кругом хронических заболеваний человека: ожирением, сахарным диабетом (СД), неалкогольной жировой болезнью печени, раком, остеопорозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [9-16]. Растет осознание гипотезы, что кишечная микробиота определяет, каков будет характер ответа «хозяина» на факторы окружающей среды (в частности, диету) и, соответственно, какой кардиометаболический фенотип у него сформируется [17].

Современная концепция роли микробиоты

Существующая тенденция характеризуется переоценкой отношения к микробным «комменсалам», населяющим наш организм. Большая часть из них сосредоточена в кишечнике, представляя сложную экосистему, которая содержит в себе 100 триллионов микроорганизмов, представленных 5 тысячами видов [5, 18]. Ее представители выполняют разнообразные функции, которые недоступны организму человека в частности, участвуют в синтезе витамина К и биотрансформации части нутриентов. Кроме того, кишечная микробиота позволяет получать энергию из неперевариваемых компонентов пищи, таких как растительные полисахариды. Предполагается, что микробиота кишечника, участвуя в кумуляции пищевой энергии и контроле энергетического гомеостаза, способна вносить вклад в развитие СД 2 типа и ожирения [19]. На основе поступивших в систему пищеварения нутриентов микробные «комменсалы» образуют продукты метаболизма. Последние, попадая в кровоток, могут как удовлетворять определенные потребности организма, так и негативно влиять на его функциональные и метаболические процессы. Эта способность делает микробиоту одним из ведущих игроков на поле патофизиологии ССЗ. Основные таксоны, представленные в кишечной микробиоте, состоят из жгутиковых бактерий отдела *Firmicutes* и рода *Bacteroides*. Было выявлено, что их доля остается стабильной у большинства индивидуумов в течение длительного времени. Вместе с тем, состав оставшейся части микробиоты обладает значительной динамикой и видовым раз-

нообразием, на который, в частности, влияет кратковременное или длительное воздействие пищевых привычек [20, 21].

Стоит учитывать, что менее 10% информации ДНК, закодированной в геноме клеток человека, подвергается трансляции. При этом нельзя игнорировать присутствие в кишечнике относящегося к микробиоте огромного массива генетического материала, который в совокупности получил название метагенома. Геном бактерий, населяющих человеческий организм, был расшифрован в рамках глобального проекта Национальных институтов здоровья США «Микробиом человека» (Human Microbiome Project). В 2010 г. Европейский консорциум MetaHIT, также участвовавший в этой инициативе, представил генный каталог микробиоты кишечника, который содержит расшифровку 3-х миллионов генов, что в 150 раз больше набора таковых у человека. Результаты проекта позволят производить дальнейшие исследования взаимосвязей этих генов, фенотипа, состояния здоровья и развития заболеваний [22]. С 2010 г. российские ученые с энтузиазмом присоединились к исследованию метагенома человека, расшифровка которого, по версии журнала Science, признана одним из десяти величайших научных открытий XXI века [23, 24]. Таким образом, мы становимся свидетелями того, как проясняется многогранная сеть связей между особенностями питания, человеческим геномом, метагеномом кишечных «комменсалов» и метаболическими эффектами, которые впоследствии будут определять развитие хронических неинфекционных заболеваний (в т.ч. ССЗ) [25].

Триметиламин-N-оксид – новый объект исследований в кардиологии

Хорошо известно, что употребление в пищу продуктов, богатых насыщенными жирами и холестерином, таких как красное мясо, яичный желток и другие, связано с повышенным сердечно-сосудистым риском [26]. Исследования показали, что компоненты этих продуктов (фосфатидилхолин, холин, L-карнитин) могут ускорять развитие атеросклероза. Новый путь атерогенеза представляет собой превращение указанных нутриентов, содержащих группу триметиламина, при непосредственном участии микробиоты. В результате сложной цепочки процессов происходит образование проатерогенного маркера – триметиламин-N-оксида (ТМАО) [27, 28]. Впервые связь между ТМАО и сердечно-сосудистым риском была обнаружена с использованием метаболомного скрининга, и в дальнейшем расширена Tang и др. [25]. Автор продемонстрировал, что образование ТМАО из пищевого фосфатидилхолина зависит от метаболизма кишечной микробиоты. При этом уровень ТМАО связан с повышенным инцидентным риском возникновения основ-

ных сердечно-сосудистых событий в когорте из 4007 исследуемых.

В данной работе две группы здоровых участников, различавшихся наличием или отсутствием предшествующего недельного курса терапии антибиотиками широкого спектра действия, получали в пищу вареные яйца с желтком вместе с эквивалентным количеством фосфатидилхолина, меченого дейтерием. В результате продукты метаболизма фосфатидилхолина, в том числе и ТМАО, оказались повышенными в группе без предшествующей антибиотикотерапии, в то время как предварительное использование антибиотиков предотвращало повышение уровня ТМАО и его предшественника триметиламина (ТМА), образующихся из фосфатидилхолина. Это наблюдение подтверждает определяющую роль кишечной микробиоты в инициации данного метаболического пути у людей. Более того, была обнаружена связь между тощачковым уровнем ТМАО в плазме и развитием основных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт или смерть) в течение 3-х лет наблюдения. Высокие значения ТМАО продолжали демонстрировать прогностическую ценность даже после корректировки по традиционным факторам риска, маркерам воспаления и оценки функции почек [29]. При этом пациенты, результаты которых расположились в верхнем квартиле уровней ТМАО по сравнению с нижним квартилем, имели в 2,5 раза больший риск основных сердечно-сосудистых событий. Примечательно, что этот риск превосходил риск влияния традиционных факторов риска атеросклероза, включая уровень липопротеидов низкой плотности [30].

Существующие данные позволяют подозревать, что патогенетический вклад зависимого от микробиоты пути формирования ТМАО распространяется за пределы влияния на прогрессию атеросклероза и его последствий. Так, было показано, что более высокие значения ТМАО обнаруживаются у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Более того, обнаружено неблагоприятное прогностическое значение ТМАО у стабильных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которое не зависело от общепринятых факторов риска, маркеров системного воспаления, а также мозгового натрийуретического пептида и скорости клубочковой фильтрации [31]. С другой стороны, известно, что уровень ТМАО имеет тенденцию к увеличению у больных с конечными стадиями хронической болезни почек [32]. Одновременно метаболические данные, полученные из когорты Фремингемского исследования, определили ТМАО как один из метаболитов, циркулирующих в плазме здоровых людей, который предсказывает развитие хронической болезни почек в будущем [33]. Дальнейшие исследования на мышах, потребляющих пищу с высоким содержанием жиров, обнаружили, что ТМАО может снижать толе-

рантность к глюкозе, нарушать печеночный сигнальный путь инсулина и способствовать каскаду провоспалительных процессов в жировой ткани [34].

Пути реализации атерогенного потенциала ТМАО

Подобные результаты в корне меняют наше представление о многогранности процессов атерогенеза, требуют фундаментального осознания пищевых источников ТМАО, а также этапов формирования этой молекулы и механизмов, способствующих атеросклерозу. Главным предшественником обсуждаемого в этом обзоре маркера атерогенеза являются четвертичные амины, содержащиеся в пище: холин, фосфатидилхолин и L-карнитин, которые при участии кишечной микробиоты превращаются в его предшественник – ТМА. Эта молекула подвергается абсорбции через стенку кишки и попадает в системный кровоток, далее по портальной системе транспортируется в печень, где за счет активности семейства флавиновых монооксидаз (ФМО) трех типов происходит конвертация молекулы в ТМАО [35, 36]. Последствия циркуляции ТМАО успешно продемонстрированы на предрасположенных к атеросклерозу мышах с отсутствием аполипопротеина Е. В ходе исследования они употребляли в пищу продукты, богатые предшественниками ТМАО, что выразилось в нарушении метаболизма стеролов различной локализации, включая сосудистую стенку, печень и кишечник [27]. Не последнюю роль в развитии атеросклероза играет индуцированное ТМАО-нарушение обратного захвата холестерина, что, предположительно, является одним из объяснений тесной связи между ТМАО, холином, карнитином и сердечно-сосудистым риском [37]. Другим путем реализации атерогенного потенциала ТМАО служит повышение способности макрофагов накапливать холестерин и трансформироваться в пенистые клетки в атеросклеротических бляшках. Это происходит за счет увеличения экспрессии на поверхности макрофагов проатерогенного скевинджер-рецептора CD36 и скевинджер-рецептора А [27]. Вместе с тем ТМАО может изменять стероидный метаболизм, уменьшая экспрессию матричной РНК печеночных ферментов, которые катализируют синтез желчных кислот [36].

К продуктам, наиболее богатым холином, относят яичные желтки, молоко, печень, зародыши пшеницы, некоторые орехи, красное мясо. Последнее фактически рассматривается как эксклюзивный источник L-карнитина [29]. Более того, определенные морепродукты изобилуют предшественниками ТМАО, в особенности это характерно для трески, лосося, тунца, акул, моллюсков и ракообразных [35]. Холин входит в состав фосфатидилхолина и, реализуя свою основную функцию через построение клеточных мембран, является жизненно важ-

ной молекулой. Одновременно с этим холин может метаболизироваться с образованием бетаина, функционируя в этом случае как донор метильных групп, которые входят в состав S-аденозилметионина, влияя на ДНК и метилирование гистонов [38]. Холин не может быть полностью исключен из рациона, поскольку его тяжелая недостаточность может клинически проявляться неврологическими нарушениями [38,39]. L-карнитин функционирует как транспортер жирных кислот в митохондрии и, в отличие от холина, не является обязательным компонентом нашего рациона, поскольку в достаточном количестве продуцируется в организме из лизина [40,41].

Существуют два наиболее крупных ($n=37\,698$ и $n=83\,644$, соответственно) и качественно спланированных исследования, которые определили зависимость частоты употребления в пищу мяса различной степени обработки на смертность здоровой популяции. Критериями включения было отсутствие онкологических и ССЗ к моменту начала этих обсервационных наблюдений, а употребление мясных продуктов оценивалось с помощью разработанного опросника. В результате на каждую порцию мяса в день (85 г) за период наблюдения, который продолжался для двух исследований в среднем от 20 до 28 лет, наблюдалось 13% и 20% увеличение смертности от всех причин при употреблении необработанного и обработанного мяса, соответственно [42]. В действительности метаорганизменный путь деградации L-карнитина служит важнейшим источником проатерогенного ТМАО, что было продемонстрировано на биологических моделях и на добровольцах. К примеру, добавление L-карнитина к диете мышей с гиперлипидемией приводило к изменению микробного состава кишечника, последующему повышению ТМАО и способствовало развитию атеросклероза. В одном из исследований высокие значения L-карнитина имели статистически значимую связь с инцидентным риском основных сердечно-сосудистых событий в течение 3-х летнего периода наблюдения. Однако данная связь наблюдалась только у лиц, одновременно имеющих высокие значения ТМАО. На основании того, что главным пищевым источником L-карнитина является красное мясо, изучался уровень ТМАО в группах вегетарианцев или веганов, а также тех, кто не ограничивал себя в употреблении пищи животного происхождения. Результаты продемонстрировали ожидаемо сниженную способность к образованию ТМАО и его предшественника ТМА среди вегетарианцев и веганов по сравнению с употребляющей мясные продукты группой сравнения [36]. В поддержку связи между богатыми L-карнитином продуктами и составом кишечной микробиоты выступают работы, определившие различия между вегетарианцами и людьми, употребляющими животные жиры [43].

Это приводит к выводу, что именно длительное употребление пищевых источников L-карнитина, будь то красное мясо, пищевые добавки, содержащие L-карнитин или энергетические напитки, способствует изменению количественных и функциональных взаимоотношений среди «комменсалов» кишечника с преобладанием представителей, предпочитающих L-карнитин в качестве источника энергии. Среди последствий таких перемен – интенсификация образования проатерогенного ТМАО, рост его плазменной концентрации и сердечно-сосудистого риска. Интересно, что длительное время L-карнитин позиционировался как элемент обогащения диеты, однако современные данные служат поводом для осознания противоречивости этой позиции, демонстрируя важнейшую роль L-карнитина в ускорении атерогенеза. По этой причине следует тщательно оценивать пользу и риск пищевых добавок, содержащих L-карнитин [36].

Возможности модификации уровня ТМАО и его системных эффектов

Имеющиеся данные позволяют строить гипотезы в направлении влияния на атерогенез, учитывая активную роль в этом метаорганизменного пути образования ТМАО. В частности, важнейшими точками приложения этих воздействий могут стать особенности диеты, состав кишечной микробиоты, ферменты, образующие ТМА из диетических источников, а также ферменты организма, превращающие ТМА в ТМАО наряду с молекулярными механизмами, с помощью которых ТМАО изменяет холестериновый обмен и способствует развитию атеросклероза.

Сегодня мы располагаем достаточно надежной информацией об источниках ТМАО и о связи модификации диеты с изменением состава микробиоты, а, следовательно, и ее способностью к формированию ТМА. В такой ситуации самым очевидным способом влияния становится уменьшение потребления продуктов, богатых четвертичными аминами [25]. Такой простой способ наверняка может проявить себя как эффективная стратегия профилактики атеросклероза, особенно учитывая, что основные источники ТМАО богаты холестерином. Однако основываясь на доступной информации, научное сообщество по сей день не располагает данными о продолжительности периода модификации диеты, который был бы достаточен для формирования предпочтительного состава микрофлоры [29, 35]. К тому же в отличие от L-карнитина, исключение пищевых источников холина представляется сложно осуществимым в связи с его незаменимостью. Стоит учитывать, что фосфатидилхолин является значимым компонентом желчи, ограничивающим ее литогенность, а резкое изменение его соотношения и сливание эпителиальных клеток киш-

ки выражается в увеличении воздействия на дистальные отделы кишечника холина, независимо от его содержания в пище. Рассматривается возможность применения специфических оральных абсорбентов ТМА, локализирующих свое действие в просвете кишечника. Но пока подобная стратегия абсорбции продуктов метаболизма микрофлоры была успешно протестирована только в отношении уремических токсинов на мышиных моделях с почечной недостаточностью [44, 45].

Впервые недооцененная ранее роль кишечной микробиоты в развитии хронических неинфекционных заболеваний была продемонстрирована в исследовании, заключавшемся в трансплантации мышам с деконтаминированным кишечником микробиоты от мышей, страдающих ожирением. Полученные результаты доказали возможность влияния на метаболический фенотип мышей-реципиентов, изначально не склонных к избыточному накоплению жировой ткани, только лишь за счет изменения состава кишечной микробиоты [46, 47]. Впоследствии возможность влиять на развитие атеросклероза была показана в исследовании на животных моделях, которые употребляли богатую холином диету и, как следствие, имели высокий уровень продукции ТМАО [48]. Таким образом, различные интервенции, призванные повлиять на состав кишечной микробиоты, остаются под пристальным вниманием. Для тех же целей продолжает рассматриваться возможность использования антибиотиков широкого спектра действия для подавления инициальных путей образования ТМАО [28]. Однако основным препятствием остается тот факт, что достичь снижения уровней ТМАО удастся на непродолжительный срок, ограниченный либо длительностью применения антибактериального препарата, либо развитием резистентности к нему [29]. С другой стороны, вызывает дискуссии изменение соотношения представителей различных таксономических групп в просвете кишечника с помощью пробиотиков. Эти подходы находятся на начальных стадиях разработки, поскольку виды кишечных бактерий, ответственных за метаболизм четвертичных аминов, окончательно не определены. Существуют предположения, что некоторые виды бактероидов могут иметь место при формировании ТМА, поскольку они обладают фосфолипазами, гидролизующими пищевую фосфатидилхолин в холин. Более того, сообщается, что бактерии класса *Erysipelotrichia* способны образовывать ТМА из холина. Все эти находки имеют высокую практическую значимость, учитывая, что *Bacteroides* и *Firmicutes* – основные представители кишечного микробного сообщества [49].

Активность печеночных флавинов-содержащих монооксигеназ (ФМО) также может стать новой парадигмой, способствующей лучшему пониманию фун-

даментальных процессов в основе инициации и прогрессирования кардиометаболических состояний. Как отмечалось ранее, одним из ключевых ферментов в образовании ТМАО служат флавиновые монооксидазы, которые в организме человека представлены тремя изоформами. Надо отметить, что среди этих изоформ именно ФМО-3 отличается в 10 раз большей активностью при оксидации ТМА, соответственно, именно она требует наибольшего внимания [28]. Учитывая то, что именно ТМАО, а не ТМА имеет наибольшее значение в промотировании атеросклероза, предсказуемый интерес вызывает генетически детерминированное метаболическое заболевание, в названии которого отражается его наиболее яркое клиническое проявление – синдром «рыбного запаха» или триметиламинурия. Оно заключается в инактивирующей ФМО-3 генетической мутации, что влечет за собой присутствие ТМА в слюне, моче и выдыхаемом воздухе [50]. Однако очень низкая частота встречаемости обсуждаемой генетической аномалии сделало фактически невозможным изучение этой популяции на предмет устойчивости к атерогенезу. Рассматривая возможность ингибирования ФМО-3, безусловно, следует учитывать упомянутый при триметиламинурии побочный эффект ее подавления. Более того, ФМО участвует в превращении других субстратов, таких как ксенобиотики и токсические вещества, а спектр эндогенных субстратов не ограничивается только аминами [51]. Наиболее многообещающим локусом будущего воздействия служат молекулярные механизмы, с помощью которых ТМАО изменяет холестериновый обмен, промотируя сердечно-сосудистые заболевания. В дальнейшем ожидается возрастание спроса на оценку ТМАО как прогностического маркера ССЗ, а также для количественного мониторинга эффективности модификаций диеты или состава микрофлоры кишечника. Таким образом, влияние на метаорганизменный путь формирования ТМАО выглядит белым пятном на карте атерогенеза и требует активного участия исследователей как клинического, так и фундаментального направления.

Заключение

Результаты независимой международной работы ученых, посвященной роли метаорганизмов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, раскрыли горизонты новаторской темы в кардиологии. Нельзя не отметить, что с каждым годом сердечно-сосудистые заболевания приобретают все более оформленные черты системного состояния. Это подкрепляется открытием порой неожиданных связей между структурными и функциональными «компартаментами» организма. Стремительно занимая передовые позиции в сердечно-сосудистой медицине, кишечная микробиота про-

являет себя в роли крупнейшего эндокринного органа, способного к образованию широкого спектра биологически активных метаболитов. При разработке терапевтических стратегий необходимо учитывать, что этот эндокринный орган обладает высокой пластичностью микробной популяции, а пути влияния ТМАО

на атерогенез представляют интерес для разработки таргетной терапии.

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

Литература

- Cambien F, Tillet L. Genetics of cardiovascular diseases: from single mutations to the whole genome. *Circulation* 2007; 116(15): 1714-24.
- Zubareva MY, Rozhnova TA, Gorbunova NB, et al. Residual (remaining) risk in patients with very high risk with atherogenic dyslipidemia, are on statin therapy. A prospective study "CRYSTAL". Part 1: The purpose, tasks, design and initial properties included patients. *Ateroskleroz i dislipidemii* 2013; 1 (10): 26-34. In Russian (Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Горбунова Н.Б., и др. Резидуальный (остаточный) риск у нездоровых очень высокого риска с атерогенными дислипидемиями, находящихся на терапии статинами. Проспективное исследование «КРИСТАЛЛ». Часть 1: Цель, задачи, дизайн и начальные свойства включенных пациентов. *Атеросклероз и дислипидемии* 2013; 1(10):26-34).
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21):2195-207.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-52.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M et al. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449(7164): 804-10.
- Patel SS, Malakouti M, Cortez MD, et al. Is the gut microbiome the next target for atherosclerosis? *JSM Clin Case Rep* 2014; 2(5):1055.
- Vinje S, Stroes E, Nieuwdorp M, et al. The gut microbiome as novel cardio-metabolic target: the time has come! *Eur Heart J* 2014; 35(14):883-7.
- Brown JM, Hazen SL. Meta-organismal nutrient metabolism as a basis of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25(1):48-53.
- Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(44):15718-23.
- Velagapudi VR, Hezaveh R, Reigstad CS, et al. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. *J Lipid Res* 2010; 51(5):1101-12.
- Delzenne NM, Cani PD. Gut microbiota and the pathogenesis of insulin resistance. *Curr Diab Rep* 2011; 11(3):154-9.
- Aron-Wisniewsky J, Gaborit B, Dutour A, et al. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(4):338-48.
- Griffin JL, Scott J, Nicholson JK. The influence of pharmacogenetics on fatty liver disease in the Wistar and Kyoto rats: A combined transcriptomic and metabolomic study. *J Proteome Res* 2007; 6(1):54-61.
- Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 2013; 499(7456):97-101.
- Sjögren K, Engdahl C, Henning P, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Miner Res* 2012; 27(6):1357-67.
- Shah SH, Kraus WE, Newgard CB. Metabolomic profiling for the identification of novel biomarkers and mechanisms related to common cardiovascular diseases: form and function. *Circulation* 2012; 126(9):1110-20.
- Tremaroli V, Bachhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489 (7415):242-9.
- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI et al. Diversity, Stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489 (7415): 220-30.
- Tilg H. Obesity, metabolic syndrome, and microbiota: multiple interactions. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 (Suppl. 1): 16-8.
- Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, et al. The long-term stability of the human microbiota. *Science* 2013; 341(6141): 1237439.
- Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature* 2014; 509(7500):357-60.
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *MetaHIT Consortium. Nature* 2010; 464(7285):59-65.
- Kostyukovich OI. Influence of intestinal microflora on human health. From Pathogenesis to modern methods of correction of dysbiosis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* 2011; 5: 304-8. In Russian (Костюкович О.И. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза. *Российский медицинский журнал* 2011; 5:304-8).
- Kushnir IE. Intestinal microbiota and human health. Modern approaches to intestinal dysbiosis correction. *Zdorove Ukrainy* 2015; 1: 41-3. In Russian (Кушнир И.Э. Микробиота кишечника и здоровье человека. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника. *Здоровье Украины* 2015; 1:41-3).
- Tang WH, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2014; 124(10):4204-11.
- Micha R, Wallace SR, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010; 121(21):2271-83.
- Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63.
- Bennett BJ, De Aguiar Vallim TQ, Wang Z et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metabolism* 2013; 17(1):49-60.
- Tang WH, Wang Z, Levison BS et al. Intestinal Microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368:1575-84.
- Prospective Studies collaboration, Lewington S, Whitlock G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370(9602): 1829-39.
- Tang WH, Wang Z, Fan Y, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite, trimethylamine-N-oxide, in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *O Am Coll Cardiol* 2013; 64(18):1908-14.
- Bell JD, Lee JA, Lee HA et al. Nuclear magnetic resonance studies of blood plasma and urine from subjects with chronic renal failure: identification of trimethylamine-N-oxide. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1096(2):101-7.
- Rhee EP, Clish CB, Ghorbani A, et al. A combines epidemiologic and metabolomics approach improves CKD prediction. *O Am Soc Nephrol* 2013; 24(8):1330-38.
- Gao X, Liu X, Xu J, et al. Dietary trimethylamine-N-oxide exacerbates impaired glucose tolerance in mice fed a high fat diet. *J Biosci Bioeng* 2014; 118(4):476-81.
- Ierardi E, Sorrentino C, Principi M, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine: a novel insight in the cardiovascular risk scenario. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015; 4(4):289-92.
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19(5):576-85.
- Wang D, Xia M, Yan X, et al. Gut microbiota metabolism of anthocyanin promotes reverse cholesterol transport in mice via repressing miRNA-10b. *Circ Res* 2012; 111(8):967-81.
- Ueland PM. Choline and betaine in health and disease. *J Inher Metab Dis* 2011; 34(1):3-15.
- Dumas ME, Barton RH, Toye A, et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(33):12511-6.
- Bain MA, Faull R, Milne RW, et al. Oral L-carnitine: metabolite formation and hemodialysis. *Curr Drug Metab* 2006; 7(7):811-6.
- Marcovina SM, Sirtori C, Peracino A, et al. Translating the basic knowledge of mitochondrial functions to metabolic therapy: role of L-carnitine. *Transl Res* 2013; 161(2):73-84.
- Pan A, Sun Q, Bernstein AM, et al. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Arch Intern Med* 2012; 172(7):555-63.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505(7484):559-63.
- Lekawanvijit S, Kumfu S, Wang BH, et al. The uremic toxin absorbent AST-120 abrogates cardiorenal injury following myocardial infarction. *PLoS One* 2013; 8(12):e83687.
- Ito S, Higuchi Y, Yagi Y, et al. Reduction of indoxyl sulfate by AST-120 attenuates monocyte inflammation related to chronic kidney disease. *J Leukoc Biol* 2013; 93(6):837-45.
- Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(3):979-84.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444:1027-31.
- Gregory JC, Buffa JA, Org E, et al. Transmission of Atherosclerosis Susceptibility with Gut Microbial Transplantation. *J Biol Chem* 2015; 290(9):5647-60.
- Serino M, Blasco-Baque V, Nicolas S, et al. Far from the eyes, close to the heart: dysbiosis of gut microbiota and cardiovascular consequences. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16(11):540.
- Messenger J, Clark S, Massick S, et al. A review of trimethylaminuria: (fish odor syndrome). *O Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6(11):45-8.
- Hartia J, Bennett BJ, Tang WH, et al. Comparative genome-wide association studies in mice and humans for trimethylamine-N-oxide, a proatherogenic metabolite of choline and L-carnitine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(6):1307-13.

Поступила: 25.02.2016

Принята в печать: 25.02.2016

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Ф.И. Белялов*

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования
664079, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

У пациентов с острым коронарным синдромом коморбидное снижение функции почек затрудняет диагностику, ухудшает прогноз, уменьшает эффективность реперфузии и повышает риск кровотечений. Важно стремиться к лечению, основанному на доказательных исследованиях, в соответствии с имеющимися рекомендациями авторитетных профессиональных сообществ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, дисфункция почек, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):72-78

Acute coronary syndrome and renal dysfunction

F.I. Belyalov*

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education. Microrion Yubileiny 100, Irkutsk, 664079 Russia

Renal dysfunction in patients with acute coronary syndrome complicates the diagnosis, worsens the short- and long-term prognosis, reduces the effectiveness of the reperfusion therapy, and increases the risk of bleeding. It is important to aim for treatment based on the evidence-based studies and according to the updated guidelines of the professional associations.

Keywords: acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, renal dysfunction, chronic kidney disease, acute renal injury.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):72-78

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

Острый коронарный синдром (ОКС), включающий нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда (ИМ), нередко сопровождается нарушением функции почек, которое имело место до коронарного события, либо появилось вследствие сердечной недостаточности или введения контрастных веществ.

Эпидемиологические исследования фиксируют увеличение числа пациентов с коморбидным нарушением функции почек. Например, по данным американской национальной госпитальной базы данных в течение 8 лет число пациентов с терминальной почечной недостаточностью и диагностированным ИМ увеличилось в 1,5 раза, при этом госпитальная летальность возросла с 22 до 25% [1].

Среди поражений почек чаще определяется хроническая болезнь почек (ХБП), которая обычно вызывается артериальной гипертензией или сахарным диабетом. По данным регистра ACTION критерии ХБП выявили у 31% пациентов с ИМ без подъема ST и у 43% при ИМ с подъемом ST [2]. Частота острого повреждения почек составила 16%, в том числе 4% с тяжелым повреждением.

Влияние почечной дисфункции на прогноз ОКС

Сниженная функция почек хроническая или острая – независимый фактор неблагоприятного прогноза

ОКС. Не случайно уровень креатинина включен в шкалу прогноза GRACE. Другими ренальными предикторами могут быть расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), клиренс креатинина и цистатин С [3,4].

Большая тяжесть поражения почек приводит к повышению госпитальной и отдаленной смертности, риска сердечно-сосудистых осложнений. При ОКС без подъема ST по данным мета-анализа пяти исследований TIMI снижение рСКФ ассоциировалось с возрастанием 30-дневной и 6-месячной смертности, а также частоты рецидивов ишемии миокарда, инсультов [5]. Анализ данных исследований TIMI, InTIME-II у пациентов с ИМ и подъемом ST выявил повышение 30-дневной летальности при легкой, умеренной и тяжелой дисфункции почек в 1,4, 2,1 и 3,8 раза по сравнению с нормальной функцией почек [6]. К концу года наблюдения в корейском регистре у пациентов с ИМ и снижением клиренса креатинина до 30-59, 15-29 и менее 15 мл/мин риск сердечно-сосудистых событий увеличился в 1,6, 2,1 и 2,5 раза [7].

На каждые 10 мл/мин снижения клиренса креатинина или рСКФ смертность у пациентов с ИМ и подъемом ST повышается на 30-40%, а у пациентов с ИМ без подъема ST – на 25-30% [8].

При коморбидной ХБП 3а, 3б, 4 и 5 стадий у пациентов с ИМ и подъемом ST госпитальная смертность повысилась в 2,5, 3,7, 4,8 и 8 раз, а для ИМ без подъема ST аналогичное повышение составило 1,8, 2,4, 3,5 и 4,1 раза, соответственно [2]. Неблагоприятное влияние ХБП на прогноз может сохраняться на протяжении 10 лет и более [9].

Сведения об авторе:

Белялов Фарид Исмагильевич – д.м.н., профессор кафедры геронтологии и гериатрии ИГМАПО

Среди пациентов с ОКС с умеренным и тяжелым острым повреждением почек госпитальная летальность составила 14 и 32% по сравнению с 2% у пациентов без острого почечного поражения [10]. Острое повреждение почек и контрастная нефропатия ассоциируются с неблагоприятным краткосрочным и долгосрочным прогнозом, и прямо коррелировали с тяжестью дисфункции почек [10-12].

Методы оценки функции почек

В большинстве случаев (78%) у пациентов с ОКС уровень креатинина остается стабильным, и лишь у 11% отмечается его увеличение [13]. Для оценки функции почек чаще всего используется рСКФ, которую можно вычислить по разным формулам. В современных рекомендациях по ХБП предпочтение отдают формуле CKD-EPI, которая считается наиболее точной [14].

У пациентов с ИМ с подъемом ST сравнение различных методик рСКФ и цистатина С с прямой оценкой клубочковой фильтрации показало, что формула CKD-EPI лучше классифицировала ХБП по сравнению с формулой MDRD, а оценка клиренса креатинина по Кокрофту-Голду была менее точной [15]. Использование цистатина С может быть затруднительным, так как у пациентов с острым ИМ было выявлено повышение уровня этого белка на 19%, диспропорциональное уровню креатинина.

В то же время у пациентов с ИМ используемые методы оценки функции почек могут иметь разную прогностическую ценность. Результаты сравнительных исследований противоречивы и показывают преимущество разных методик, включая рСКФ по формулам Мейо, CKD-EPI и оценку клиренса креатинина [8, 16-18].

Для коррекции доз медикаментозных препаратов традиционно используется оценка клиренса креатинина [19]. В последние годы наблюдается тенденция унифицировать использование рСКФ по CKD-EPI как для оценки стадии ХБП, так и для коррекции доз лекарственных препаратов, выводящихся через почки.

Следует отметить, что оценка рСКФ может быть весьма неточной при начальных стадиях дисфункции почек, быстром изменении функции почек, кахексии или ожирении, заболеваниях мышц, параплегии, диете с ограничением или избытком креатина, приеме нефротоксичных препаратов, диализе.

Диагностика инфаркта миокарда

ИМ у пациентов с выраженной ХБП реже проявляется болями в грудной клетке, руке и шее, подъемом сегмента ST на электрокардиограмме, чаще – одышкой и сердечной недостаточностью [20, 21]. Соответственно, увеличивается диагностическая значимость сердечных тропонинов, повышение которых у пациентов

с ОКС и ХБП ассоциируется с повышением краткосрочной и долгосрочной смертности [22].

Дисфункция почек приводит к снижению выведения тропонинов и креатинкиназы, поэтому диагностическая точность сердечных биомаркеров существенно снижается [23]. Мета-анализ исследований показал, что у пациентов с ХБП при диагностике ОКС повышение тропонинов Т и I в крови дает ложноположительные результаты в 14-69% и 0-52%, а ложноотрицательные результаты – в 0-29% и 6-57%, соответственно [22].

В этой связи большее значение придают быстрому повышению (например, на 5-19 нг/л за 1 час или 20-30% за 1,5 часа в зависимости от аппарата и методики) с последующим снижением уровня биомаркеров в плазме крови [24, 25]. В качестве прогностического индикатора при ОКС без подъема ST можно использовать исходно высокое значение тропонина (например, тропонин Т > 100 нг/л) [26]. Однако если с целью увеличения специфичности тестов повышать пороговое значение тропонина, то может существенно снизиться чувствительность [27].

Современные высокочувствительные и более кардиоспецифичные тесты тропонина Т не обнаруживают существенного отличия в диагностической информативности от тестов с тропонином I при дисфункции почек, в отличие от ранних версий [28-30].

Использование прогностических шкал позволяет ранжировать пациентов по степени риска и помогает выбрать оптимальную тактику лечения. Шкала риска TIMI продемонстрировала приемлемую прогностическую ценность у пациентов с ОКС без подъема ST на разных стадиях ХБП, включая гемодиализ [31]. Включение в шкалу клиренса креатинина < 60 и < 30 мл/мин увеличило число пациентов с высоким риском, но не могло существенно повлиять на клиническую практику [32].

Исключение уровня креатинина и классов сердечной недостаточности Killip в шкале mini-GRACE ухудшило прогностические возможности шкалы GRACE у пациентов высокого риска.

Тромболизис

Сложность выработки специфических рекомендаций по лечению пациентов с ОКС и нарушением функции почек связана с исключением этих пациентов из подавляющего большинства рандомизированных контролируемых исследований [33, 34]. Использование анализа подгрупп рандомизированных контролируемых исследований ограничено невысокой надежностью результатов, которые обычно не включают в выводы рекомендаций. Выбор противотромботических препаратов в зависимости от стадии ХБП основан на последних ис-

Таблица 1. Показания к противотромботической терапии в зависимости от стадии ХБП

Препараты	Стадия ХБП (рСКФ, мл/мин/1,73 м ²)				
	1 (≥90)	2 (60-89)	3 (30-59)	4 (15-29)	5 (<15)
Аспирин	+	+	+	+	+
Клопидогрел	+	+	+	–	–
Тикагрелор	+	+	+	+	+
Нефракционированный гепарин	+	+	+	+	+
Эноксапарин	+	+	+	±	–
Фондапаринукс	+	+	+	–	–
Тромболитики	+	+	±	–	–

ХБП – хроническая болезнь почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
«+» применение возможно; «–» применение противопоказано

следованиях и клинических рекомендациях и представлен в табл. 1 [35, 36].

Пациенты с ОКС существенно реже получают тромболитические препараты и реваскуляризационную терапию [37]. Сдержанность применения наиболее эффективных методов лечения связана с повышенным риском кровотечений, других осложнений, потенциально худшими результатами лечения.

Анализ подгрупп совокупных данных 4-х исследований TIMI у пациентов после тромболитической терапии с нормальным (≥90 мл/мин), легким (60-89 мл/мин), умеренным (30-59 мл/мин) и выраженным (<30 мл/мин) снижением клиренса креатинина показал повышение 30-дневной смертности (2%, 5%, 14% и 31%) и частоты внутримозговых геморрагий (0,6%, 0,8%, 1,8%, 3%) [38]. При этом достигнутая проходимость инфаркт-ассоциированных коронарных артерий достоверно не отличалась.

По данным крупного регистра GRACE тромболизис не повлиял существенно на госпитальную летальность у пациентов с легкой и выраженной дисфункцией почек, и повысил летальность на 35% при умеренной нарушении функции почек с рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² [39].

Современные рекомендации рассматривают тромболитическую терапию как альтернативу чрескожному коронарному вмешательству у пациентов с ОКС с подъемом ST независимо от наличия дисфункции почек. Вместе с тем нет убедительных данных об эффективности тромболизиса при ХБП 3-5 стадий.

Принимая решение о назначении тромболизиса, следует обратить внимание, что дозы тромболитиков не меняются при нарушении функции почек, которая не включена в перечень абсолютных и относительных противопоказаний [40].

Коронарное вмешательство

Число пациентов с ОКС, которым проводится коронарное вмешательство, в последние годы значительно

увеличилось. Даже у пациентов с терминальной почечной недостаточностью и ИМ с подъемом ST в США доля коронарных вмешательств возросла с 19 до 38% [1].

Снижение функции почек значительно повышает госпитальную и отдаленную смертность после коронарного вмешательства. У пациентов с ИМ и 3-5 стадиями ХБП в проспективном исследовании риск госпитальной летальности был заметно выше (23% против 4%), чем у остальных пациентов [41]. В исследовании HORIZONS-AMI в группе пациентов с ИМ и подъемом ST наличие ХБП увеличило 3-летнюю смертность в почти 4 раза, а риск кровотечений – в 3 раза [42].

После внутрикоронарного вмешательства при ИМ прогноз существенно зависел от степени дисфункции почек: при нормальной функции, умеренном и выраженном снижении рСКФ смертность в течение 30 дней составила 2, 8 и 22%, соответственно [44]. Несмотря на успехи современных методов реваскуляризации, прогноз у пациентов с ХБП 4-5 стадий остается плохим [43].

Вместе с тем, реваскуляризация в целом сохраняет эффективность у пациентов с ОКС и коморбидным нарушением функции почек. По данным мета-анализа большого числа исследований показано, что реваскуляризация снижает годовую смертность на 64% у пациентов с ОКС без подъема ST и рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² [43]. У пациентов с ИМ без подъема ST в исследовании SWEDEHEART ранняя инвазивная терапия ассоциировалась с повышением годовой выживаемости на 36%, однако не наблюдалось пользы у пациентов с почечной недостаточностью и находящихся на диализе [45].

Первичное коронарное вмешательство у пациентов с ИМ с подъемом ST является лечением выбора. Однако имеется дефицит исследований, доказывающих эффективность инвазивной реперфузии у пациентов с ХБП. Например, в регистре GRACE, включившем 12532 пациента, в случаях снижения рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² первичное чрескожное коронарное вмешательство не

снизило госпитальную смертность по сравнению с пациентами без реперфузии [39].

У пациентов с ИМ и нарушенной функцией почек коронарное вмешательство ассоциируется с существенным повышением риска кровотечений, рестенозов и тромбоза стента [46,47]. Поэтому предпочтение следует отдавать стентам, выделяющих лекарства, последних поколений.

Большой проблемой коронарных вмешательств является контраст-индуцированная нефропатия. После коронарной ангиопластики в 13-28% случаев развивается контрастная нефропатия [48,49].

Основным фактором риска данного заболевания считается предшествующая ХБП, кроме того, не исключается влияние диабета, дегидратации, сердечной недостаточности и дисфункции левого желудочка, возраста старше 80 лет, выраженной гипотензии [50, 51]. С целью профилактики контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с ИМ следует осторожнее проводить гидратацию с учетом дисфункции левого желудочка, использовать минимально необходимый объем контраста и выбирать низкоосмолярные препараты, которые, однако, существенно дороже.

У 16% пациентов после коронарного вмешательства наблюдается прогрессирующее снижение функции почек, определяемое как увеличение уровня креатинина более чем на 25% в течение 6-8 мес [52]. В то же время, инвазивная реперфузия не увеличила существенно риск диализа при наблюдении за 10516 пациентами с ОКС в течение 2,5 лет [53].

Противотромботические препараты

Пациентам с ИМ и нарушением функции почек показано такое же лечение, как и при нормальной функции почек, однако на практике часто проводится менее активная терапия [54, 55].

Сложность противотромботического лечения ОКС с коморбидной дисфункцией почек связана с возможным снижением эффективности, увеличением риска кровотечений, необходимостью коррекции доз препаратов и проблемами применения антидотов. Например, у пациентов с ИМ без подъема ST при сопутствующей ХБП 3-5 стадий риск кровотечений возрастал в 1,5-2,8 раза [47]. Для более точной оценки соотношения пользы/риска терапии помощь может оказать шкала риска кровотечений CRUSADE, которая включает клиренс креатинина, и показала применимость у пациентов ИМ с подъемом ST после первичного коронарного вмешательства [56,57].

При тяжелой дисфункции почек предпочтительнее инфузия нефракционированного гепарина под тщательным контролем активированного тромбопластинного времени, поскольку прекращение инфузии при кровотечении приводит к быстрому (до 4 час) об-

ратному развитию антикоагуляционного эффекта. В терапевтических дозах клиренс нефракционированного гепарина в основном осуществляется через эндотелиальные рецепторы и макрофаги [58].

Низкомолекулярные гепарины действуют длительно, выводятся почками, и применение препаратов при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин не рекомендуется [24]. При необходимости использования эноксапарина у пациентов с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин дозу уменьшают до 1 мг/кг однократно, а при <15 мл/мин эноксапарин не рекомендуется [24]. Например, в этих случаях введение эноксапарина повышает риск кровотечений более чем в два раза [59].

Эффективность и частота больших кровотечений при использовании эноксапарина и нефракционированного гепарина у пациентов с выраженным нарушением функции почек оказались сопоставимыми при рСКФ менее 60 мл/мин в исследованиях ESSENCE и TIMI 11B [60]. По данным исследования ExTRACT-TIMI 25 эноксапарин после тромболизиса снизил риск смерти и реинфарктов по сравнению с нефракционированным гепарином при клиренсе креатинина >60 мл/мин, однако при более выраженной дисфункции почек различия исчезли, а в группе эноксапарина повысился риск больших кровотечений, включая внутримозговые [61].

Около 70% фондапаринукса экскретируется почками в неизмененном виде, а при клиренсе креатинина менее 20-30 мл/мин выведение препарата снижается в 5 раз. Поэтому доза препарата при клиренсе креатинина 30-59 мл/мин доза снижается в два раза (1,25 мг один раз подкожно), а при <20-30 мл/мин препарат применять не рекомендуют [24, 40].

У пациентов с ОКС без подъема ST в исследовании OASIS-5 фондапаринукс был не менее эффективным, чем эноксапарин, зато более безопасным в отношении риска больших кровотечений при клиренсе креатинина <58 мл/мин [62].

Таким образом, в случае необходимого назначения антикоагулянтов при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин рекомендуется инфузия нефракционированного гепарина, а при менее тяжелом поражении почек предпочтительнее использовать фондапаринукс из-за более низкого риска кровотечений.

Мета-анализ рандомизированных исследований и многочисленные наблюдательные исследования подтвердили эффективность аспирина у пациентов с ХБП, включая терминальную почечную недостаточность, без заметного увеличения риска больших кровотечений [63].

Нарушение функции почек снижает чувствительность к клопидогрелу на 3-5 стадиях ХБП, которую не удается преодолеть повышением дозы [64, 65]. Клини-

ческая эффективность препарата у пациентов с ОКС при выраженной дисфункции почек также снижается по данным исследований CREDO, CLARITY-TIMI 28 и CURE [66-69].

Иная ситуация с другим ингибитором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов – тикагрелором. Преимущество тикагрелора над клопидогрелем у пациентов с ИМ с подъемом ST после инвазивной реперфузии и с ИМ без подъема ST сохранялось и даже возрастало и при дисфункции почек в исследовании PLATO [70]. У пациентов с ХБП абсолютное снижение частоты сердечно-сосудистых событий и смертности составило 4,7% и 4% по сравнению с 1% и 0,5% у пациентов с нормальной функцией почек без значительного увеличения риска больших кровотечений.

При длительном лечении тикагрелором пациентов с ИМ с подъемом и без подъема ST в исследовании PEGASUS-TIMI 54 снижение риска сердечно-сосудистых событий было установлено независимо от снижения рСКФ, при этом в группе с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² абсолютное снижение было даже большим (2,7% против 0,63%) ввиду более высокого исходного риска [71].

Снижение функции почек не нарушает существенно способность тикагрелора ингибировать функцию тромбоцитов [72]. Однако, если пациенты получали блокаторы рецепторов ангиотензина, риск почечной недостаточности, одышки, кровотечений и смерти был выше, чем при использовании клопидогрела в случаях рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² [73].

Важно учитывать возможность повышения уровня креатинина при лечении тикагрелором. В исследовании PLATO у 26% пациентов уровень креатинина увеличился >30%, а у 8% даже >50%. Среди факторов риска ухудшения функции почек отмечают возраст >75 лет, предшествующую умеренную/выраженную ХБП, прием блокаторов рецепторов ангиотензина [73]. Европейское агентство по лекарствам рекомендует оценивать функцию почек через мес после начала приема тикагрелора.

Другие препараты

По данным регистров пациенты с ИМ применяли бета-адреноблокаторы (БАБ), аспирин и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) на 30-66% реже при выраженной дисфункции почек [74, 75]. В то же время даже у пациентов с терминальной почечной недостаточностью 30-дневная смертность в случае лечения аспирином, БАБ и иАПФ снижалась на 22, 36 и 42%, что свидетельствует о сохранении эффективности этих препаратов при нарушении функции почек [75].

Бета-адреноблокаторы сохраняют эффективность при снижении функции почек по данным нескольких наблюдательных исследований, включая терминальную почечную недостаточность [37, 74-76].

Часто у пациентов с нарушением функции почек неоправданно ограничивают прием иАПФ, которые при назначении в первые сут снижают смертность при ИМ с подъемом ST и показаны при систолической дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности, сахарном диабете, артериальной гипертензии и сниженной функции почек [24, 40]. В этой связи важно отметить, что иАПФ оказались даже более эффективными при коморбидной ХБП [77].

При дисфункции почек согласно инструкциям к препаратам, одобренным авторитетными регулирующими органами, не требуется коррекции доз БАБ (пропранолол, метопролол, бисопролол, карведилол), валсартана, нитроглицерина.

Статины – основные препараты, влияющие на атеросклеротическую бляшку путем замедления ее роста, укрепления капсулы, снижения риска эрозий и разрывов. У пациентов после ИМ статины сохраняли эффективность при дисфункции почек, за исключением 5 стадии ХБП [78-80]. Расчеты показывают, что для предупреждения одной смерти в течение 2 лет принимать статины необходимо 15 пациентам с ИМ с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², а при рСКФ >90 мл/мин/1,73 м² – уже 67 пациентам [81].

Рекомендуется ограничить дозы аторвастатина до 20 мг/сут и розувастатина до 10 мг/сут у пациентов с ХБП

Таблица 2. Показания к медикаментозной терапии в зависимости от стадии ХБП

Препараты	Стадия ХБП (рСКФ, мл/мин/1,73 м ²)				
	1 (≥90)	2 (60-89)	3 (30-59)	4 (15-29)	5 (<15)
Бета-адреноблокаторы	+	+	+	+	+
иАПФ/БРА	+	+	+	+	±
Антагонисты МКР	+	+	±	–	–
Статины	+	+	+	+	–
ХБП – хроническая болезнь почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; МКР – минералокортикоидные рецепторы «+» применение возможно; «–» применение противопоказано					

3-5 стадий ввиду повышения риска побочных эффектов, включая тяжелую миопатию [82].

Показания к медикаментозной терапии в зависимости от стадии ХБП приведены в табл. 2.

Заключение

У пациентов с острым коронарным синдромом коморбидное снижение функции почек затрудняет диагностику, ухудшает прогноз, уменьшает эффективность реперфузии и повышает риск кровотечений. Важно стремиться лечению, основанному на доказательствах, в соответствии с имеющимися рекомендациями авторитетных профессиональных сообществ. Вместе с тем, су-

ществующие рекомендации по ведению пациентов в условиях коморбидности менее надежны, поскольку основаны на данных когортных исследований и анализе подгрупп рандомизированных исследований. Поэтому для наиболее распространенных коморбидных состояний, к которым, несомненно, следует отнести нарушение функции почек, необходимы соответствующим образом спланированные исследования и отдельные клинические рекомендации.

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

Литература

- Gupta T, Harikrishnan P, Kolte D et al. Trends in Management and Outcomes of ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With End-Stage Renal Disease in the United States. *The American journal of cardiology* 2015;115:1033-41.
- Fox CS, Muntner P, Chen AY et al. Use of Evidence-Based Therapies in Short-Term Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2010;121:357-65.
- Silva D, Cortez-Dias N, Jorge C et al. Cystatin C as Prognostic Biomarker in ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology* 2012;109(10):1431-8.
- Hlatky MA, Shilane D, Chang TI, et al. Incremental prognostic information from kidney function in patients with new onset coronary heart disease. *American heart journal* 2014;167(1):86-92.
- Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV et al. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13307 patients in five TIMI trials. *Eur Heart J* 2004;25(22):1998-2005
- Gibson C.M., Pinto D.C., Murphy S.A et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1535-43.
- Bae EH, Lim SY, Cho KH et al. GFR and Cardiovascular Outcomes After Acute Myocardial Infarction: Results From the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *American journal of kidney diseases* 2012;59(6):795-802.
- Orvin K, Eisen A, Goldenberg I et al. The proxy of renal function that most accurately predicts short- and long-term outcome after acute coronary syndrome. *American Heart Journal* 2015;169:702-12.e3.
- Dohi T, Kasai T, Miyauchi K et al. Prognostic impact of chronic kidney disease on 10-year clinical outcomes among patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol* 2012;60(6):438-42.
- Fox CS, Muntner P, Chen AY et al. Short-Term Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients With Acute Kidney Injury. *Circulation* 2012;125(3):497-504.
- Goldberg A, Kogan E, Hammerman H. et al. The impact of transient and persistent acute kidney injury on long-term outcomes after acute myocardial infarction. *Kidney International* 2009;76:900-6.
- Choi JS, Kim YA, Kim MJ et al. Relation Between Transient or Persistent Acute Kidney Injury and Long-Term Mortality in Patients With Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology* 2013;112(1):41-5.
- Marenzi G, Cabiati A, Cosentino N et al. Prognostic significance of serum creatinine and its change patterns in patients with acute coronary syndromes. *American Heart Journal* 2015;169:363-70.
- KDIGO clinical practice guideline for evaluation and management of CKD. *Kidney Int* 2013;Suppl 3:1-150.
- Venetsanos D, Alfredsson J, Segelmark M et al. Glomerular filtration rate (GFR) during and after STEMI: a single-centre, methodological study comparing estimated and measured GFR. *BMJ Open* 2015;5(9):e007835.
- Tomaszok-Kazberuk A, Kozuch M, Malyszko J, et al. Which method of GFR estimation has the best prognostic value in patients treated with primary PCI: Cockcroft-Gault formula, MDRD, or CKD-EPI equation? – A 6-year follow-up. *Ren Fail* 2011;33(10):983-9.
- Szumner K, Lundman P, Jacobson SH, et al. Cockcroft-Gault is better than the Modification of Diet in Renal Disease study formula at predicting outcome after a myocardial infarction. *American heart journal* 2010;159(6):979-86.
- Choi JS, Kim CS, Bae EH, et al. Predicting outcomes after myocardial infarction by using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation in comparison with the MDRD study equation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(10):3868-74.
- Melloni C, Peterson ED, Chen AY et al. Cockcroft-Gault Versus Modification of Diet in Renal Disease: Importance of GFR Formula for Classification of CKD in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:991-6.
- Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ et al. Differential Symptoms of Acute Myocardial Infarction in Patients With Kidney Disease: A Community-Wide Perspective. *AJKD* 2006;47:378-84.
- Shroff GR, Frederick PD, Herzog CA. Renal failure and acute myocardial infarction: Clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. *American heart journal* 2012;163(3):399-406.
- Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Role of Troponin in Patients With Chronic Kidney Disease and Suspected Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2014;161:502-512.
- Pfortmueller CA, Funk G-C, Marti G, et al. Diagnostic Performance of High-Sensitive Troponin T in Patients With Renal Insufficiency. *The American journal of cardiology* 2013;112(12):1968-72.
- 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37(3):267-315.
- Veljkov VV. The new universal definition of myocardial infarction: critical high-sensitivity troponin - relevance for cardiology and cardiac surgery. Moscow: ZAO Diakon; 2015. In Russian (Вельков В.В. Новое универсальное определение инфаркта миокарда: решающее значение высокочувствительных тропонинов – актуальность для кардиологии и кардиохирургии. Москва: ЗАО Диа-кон; 2015).
- Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B et al. Troponin T Levels in Patients with Acute Coronary Syndromes, with or without Renal Dysfunction. *NEJM* 2002;346:2047-52.
- Fehr T, Knoflach A, Ammann P et al. Differential use of cardiac troponin T versus I in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2003;59(1):35-9.
- Freda BJ, Tang WH, Van Lente F et al. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2065-71.
- Lamb EJ, Kenny C, Abbas NA et al. Cardiac Troponin I Concentration Is Commonly Increased in Non-dialysis Patients With CKD: Experience With a Sensitive Assay. *AJKD* 2007;49:507-16.
- Nakai K, Nakai K, Nagane Y et al. Serum levels of cardiac troponin I and other marker proteins in patients with chronic renal failure. *Clin Exp Nephrol* 2004;8(1):43-7.
- Usman B, Annappoorna SK, Samin KS et al. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Risk Score and Mortality in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease and on Dialysis. *The American journal of cardiology*. 2009;103(11):1513-7.
- Go J, Narmi A, Sype J, et al. Impact of renal dysfunction on the prognostic value of the TIMI risk score in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis* 2011;22(6):411-5.
- Charytan D, Kuntz RE. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. *Kidney Int* 2006;70:2021-30.
- Coca SG, Krumholz HM, Garg AX et al. Underrepresentation of Renal Disease in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2006;296:1377-84.
- Basra SS, Tsai P, Lakkis NM. Safety and efficacy of antiplatelet and antithrombotic therapy in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(22):2263-9.
- Washam JB, Herzog CA, Beitelshes AL et al. Pharmacotherapy in Chronic Kidney Disease Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015;131(12):1123-49.
- Yan AT, Yan RT, Tan M, Constance C, et al. Treatment and one-year outcome of patients with renal dysfunction across the broad spectrum of acute coronary syndromes. *Can J Cardiol* 2006;22(2):115-20.
- Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA et al. TIMI Study Group. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1535-43.
- Medi C, Montalescot G, Budaj A et al. Reperfusion in patients with renal dysfunction after presentation with ST-segment elevation or left bundle branch block: GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(1):26-33.
- 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. *Circulation* 2013;127(4):e362-425.
- Vasu S, Gruber L, Brown DL. The impact of advanced chronic kidney disease on in-hospital mortality following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70(5):701-5.
- Saltzman AJ, Stone GW, Claessen BE, et al. Long-term impact of chronic kidney disease in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(9):1011-9.

43. Nauta ST, van Domburg RT, Nuis RJ, et al. Decline in 20-year mortality after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: evolution from the prethrombolysis to the percutaneous coronary intervention era. *Kidney Int* 2013;84(2):353-8.
44. Huang HD, Alam M, Hamzeh I, et al. Patients with severe chronic kidney disease benefit from early revascularization after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2013;168(4):3741-6.
45. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, et al. Influence of Renal Function on the Effects of Early Revascularization in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2009;120(10):851-8.
46. Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL et al. Impact of Renal Insufficiency in Patients Undergoing Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2003;108:2769-75.
47. Hanna EB, Chen AY, Roe MT, Saucedo JF. Characteristics and in-hospital outcomes of patients presenting with non-ST-segment elevation myocardial infarction found to have significant coronary artery disease on coronary angiography and managed medically. *AJH* 2012;164:52-7.
48. Marenzi G, Cabiati A, Bertoli SV et al. Incidence and Relevance of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With Acute Coronary Syndromes. *The American journal of cardiology* 2013;111(6):816-22.
49. Takeshi S., Masayuki M., Hiroshi K et al. Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Emergency Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome. *The American journal of cardiology* 2010;105(5):624-8.
50. Wichmann JL, Katzberg RW, Litwin SE, et al. Contrast-Induced Nephropathy. *Circulation* 2015;132(20):1931-6.
51. Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Gal-Oz A et al. Association of Left Ventricular Function and Acute Kidney Injury Among ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Treated by Primary Percutaneous Intervention. *American Journal of Cardiology* 2015;115:293-7.
52. Nemoto N, Iwasaki M, Nakanishi M et al. Impact of Continuous Deterioration of Kidney Function 6 to 8 Months After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome. *The American journal of cardiology* 2014;113:1647-51.
53. James MT, Tonelli M, Ghali WA et al. Renal outcomes associated with invasive versus conservative management of acute coronary syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ* 2013;347:f4151.
54. Han JH, Chandra A, Mulgund J et al. Chronic Kidney Disease in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *AJM* 2006;119:248-54.
55. Winkelmayer WC, Charytan DM, Brookhart MA et al. Kidney Function and Use of Recommended Medications after Myocardial Infarction in Elderly Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:796-801.
56. Ariza-Solé A, Sánchez-Elvira G, Sánchez-Salado JC et al. CRUSADE bleeding risk score validation for ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Res* 2013;132(6):652-8.
57. Flores-Ríos X, Couto-Mallón D, Rodríguez-Garrido J et al. Comparison of the performance of the CRUSADE, ACUITY-HORIZONS, and ACTION bleeding risk scores in STEMI undergoing primary PCI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2(1):19-26.
58. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JJ et al. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2_suppl):e245-435.
59. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006;144:673-84.
60. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, et al. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J* 2003;146:33-41.
61. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic. *Eur Heart J* 2007;28(13):1566-73.
62. Fox KAA, Bassand JP, Mehta SR et al. Influence of Renal Function on the Efficacy and Safety of Fondaparinux Relative to Enoxaparin in Non ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 147:304-10.
63. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
64. Htun P, Fateh-Moghadam S, Bischofs C, et al. Low Responsiveness to Clopidogrel Increases Risk among CKD Patients Undergoing Coronary Intervention. *JASN* 2011;22(4):627-33.
65. Sang HP, Weon K, Chung SP et al. A Comparison of Clopidogrel Responsiveness in Patients With Versus Without Chronic Renal Failure. *The American journal of cardiology*. 2009;104(9):1292-5.
66. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Effects of Antiplatelet Therapy on Mortality and Cardiovascular and Bleeding Outcomes in Persons With Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med* 2012;156(6):445-59.
67. Best PJ, Steinhilb SR, Berger PB, et al. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J* 2008; 155(4): 687-93.
68. Ahmed S, Gibson MC, Cannon CP, et al. Impact of reduced glomerular filtration rate on outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis: a CLARITY-TIMI 28 analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:493-500.
69. Keltai M, Tonelli M, Mann JF et al. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(2):312-8.
70. James S, Budaj A, Aylward P. et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes in Relation to Renal Function: Results From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation* 2010;122(11):1056-67.
71. Magnani G, Storey RF, Steg G et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J* 2016;37(4):400-8.
72. Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ticagrelor in volunteers with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2012;52(9):1388-98.
73. Dinicolantonio JJ, Serebruany VL. Angiotensin receptor blockers worsen renal function and dyspnea on ticagrelor: a potential ticagrelor-Angiotensin receptor blocker interaction? *Clin Cardiol* 2012;35(11):647-8.
74. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA et al. Acute Myocardial Infarction and Renal Dysfunction: A High-Risk Combination. *Ann Intern Med* 2002;137:563-70.
75. Berger AK, Duval S, Krumholz HM et al. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:201-8.
76. Keough-Ryan TM, Kiberd BA, Dipchand CS et al. Outcomes of Acute Coronary Syndrome in a Large Canadian Cohort: Impact of Chronic Renal Insufficiency, Cardiac Interventions, and Anemia. *American Journal of Kidney Diseases* 2005;46(5):845-55.
77. Reddan DN, Szczec L, Bhaskar MV, et al. Renal function, concomitant medication use and outcomes following acute coronary syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(10):2105-12.
78. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH. et al. Association between statin treatment and outcome in relation to renal function in survivors of myocardial infarction. *Kidney Int* 2011;79:997-1004.
79. Lim SY, Bae EH, Choi JS, et al. Effect on Short- and Long-Term Major Adverse Cardiac Events of Statin Treatment in Patients With Acute Myocardial Infarction and Renal Dysfunction. *The American journal of cardiology* 2012;109(10):1425-30.
80. Keough-Ryan TM, Kiberd BA, Dipchand CS et al. Outcomes of acute coronary syndrome in a large Canadian cohort: impact of chronic renal insufficiency, cardiac interventions, and anemia. *Am J Kidney Dis* 2005;46:845-55.
81. Smith DH, Johnson ES, Boudreau DM et al. Comparative Effectiveness of Statin Therapy in Chronic Kidney Disease and Acute Myocardial Infarction: A Retrospective Cohort Study. *The American Journal of Medicine* 2015;128:1252.e1-11.
82. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management In Chronic Kidney Disease. *Kidney inter* 2013;3 (suppl):259-305.

Поступила: 18.12.2015

Принята в печать: 19.12.2015

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ПО МАТЕРИАЛАМ 2015 ESC/ERS GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION)

Е.Л. Трисветова*, С.В. Губкин

Белорусский государственный медицинский университет. 220116, Минск, проспект Дзержинского, 83

Рассматриваются показания и эффективность лекарственных препаратов, применяемых для лечения легочной гипертензии. Обсуждаются этапы лечения легочной артериальной гипертензии, включающие поддерживающую терапию, специфическую терапию блокаторами кальциевых каналов, аналогами простагличина, антагонистами рецепторов эндотелина, ингибиторами фосфодиэстеразы-5, агонистами простагличина, стимуляторами гуанилатциклазы, комбинированную терапию.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, поддерживающая терапия, специфическая терапия, комбинированная терапия

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):79-86

Pharmacotherapy of pulmonary hypertension (according to the 2015 ESC/EAS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension)

E.L. Trisvetova*, SV Gubkin

Belarusian State Medical University. Prospect Dzerzhinskogo 83, Minsk, 220116 Belorussia

Indications and efficacy of drugs used for the treatment of pulmonary hypertension are considered. Stages of the treatment of pulmonary arterial hypertension are discussed, including maintenance therapy, specific therapy with calcium channel blockers, prostacyclin analogues, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors, prostacyclin agonists, guanylate cyclase stimulators, combination treatment.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, maintenance therapy, specific pharmacotherapy, combination treatment.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):79-86

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): trisvet-47@mail.ru

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) относится к патофизиологическим расстройствам, включающим самостоятельные заболевания (легочная артериальная гипертензия – ЛАГ, легочная вено-окклюзионная болезнь с/без легочного капиллярного гемангиоматоза, персистирующая ЛГ новорожденных) и осложнения многих сердечно-сосудистых (ЛГ, обусловленная болезнями левых отделов сердца, хроническая тромбоэмболическая ЛГ или другая артериальная легочная обструкция), респираторных заболеваний (ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксемией), а также ЛГ неизвестного или многофакторного происхождения [1].

Несмотря на гетерогенность заболеваний, вызывающих появление ЛГ, прогрессирующее повышение легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [2]. Достигнутое за прошедшие годы понимание механизмов развития ЛГ явилось основанием для обновления классификации, диагностического алгоритма, пересмотра терапии с использованием новых лекарственных препаратов и разработки новых схем лечения, представленных в клинических рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии (2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pul-

monary hypertension) на конгрессе Европейского общества кардиологов, прошедшем с 29 августа по 2 сентября 2015 г. в Лондоне.

Цель лечения и оценка риска

Общей целью лечения пациентов с ЛГ является снижение степени риска, предполагающее улучшение переносимости физической нагрузки, повышение качества жизни, повышение функции правого желудочка, низкий риск смертельного исхода [1]. В реальной клинической практике это означает достижение или снижение и поддержание состояния пациента с ЛГ на уровне ФК II по классификации ВОЗ. Основываясь на тщательном анализе результатов клинического, инструментального и лабораторного исследования, состояние пациентов классифицируют как низкий, умеренный или высокий риск смерти (табл. 1). Терапию лекарственными препаратами и их комбинаций назначают соответственно тяжести состоянию пациента, оцениваемой по степени риска смерти.

Несомненно, помимо указанных, существуют другие факторы, влияющие на состояние пациента (возраст, пол, сопутствующие заболевания), на которые лечение ЛГ не оказывает влияния.

Стратегия лечения

Современную стратегию лечения пациентов с ЛАГ проводят в три этапа, включающих на первом этапе общие мероприятия, предусматривающие физическую активность, контролируемую реабилитацию, планирование беременности, контроль во время беременности и в постменопаузальном периоде, профилактику инфекций, психосоциальную реабилитацию; поддер-

Сведения об авторах:

Трисветова Евгения Леонидовна – д.м.н., профессор, профессор 2-й кафедры внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета

Губкин Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, первый проректор Белорусского государственного медицинского университета

Таблица 1. Качественные и количественные клинические, инструментальные и лабораторные показатели для оценки риска при ЛАГ [1]

Прогностические признаки (в оценке смертности в течение 1 года)	Низкий риск <5%	Умеренный риск 5–10%	Высокий риск >10%
Клинические симптомы правожелудочковой СН	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие эпизоды	Повторяющиеся эпизоды
ФК (ВОЗ)	I, II	III	IV
Тест 6МХ, м	>440	165–440	<165
Кардиопульмональные нагрузочные тесты:			
• Пик VO_2 , мл/мин/кг (% от должного)	>15 (>65%)	11–15 (35–65%)	<11 (<35%)
• Наклон кривой VE/VCO_2	<36	36–44,9	≥45
• BNP, пг/л	<50	50–300	>300
• NT-proBNP, пг/л	<300	300–1400	>1400
Результаты визуализации сердца ^a :			
• Площадь ПП, см ²	<18	18–26	>26
• Выпот в перикарде	Отсутствует	Отсутствует или минимальный	Присутствует
Гемодинамика:			
• RAP, мм рт.ст.	<8	8–14	>14
• CI, л/мин/м ²	≥2,5	2,0–2,4	<2,0
• SvO_2 , %	>65	60–65	<60
СН – сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; 6МХ – тест 6-минутной ходьбы; BNP – предсердный натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; VE/VCO_2 – вентиляционный эквивалент по CO_2 ; RAP – давление в правом предсердии; CI – сердечный индекс; SvO_2 – сатурация венозной крови кислородом; ПП – правое предсердие; ^a магнитная резонансная томография; эхокардиография			

живающую терапию (пероральные антикоагулянты, кислородотерапия, дигоксин, диуретики). На втором этапе проводят начальную терапию высокими дозами блокаторов кальциевых каналов (БКК) в случае положительного результата острого теста на вазореактивность, или специфическую терапию рекомендованными препаратами при отрицательном результате острого теста на вазореактивность. В случае неэффективности начальной терапии на третьем этапе применяют комбинации рекомендованных препаратов и хирургические методы лечения.

Поддерживающая терапия

Трудности в выборе лекарственных средств при ЛАГ возникают при назначении поддерживающей терапии, поскольку доказательная база эффективности рекомендованных классов препаратов недостаточная (табл. 2).

Антикоагулянтная терапия

В связи с высоким риском развития сосудистых тромботических осложнений, обусловленных венозной тромбоэмболией, сердечной недостаточностью, гиподинамией, повышенным риском катетерассоциированного тромбоза пациентам с ЛАГ, длительно получавшим аналоги простагландинов внутривенно, в случае отсутствия противопоказаний назначают пероральные антикоагулянты [1, 3].

Доказательства эффективности (выживаемости пациентов) применения антикоагулянтной терапии при идиопатической, наследственной и вызванной аноксигенными препаратами ЛАГ основываются на результатах неконтролируемого исследования одного центра [4]. Вместе с тем по результатам сравнительного исследования, опубликованного в 2015 г., прием варфарина в течение трех лет не влиял на выживаемость пациентов с идиопатической ЛАГ [5]. Помимо варфарина в дозе 2,5–5 мг/сут с поддержанием целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО) 1,5–2,5 (либо 2,0–3,0), при ЛГ, развившейся на фоне хронической тромбоэмболии легочной артерии, применяют препараты низкомолекулярного гепарина (надропарин кальция, эноксипарин натрия) [5, 6]. В настоящее время место новых пероральных антикоагулянтов при ЛАГ неопределенное.

Диуретики

Диуретики назначают при задержке жидкости в организме пациента с ЛАГ в случае декомпенсированной сердечной недостаточности [7]. Гемодинамические эффекты диуретиков включают снижение преднагрузки правого желудочка и напряжение его стенок; уменьшение центрального венозного давления; уменьшение степени трикуспидальной регургитации и увеличение ударного объема правого желудочка, изгоняемого в малый круг; уменьшение прогибания межжелудочковой

Таблица 2. Рекомендации с классом и уровнем доказательности для поддерживающей терапии пациентов с ЛАГ [3,7,10,11,13]

Рекомендации	Класс	Уровень доказательности
Диуретики рекомендуются пациентам с ЛАГ и признаками недостаточности правого желудочка и отеками	I	C
Долгосрочная кислородотерапия рекомендуется пациентам с ЛАГ при парциальном давлении кислорода в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт.ст.)	I	C
Пероральные антикоагулянты рассматривают у пациентов с ЛАГ (идиопатической, наследственной и индуцированной анорексигенными препаратами)	IIb	C
Коррекция анемии или обмена железа может применяться у пациентов с ЛАГ	IIb	C
Применение ингибиторов АПФ, БРА, бета-адреноблокаторов и ивабрадина не рекомендуется при ЛАГ за исключением случаев заболеваний, при которых необходимы указанные группы препаратов (АГ, ИБС, левожелудочковая сердечная недостаточность)	III	C

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца

перегородки в сторону левого желудочка и улучшение наполнения левого желудочка; увеличение сердечно-го выброса [8].

Рандомизированных клинических исследований по использованию диуретиков при ЛАГ не проводили, вместе с тем препараты указанной группы (часто – петлевые диуретики), а также антагонисты альдостерона назначают как симптоматические средства согласно рекомендациям по лечению сердечной недостаточности [9]. При применении диуретиков необходимо контролировать состояние электролитного обмена и функцию почек, клеточный состав и вязкость крови.

Кислородотерапия

Существуют доказательства снижения легочного сосудистого сопротивления при назначении кислородотерапии, вместе с тем отсутствует подтверждение эффективности долгосрочной оксигенотерапии пациентов с ЛАГ [1]. Кислородотерапия рекомендуется пациентам с ЛГ и хронической обструктивной болезнью легких в случае низкого парциального давления кислорода крови менее 8 кПа (ниже 60 мм рт. ст. и оксигенации крови меньше 92%) [10]. Амбулаторным пациентам может назначаться оксигенотерапия для облегчения симптомов и коррекции десатурации при нагрузке.

Дигоксин

Дигоксин и другие сердечно-сосудистые препараты при ЛАГ применяют по показаниям. Дигоксин снижает давление наполнения правых отделов сердца, не оказывает влияния на давление в легочной артерии, умеренно увеличивает сердечный выброс при болюсном введении у пациентов с идиопатической ЛАГ, его эффективность при длительном назначении неизвестна [11]. Несомненно, для снижения частоты сердечных сокращений при суправентрикулярных тахикардиях

дигоксин оказывается полезным. Вместе с тем следует помнить о риске развития гликозидной интоксикации, возрастающем на фоне кислотно-щелочного и электролитного дисбаланса и гипоксемии [9].

Негликозидные инотропные препараты внутривенно (низкие дозы допамина или добутамина) применяют у пациентов с ЛГ при тяжелой сердечной недостаточности, в том числе при IV ФК по NYHA. Действие негликозидных инотропных средств проявляется в снижении легочного сосудистого сопротивления, возрастании сердечного выброса и улучшении перфузии почек [9].

Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторы, ивабрадин

В отношении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторов и ивабрадина нет убедительных данных о необходимости назначения и безопасности препаратов при ЛАГ. Препараты этих групп назначают в случае ЛГ и наличия показаний для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и др. сердечно-сосудистых заболеваний [1,6].

Дефицит железа

Дефицит железа встречается у 43% пациентов с идиопатической ЛАГ, 46% пациентов с системным склерозом и ЛАГ, 56% пациентов с синдромом Эйзенменгера [12]. Предварительные результаты указывают на то, что дефицит железа сопряжен со снижением толерантности к физической нагрузке, возможно, с более высокой смертностью, не зависящей от наличия и тяжести анемии. Рекомендуется обследование для выявления причин дефицита железа и проведение заместительной терапии (предпочтительно внутривенной) у пациентов с ЛАГ [13].

Таблица 3. Рекомендации по монотерапии пациентов с ЛАГ специфическими препаратами соответственно ФК по классификации ВОЗ [20,23,25-27,29,32]

Препараты/способы введения		Класс, уровень доказательности		
		ФК II	ФК III	ФК IV
Блокаторы кальциевых каналов		I C	I C	-
Антагонисты рецепторов эндотелина	Амбризентан	I A	I A	IIb C
	Бозентан	I A	I A	IIb C
	Мацитентан	I B	I B	IIb C
Ингибиторы фосфодиэстеразы -5	Силденафил	I A	I A	IIb C
	Тадалафил	I B	I B	IIb C
	Варденафил	IIb B	IIb B	IIb C
Стимулятор гуанилатциклазы	Риоцигуат	I B	I B	IIb C
Аналоги простациклина	Эпопростенол внутривенно		I A	I A
	Илопрост	ингаляционно	I B	IIb C
		внутривенно	IIa C	IIb C
	Трепростенил	подкожно	I B	IIb C
		ингаляционно	I B	IIb C
		внутривенно	IIa C	IIb C
		перорально	IIb B	-
	Беропрост		IIb B	-
Агонист рецепторов простациклина	Селексиапг перорально		I B	I B

Специфическая лекарственная терапия

Блокаторы кальциевых каналов

Результаты исследований свидетельствуют о том, что у небольшого количества пациентов (10-15%) с идиопатической ЛАГ с положительным тестом на вазореактивность наблюдают благоприятный эффект на БКК при длительном лечении [14,15]. Острый тест на вазореактивность выполняют, используя оксид азота или эпопростенол, аденозин, илопрост при катетеризации правых отделов сердца. Пробу оценивают как положительную в случае снижения легочного артериального давления ≥ 10 мм рт.ст., до уровня ≤ 40 мм рт.ст. с/без повышения сердечного выброса [15]. Применение БКК противопоказано в случае величины сердечного индекса $< 2,1$ л/мин/м²; насыщения кислородом крови в легочной артерии $< 63\%$, давлении в правом предсердии > 10 мм рт.ст. По данным S. Rich et al. (1992) при хорошем ответе на терапию БКК обеспечивают 95% пятилетней выживаемости пациентов с ЛАГ [16]. При отсутствии данных о вазореактивности не следует применять препараты этого ряда эмпирически.

В опубликованных работах в лечении ЛАГ использовали преимущественно нифедипин, дилтиазем и реже – амлодипин. Выбор препарата из группы БКК ориентирован на исходную частоту сердечных сокращений пациента: в случае относительной брадикардии применяют нифедипин или амлодипин, при тахикардии – дилтиазем. Суточные эффективные дозы БКК при идиопатической ЛАГ высокие: нифедипин 120-240 мг, дилтиазем 240-720 мг, амлодипин 20 мг [1,14,17]. Лечение начинают с малых доз, постепенно титруют до переносимой максимальной

рекомендуемой дозы препарата, контролируя эффективность терапии через 3-4 мес.

К факторам, ограничивающим увеличение дозы БКК, относятся системная гипотензия, синкопе и появление отеков лодыжек. Благоприятного долгосрочного эффекта терапии БКК не отмечено при ЛАГ, обусловленной заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ, порто-легочной гипертензии, вено-окклюзионной болезни [18, 19].

При назначении БКК рекомендуют мониторировать эффективность и безопасность лечения. Первую оценку эффективности терапии, включая катетеризацию правых отделов сердца, проводят через 3-4 месяца от начала терапии [1, 19]. В случае неэффективности лечения БКК (отсутствие снижения ФК ЛГ по классификации ВОЗ до I или II) пациентам с положительным тестом на вазореактивность добавляют препараты других групп, либо переводят на препараты других групп (табл. 3).

Блокаторы рецепторов эндотелина

Блокаторы рецепторов эндотелина назначают в связи с определенной активацией системы эндотелина-1 у пациентов с ЛГ, несмотря на то, что пока неизвестно, является ли повышение активности эндотелина причиной или следствием заболевания [20]. Препараты (амбризентан, бозентан, мацитентан) устраняют сосудосуживающее и митогенное действие эндотелина-1 путем связывания с двумя изоформами рецепторов, локализирующихся на гладкомышечных клетках легочных сосудов (рецепторов типа А) и на гладкомышечных и эндотелиальных клетках (рецепторы типа В) [20,21].

Бозентан – один из первых препаратов группы, является неселективным антагонистом эндотелиновых рецепторов типа А и В, снижает сопротивление системных и легочных сосудов, что приводит к повышению объема сердечного выброса без увеличения частоты сердечных сокращений. Бозентан – единственный препарат для лечения ЛГ из группы антагонистов эндотелиновых рецепторов, зарегистрированных в Российской Федерации. Результаты клинических исследований (BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY) продемонстрировали эффективность применения бозентана при идиопатической ЛАГ, ЛАГ при системном склерозе, синдроме Эйзенменгера [22–25]. Мета-анализ 7 рандомизированных контролируемых исследований бозентана, в которых приняли участие 410 пациентов с ЛАГ и 296 пациентов группы контроля показал, что толерантность к физической нагрузке по результатам теста с 6-ти минутной ходьбой была выше в группе бозентана. Мета-анализ показал также снижение среднего легочного артериального давления, замедление прогрессирования заболевания [26].

Сравнительно недавно новый неселективный антагонист рецепторов эндотелина – мацитентан одобрен FDA для лечения ЛАГ в США, Европе, Канаде и Швейцарии [27]. В исследованиях отмечено снижение заболеваемости и смертности пациентов с ЛАГ, хороший профиль безопасности при длительном применении. У пациентов, получавших мацитентан, исследователи отметили снижение частоты госпитализаций, улучшение показателей теста с 6-минутной ходьбой и положительную динамику в изменении ФК хронической сердечной недостаточности по NYHA [28].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и стимуляторы гуанилатциклазы

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) (силденафил, тадалафил, варденафил) и стимуляторы гуанилатциклазы (риоцигуат) проявляют вазодилатирующее и антипролиферативное действие, оказывают положительное влияние на гемодинамику, повышают толерантность к физической нагрузке при долгосрочном лечении пациентов с ЛАГ [1,6]. Ингибиторы ФДЭ-5 влияют на метаболизм оксида азота, замедляя деградацию цГМФ, усиливают его вазодилатирующее действие на гладкую мускулатуру сосудов и антиагрегационные свойства, тем самым снижают легочное сосудистое сопротивление и уменьшают нагрузку на правый желудочек сердца [29].

Силденафил улучшает гемодинамические показатели и повышает переносимость физической нагрузки при идиопатической ЛАГ, ЛАГ при системных заболеваниях соединительной ткани, ЛГ при врожденных пороках сердца и хронической тромбоэмболии [30].

Риоцигуат – первый представитель нового класса соединений, является ферментом, усиливающим синтез сигнальной молекулы цГМФ, играющей важную роль в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации, фиброзе и воспалении [31]. Препарат разрешен к применению в Европе при идиопатической ЛАГ, хронической тромбоэмболической ЛГ (табл. 3).

Аналоги простациклина

Применение аналогов простациклина (беропрост, эпопростенолол, илопрост, трепростенил) и агонистов рецепторов простациклина (селексипаг) основывается на современном представлении о механизмах развития ЛАГ, включающих снижение экспрессии простаглантсинтазы в легочных артериях. Благоприятный эффект аналогов простациклина обусловлен ингибированием агрегации тромбоцитов, вазодилатирующим, цитопротекторным и антипролиферативным действием [1,2,17]. Препараты группы аналогов простациклина улучшают переносимость физической нагрузки (беропрост); улучшают течение заболевания, повышают толерантность к физической нагрузке, влияют на гемодинамику при идиопатической ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системным склерозом, снижают смертность при идиопатической ЛАГ (эпопростенолол, трепростенил) [32–35].

Пути введения аналогов простациклина, класс и уровень доказательности при ЛАГ разной степени тяжести представлены в табл. 3.

Агонист рецепторов простациклина

Селексипаг – селективный агонист рецепторов простациклина, механизмы действия которого подобны эндогенному простаглантину. относится к представителям нового класса препаратов для лечения ЛАГ [36]. Препарат проявляет высокую селективность в отношении рецепторов простациклина, оказывает более выраженный вазодилатирующий эффект по сравнению с беропростом и илопростом, улучшает переносимость физической нагрузки и гемодинамические показатели у пациентов с ЛАГ [37].

Перспективная и не оправдавшая надежд терапия

Несмотря на определенные успехи в лечении ЛАГ, функциональные нарушения и выживаемость пациентов остаются неудовлетворительными [1]. Лечение, основывающееся на исследованиях хорошо зарекомендовавших себя в клинической практике классов препаратов для ЛАГ (антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ФДЭ-5, стимулятор гуанилатциклазы, аналоги простациклина и агонист рецепторов простациклина), не всегда оказывается эффективным. Поиск новых лекарственных средств, направленный на другие патологические механизмы заболевания, продолжается.

Таблица 4. Рекомендации по начальной комбинированной терапии пациентов с ЛАГ соответственно ФК классификации ВОЗ [19,39,40]

Комбинация препаратов	Класс, уровень доказательности		
	ФК I	ФК III	ФК IV
Амбризентан+тадалафил	I B	I B	IIb C
Антагонист рецепторов эндотелина+ ингибитор фосфодиэстеразы-5	IIa C	IIa C	IIb C
Бозентан+силденафил+эпопростенол (внутривенно)	-	IIa C	IIa C
Бозентан+эпопростенол (внутривенно)	-	IIa C	IIa C
Антагонист рецепторов эндотелина или ингибитор фосфодиэстеразы-5+п/к трепростенил (подкожно)		IIb C	IIb C
Антагонист рецепторов эндотелина или ингибитор фосфодиэстеразы-5, аналог простагличина (внутривенно)		IIb C	IIb C

На ранней стадии находятся исследования по эффективности и безопасности при ЛАГ ингибиторов Rho-киназы, ингибиторов рецепторов фактора роста эндотелия сосудов, ингибиторов ангиопоэтина и ингибиторов эластазы, лечения стволовыми клетками [38].

Неудовлетворительные результаты были получены при использовании ингаляционных вазоактивных пептидов, ингибиторов тирозинкиназы, антагонистов серотонина [1].

Комбинированная терапия

В случае ухудшения состояния или отсутствия улучшения у пациентов с ЛАГ на фоне монотерапии рекомендуют комбинированную терапию двумя или тремя препаратами разных групп (табл. 4)

Комбинации препаратов рекомендованных групп, влияющих на разные механизмы развития ЛАГ, используются, основываясь преимущественно на мнении исследователей, поскольку число наблюдений немногочисленное. В мета-анализе 6 клинических рандомизированных исследований, включающих 858 пациентов с ЛАГ на фоне комбинированной терапии снизился риск клинического ухудшения, увеличилась переносимость физической нагрузки по результатам теста с 6-ти минутной ходьбой, снизилось среднее давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление. Снижение смертности от всех причин было недостоверно [40].

Целенаправленное лечение ЛАГ, включающее снижение ФК I или II по классификации ВОЗ, повышение сердечного индекса, нормализацию уровня натрийуретических пептидов плазмы подтверждает лучший прогноз у пациентов, достигших этих целей [41].

Алгоритм лечения

На рис. 1 приведен алгоритм лечения пациентов с ЛАГ с последовательным применением рекомендованных лекарственных средств на этапах лечения [1].

После подтверждения диагноза и выполнения общих рекомендаций начинают поддерживающую терапию. Далее назначают специфическую терапию пациентам с идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ, лекарственно-индуцированной ЛАГ и положительным результатом теста на вазореактивность, применяя высокие дозы БКК, постепенно титруя от минимальных до рекомендованных переносимых доз.

В случае отрицательного результата теста на вазореактивность лечение начинают с монотерапии рекомендованными препаратами при невысоком ФК по классификации ВОЗ, или с комбинации препаратов (табл. 4). При высоком IV ФК назначают аналоги простагличина внутривенно. Начальная монотерапия с внутривенным введением эпопростенола при ЛАГ с высоким риском рекомендована для снижения смертности, альтернативные варианты могут рассматриваться в виде комбинированной терапии.

Клинически выраженная неэффективность монотерапии или начальной терапии (табл. 4) является основанием для применения двойной или тройной комбинированной терапии, например, мацитентан+силденафил (для II и III ФК класс, уровень доказательности I b), риоцигуат+бозентан (для II и III ФК класс, уровень доказательности I b), селексиаг+антагонист рецепторов эндотелина или ингибитор ФДЭ-5 (для II и III ФК класс, уровень доказательности I b) и др. Недостаточная эффективность проводимой комбинированной терапии является основанием для обсуждения возможности хирургических методов лечения (трансплантация легких, септостомия предсердия) (рис. 1).

Заключение

Таким образом, углубленное исследование механизмов развития ЛГ, результаты долгосрочного клинического наблюдения эффективности ранее предложенных препаратов и клинических испытаний новых лекарственных препаратов позволили достигнуть опре-

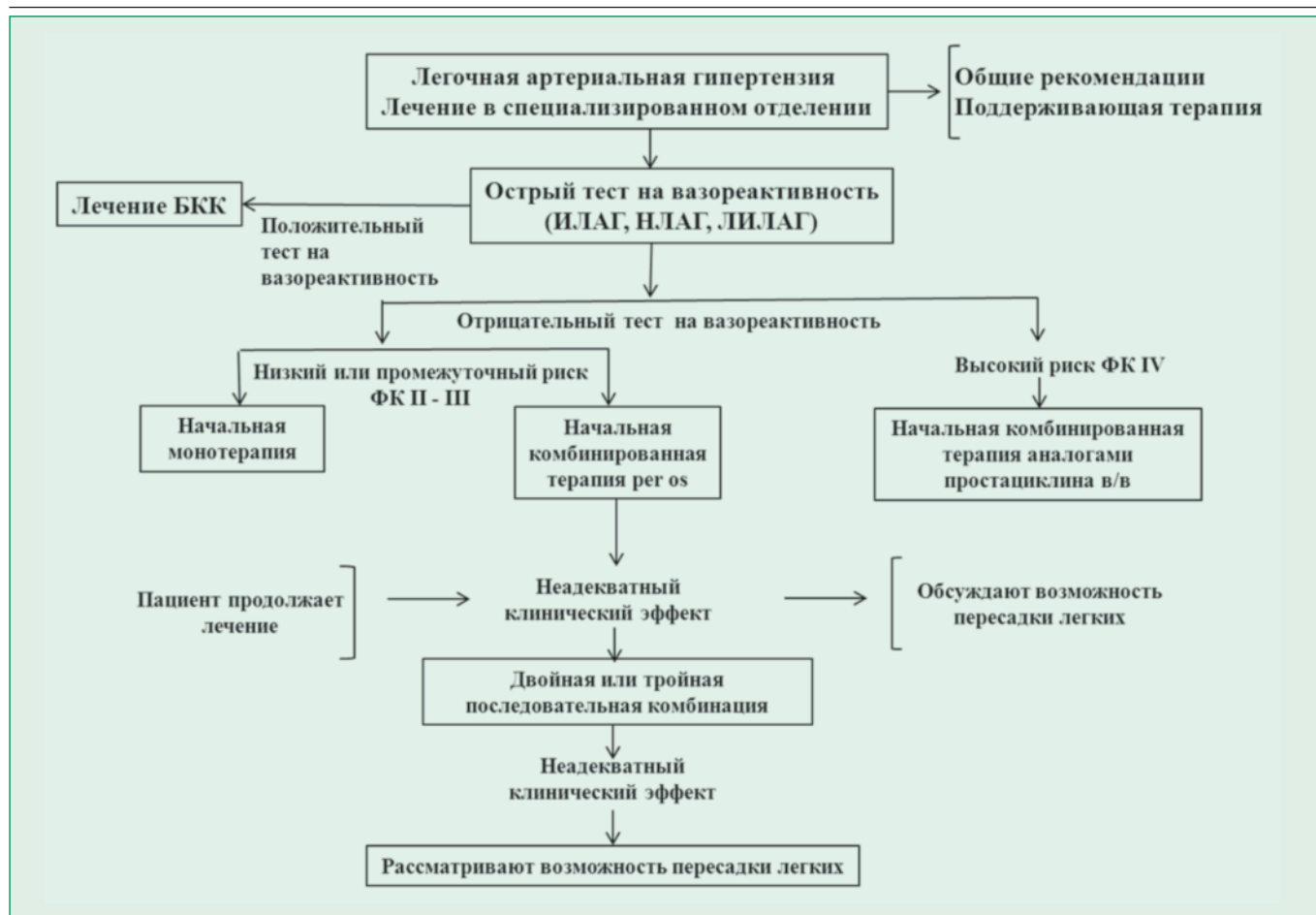


Рисунок 1. Алгоритм лечения ЛАГ [адаптировано из 1]

БКК – блокаторы кальциевых каналов; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия; ЛИЛАГ – лекарственно-индуцированная легочная артериальная гипертензия

деленных успехов в лечении пациентов. За годы, прошедшие с момента опубликования предыдущих Рекомендаций по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии (2009), получены результаты рандомизированных клинических исследований, подтвердивших эффективность аналогов простациклина, антагонистов рецепторов эндотелина, ингибиторов ФДЭ-5, агонистов рецепторов простациклина, ингибиторов ФДЭ-5, стимулятора гуанилатциклазы. В кли-

нической практике появились препараты, стабилизирующие состояние, улучшающие качество жизни, повышающие толерантность к физической нагрузке, замедляющие прогрессирование заболевания и улучшающие прогноз жизни.

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

Литература

1. Galie N., Humbert M., Jean-Luc Vachiery J-L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016;37(1):67-119.
2. Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Terapevticheskiy Arkhiv 2014; 9: 4-23. In Russian (Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический Архив 2014; 9:4-23).
3. Herve P., Humbert M., Sitbon O., et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. Clin Chest Med 2001;22:451-8.
4. Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D., et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. Circulation 1984;70:580-7.
5. Preston IR, Roberts KE, Miller DP Effect of Warfarin Treatment on Survival of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). Circulation 2015;132(25):2403-11.
6. Chazova IE, Cherniavsky AM, Martyniuk T., et al. Topical issues of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the advice of experts. Kardiologicheskiy Vestnik 2015; 1: 78-9. In Russian (Чазова И.Е., Чернявский А.М., Мартынюк Т.В., и др. Актуальные вопросы хронической тромбэмболической легочной гипертензии: мнение экспертов. Кардиологический Вестник 2015;1:78-9).
7. Cohn J.N. Optimal diuretic therapy for heart failure. Am J Med 2001;111(7):577.
8. Hosenpud J.D., Greenberg B.H. Congestive Heart Failure. Lippincott: Williams & Wilkins, Philadelphia; 2007.
9. Mareev VY, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National guidelines PRAs, RKO and RNMOT for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Serdechnaya Nedostatochnost' 2013; 7 (81): 379-472. In Russian (Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная Недостаточность 2013;7 (81):379-472).

10. Weitzenblum E., Sautegau A., Ehrhart M., et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493-8.
11. Rich S., Seidlitz M., Dodin E., et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-92.
12. Ruter G., Lankhorst S., Boonstra A., et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;37:1386-91.
13. Broberg C.S., Bax B.E., Okonko D.O., et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:356-65.
14. Sitbon O., Humbert M., Jais X., et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-111.
15. Tonelli A.R., Alnuaimat H., Mubarak K. Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010;104(4):481-96.
16. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
17. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
17. Rich J., Thenappan T., Murphy D., O'Callaghan D.S. From endothelial progenitor cells to vascular remodelling and more: 6 months in pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract* 2007;61(Suppl 158):26-36.
18. Montani D., Savale L., Natali D., et al. Long-term response to calcium-channel blockers in nonidiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31:1898-907.
19. Galie N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227-37.
20. Galie N., Olschewski H., Oudiz R.J., et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010-9.
21. Galie N., Rubin L.J., Hoeper M., et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-100.
18. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J., et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Eng J Med* 2002;346:896-903.
19. Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M., et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-9.
20. Gatzoulis M.A., Beghetti M., Galie N., et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: Results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2008;127:27-32.
22. Lee Y.H., Song G.G. Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Korean J Intern Med* 2013; 28(6):701-7.
23. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N., et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:809-18.
24. Sidcharta P.N., Krähenbühl S., Dingemans J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of macitentan, a novel endothelin receptor antagonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(3):437-449.
25. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A., et al. The Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SU-PER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
26. Sastry B.K.S., Narasimhan C., Reddy N.K., et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149-53.
27. Ghofrani H.A., Galie N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330-40.
28. Badesch D.B., McLaughlin V.V., Delcroix M., et al. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12):565-615.
29. Galie N., Manes A., Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2005;123:37.
30. Sitbon O., Delcroix M., Bergot E., et al. EPITOME-2: an open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014;167:210-7.
31. Hoeper M., Leuchte H., Halank M., et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;4:691-4.
32. Simonneau G., Torbicki A., Hoeper M.M., et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:874-80.
33. Kuwano K., Hashino A., Noda K., et al. A longacting and highly selective prostacyclin receptor agonist prodrug, 2-[4-[(5,6-diphenyl pyrazin-2-yl) (isopropyl) amino] butoxy]-N-(methylsulfonyl) acetamide (NS-304), ameliorates rat pulmonary hypertension with unique relaxant responses of its active form, [4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl) (isopropyl) amino] butoxy]acetic acid (MRE-269), on rat pulmonary artery. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 326: 691-9.
38. Galie N., Manes A. New treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: hopes or hypes? *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1101-2.
39. Sitbon O., Jais X., Savale L., et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014;43:1691-7.
40. Galie N., Palazzini M., Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010;31:2080-6.
41. Nickel N., Golpon H., Greer M., et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:589-6.

Поступила: 16.11.2015
Принята в печать: 07.12.2015

ВЛИЯНИЕ МАГНИЯ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ У ЖЕНЩИН

Е.А. Улубиева*, А.Г. Автандилов

Российская медицинская академия последиplomного образования
123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/11

Обобщены современные научные данные последних лет о влиянии магния на сердечно-сосудистую, репродуктивную системы у женщин. Данные доказательной медицины указывают на взаимосвязь между уровнями магния в крови (плазме, эритроцитах) и повышением риска соматических заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Гипомагниемия повышает риск внезапной сердечной смерти, нестабильной стенокардии, сердечно-сосудистой смертности вследствие нарушений функционирования тканей миокарда, митохондриальной недостаточности. Ионы магния необходимы для поддержания физиологического течения беременности. Накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные дают основание считать обоснованным применение препаратов магния в профилактике и лечении кардиологических заболеваний у женщин. Также возможно их применение в лечении гинекологических заболеваний, ведении беременных с артериальной гипертензией и дисплазией соединительной ткани.

Ключевые слова: дефицит магния, гипомагниемия, женщины, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания репродуктивной системы, магния оротат.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):87-93

Effect of magnesium on the cardiovascular system in women

E.A. Ulubieva*, A.G. Avtandilov

Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barricadnaya ul. 2/11, Moscow, 123995 Russia

Recent scientific data on the influence of magnesium on the cardiovascular and reproductive system in women is summarized. Evidence-based medicine data has shown a link between magnesium blood (plasma, red blood cells) levels and increased risk of somatic diseases in women of reproductive age. Hypomagnesemia increases the risk of sudden cardiac death, unstable angina, and cardiovascular mortality due to myocardial tissue functional disorders, mitochondrial failure. Magnesium ions are essential for maintaining the physiological pregnancy. Experimental and clinical data allows using drugs of magnesium in preventing and treating heart disease in women. Their use is also possible for treatment of gynecological diseases, for pregnant women with arterial hypertension and connective tissue dysplasia.

Keywords: magnesium deficiency, hypomagnesemia, women, cardiovascular diseases, reproductive system diseases, magnesium orotate.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):87-93

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

Введение

Сегодня влияние магния на состояние здоровья населения интенсивно изучается во всем мире.

Обеспеченность организма магнием достоверно ассоциирована с продолжительностью жизни, а ионы магния жизненно необходимы для функционирования сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма. Хронический дефицит магния способствует развитию разнообразных хронических заболеваний, в том числе нарушает репродуктивное здоровье женщин [1,2].

В настоящий момент известно более 290 генов и 700 белков, связывающих магний как кофактор множества ферментов, и участвующих более чем в 500 внутриклеточных биохимических реакциях [3].

Установлено, что магний является кофактором в процессах, требующих энергии, и при дефиците ионов магния происходит ослабление энергетических процессов в организме. Результаты последних исследований позволили установить молекулярные механизмы, посредством которых магний воздействует на энергетический обмен (цикл трикарбоновых кислот, метаболизм жирных кислот, кардиолипина), восстановление поврежденных ДНК, выживание и деление клеток, синтез белков [4].

Данные фундаментальных исследований показали, что воздействие магния осуществляется за счет влияния на энергетический метаболизм митохондрий, синтез белка, активность митохондриальных белков, электролитный баланс митохондрий, открытие митохондриальной поры и апоптоз. Дефицит магния нарушает функционирование митохондрий, что приводит к существенному снижению энергетического метаболизма в тканях, особенно с максимальным содержанием митохондрий на клетку (миокардиоциты, миоциты, нейроны, глия) [4-7].

Диагностика дефицита магния

Известно, что в организме человека весом 70 кг содержится 20-24 г магния. Около 60% общего количества магния находится в костной ткани, 35% магния содержится в мышечной ткани, головном мозге, миокарде, в паренхиме почек и печени, и лишь 1% общего количества магния в организме находится в крови.

Под термином «дефицит магния» понимают снижение общего содержания магния в клетках миокарда, головного мозга, костной, мышечной тканей. Понятие «гипомагниемия» означает снижение концентрации магния в сыворотке или плазме крови.

Так как магний является преимущественно внутриклеточным катионом, нормальные показатели магния в крови не исключают общего дефицита магния и, соответственно, недостаток магния в тканях организма, при дефиците магний может высвобождаться из костей, предотвращая снижение его сывороточной концент-

Сведения об авторах:

Улубиева Елена Арсеновна – к.м.н., доцент кафедры терапии и подростковой медицины РМАПО

Автандилов Александр Георгиевич – профессор, заведующий той же кафедрой

рации. Однако низкий уровень его содержания в сыворотке коррелирует с общим дефицитом магния. Умеренной недостаточности магния в организме соответствует его уровень в сыворотке крови 0,5-0,7 ммоль/л, выраженной (угрожающей жизни) – <0,5 ммоль/л [8].

Соотношение содержания калия и магния в тканях составляет 10:1. В связи с этим представляется обоснованным утверждать, что при увеличении содержания калия после лечения увеличивается и содержание магния [9].

Выделяют первичный и вторичный дефицит магния. Первичный (конституционный, латентный) дефицит магния обусловлен дефектами в генах, ответственных за трансмембранный обмен магния в организме, клинически проявляется судорожным синдромом (спазмофилия), конституционной тетанией или нормокальциевой тетанией на фоне нормального содержания магния в сыворотке крови. Вторичный дефицит магния обусловлен недостатком магния в питьевой воде, пище, употреблением алкоголя, приемом некоторых лекарственных средств (наркотических, мочегонных препаратов, дигоксина, аминогликозидов). Выраженная потеря крови, усиленное потоотделение, период беременности, детский и подростковый возраст, продолжительные состояния стресса и напряжения также способствуют развитию дефицита магния в организме человека [10].

Для диагностики дефицита магния проводится количественное определение магния в различных биосубстратах (цельной крови, эритроцитах, плазме, сыворотке, слюне, моче, ногтях, волосах).

Данные многих исследований показывают, что определение магния в эритроцитах более информативно, чем в крови, поэтому лабораторная диагностика дефицита магния должна, по возможности, включать определение его уровней в нескольких биосубстратах.

Наиболее чувствительным и точным, но дорогостоящим методом является атомно-абсорбционная спектроскопия, с помощью которой возможно определение концентрации общего магния во всех биосубстратах.

В клинической практике наиболее широко используется спектрофотометрия (колориметрия), флюорометрический и ферментативный методы определения содержания магния [8].

В России приняты следующие референтные значения для уровней магния в сыворотке: 12-20 лет – 0,70-0,91 ммоль/л; старше 20 лет – 0,66-1,07 ммоль/л. Референтные значения для уровней магния в эритроцитах составляют 1,65-2,65 ммоль/л [11].

Референтные значения для уровней магния в плазме четко не установлены, поэтому часто возникает путаница – референтные значения для уровней магния в

сыворотке крови приписываются определяемым в настоящее время уровням магния в плазме (для которых нижняя граница интервала нормы не может составлять менее 0,80 ммоль/л), что является грубейшей диагностической ошибкой.

Результаты крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований показали, что уровни магния в плазме для лиц 18 лет и старше лежат в диапазоне 0,80-0,85 ммоль/л [12].

Влияние дефицита магния на сердечно-сосудистую систему

В настоящее время считается, что человек должен потреблять 420 мг магния в день, а при состояниях здоровья, требующих более значительных количеств (например, при беременности или физическом росте детей) – 720 мг в день.

По данным эпидемиологических исследований около 30% россиян получают в день менее 70% суточной дозы магния, при этом дефицит магния манифестирует значительно чаще у женщин, чем у мужчин. Более 40% пациентов, находящихся в многопрофильных стационарах, имеют дефицит магния, в 70% случаев дефицит магния регистрируется у больных в блоках интенсивной терапии, в 90% – имеет место у больных с острым коронарным синдромом. Распространенность дефицита магния у беременных женщин составляет 81,2% [13-16].

Данными фундаментальных исследований доказана необходимость магния для поддержания многочисленных физиологических процессов в сердечно-сосудистой системе, в частности, за счет поддержки функции митохондрий, улучшения показателей липидного профиля и снижения интенсивности атеросклеротического процесса [4]. Клинические проявления дефицита магния довольно разнообразны (табл. 1).

Дефицит магния наблюдается при артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарном диабете, инсульте, дислипидемии, сердечной недостаточности, при формировании недифференцированной дисплазии соединительной ткани, пролапсе митрального клапана.

Одним из механизмов развития сердечно-сосудистых нарушений, проявляющихся при дефиците магния, является иммунновоспалительная реакция и дисфункция эндотелия, что связывают с нарушением образования эндотелиальной синтазы NO (eNOs) [17].

В ходе экспериментов было показано, что у животных, получавших магнидефицитную диету в течение 2 мес, концентрация eNOs в сыворотке крови снизилась на 70% по сравнению с интактной группой. В эксперименте у мышей было обнаружено повышение концентраций провоспалительных медиаторов в сыворотке крови на 5-е сут после начала опытов. Дефицит магния

Таблица 1. Клинические проявления дефицита магния [16]

Психические и неврологические	Сердечно-сосудистые	Висцеральные	Мышечно-тетанические
– Вегетативная дисфункция – Синдром хронической усталости – Снижение концентрации внимания, повышенная раздражительность, ухудшение памяти – Депрессия, чувство страха, тревоги – Головокружение – Нарушение сна	– Ангиоспазм – Сердечные аритмии, тахикардия – Артериальная гипертензия – Артериальная гипотензия – Увеличение продолжительности интервала Q-T на ЭКГ	– Бронхоспазм – Ларингоспазм – Гиперкинетические поносы – Спастические запоры – Абдоминальные спастические боли – Пилороспазм, тошнота, рвота – Патологическое течение беременности	– Судороги скелетных мышц – Парестезии – Увеличение сократимости матки (выкидыши, преждевременные роды)

приводил к изменению липидного матрикса клеточных мембран и нарушению синтеза глутатиона, к избыточной секреции афферентными С-волоками нейропептида Р, активирующего продукцию свободных радикалов, выделение цитокинов, гистамина, арахидоновой кислоты и ее метаболитов. Последние повышают сосудистую проницаемость, миграцию нейтрофилов, макрофагов и дегрануляцию эозинофилов в различных тканях, включая матрикс соединительной ткани [18,19].

Известно, что нормальная функция эндотелия находится в прямой зависимости от внутриклеточного баланса электролитов (калий, магний), что играет чрезвычайно важную роль в нормализации функционирования сердечно-сосудистой системы [20].

Одним из важных компонентов эндотелиальной дисфункции в условиях дефицита магния и калия является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Показано, что вазодилатирующая роль магния опосредуется через синтез циклической АМФ, являющейся мощным фактором вазодилатации, ингибирующее влияние на ренин-ангиотензиновую систему и симпатическую иннервацию, на выброс эндотелина, активность тромбоксана А₂, а также через усиление натрийуреза вследствие повышения почечного кровотока и активации простагландина [20,21].

Эластичность сосудистой стенки обеспечивается адекватным метаболизмом интерстиция, в регуляции которого большое значение имеет магний. Выполняя роль естественного антагониста кальция, магний принимает участие в расслаблении гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Уменьшение содержания магния в сосудистой стенке изменяет ее плотность, а отложение кальция приводит в последующие годы к увеличению ее жесткости, образованию бляшек на стенках сосудов.

Развитие алиментарного дефицита магния провоцирует «астению» кардиомиоцитов. Дефицит магния негативно сказывается на функционировании митохондрий, в частности, приводит к существенному снижению энергетического метаболизма миокарда, сопровождается нарушением функционального резерва

миокарда, митохондриальной недостаточностью, повышенным тромбообразованием в крови [22].

Кардиопротекторные свойства магния обусловлены комплексным влиянием иона магния на состояние сердечно-сосудистой системы: воздействием на тонус сосудов, регуляцию артериального давления; ритм сердца; энергетический метаболизм сердца, тромбообразование и тромболизис, обмен жиров и формирование атеросклеротических бляшек на сосудистой стенке.

Магния оротат в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Недостаточное потребление магния считается одним из важнейших факторов развития АГ, атеросклероза крупных артерий, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий.

В настоящее время для устранения дефицита магния в организме в клинической практике используется большое количество препаратов магния (оксид, гидроксид, сульфат, оротат). Многочисленные исследования установили, что органические соли магния обладают более высокой биодоступностью и наименьшим количеством побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с неорганическими.

Одним из наиболее удачных органических соединений для использования в клинической практике является оротат магния (Магнерот), имеющий многолетнюю историю использования в кардиологии. Кроме того, выяснилось, что «носитель» магния (оротат-анион) не только тропен к кардиомиоцитам, но и вносит самостоятельный вклад в энергообеспечение кардиомиоцитов. Комплексное воздействие оротата магния на сердечно-сосудистую функцию обуславливает успешность применения данного препарата в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1,22].

Мета-анализ 19-ти рандомизированных исследований воздействия магния оротата на сердечно-сосудистую систему показал, что применение данного препарата может быть эффективным для профилактики и лечения нарушений ритма сердца, регуляции артери-

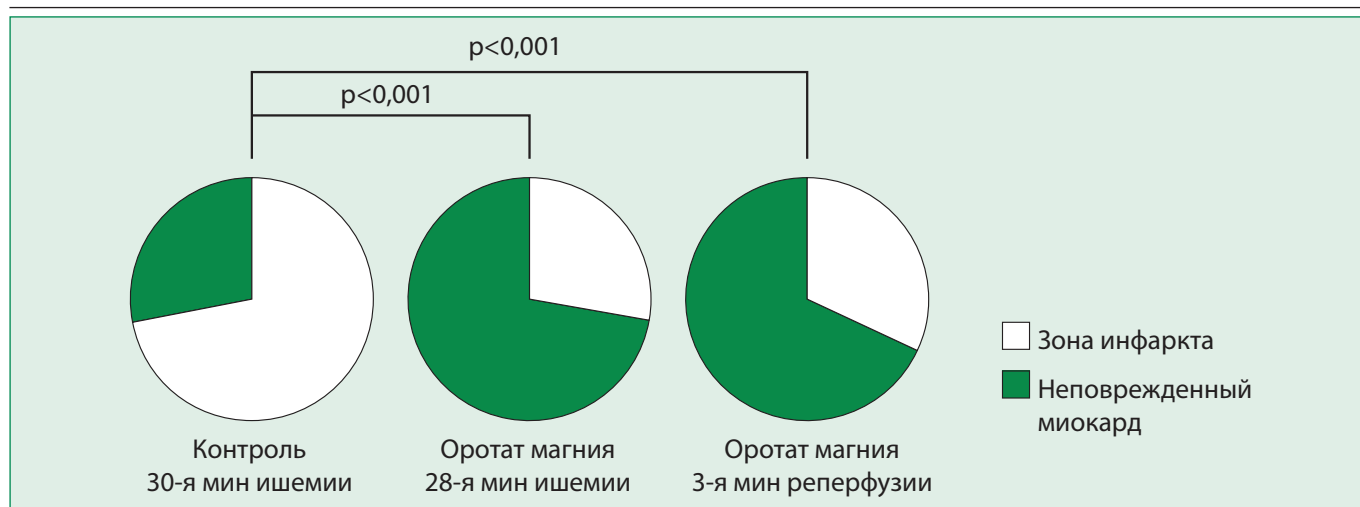


Рисунок 1. Оценка размера инфаркта на изолированных сердцах крыс в условиях глобальной ишемии на фоне введения оротата магния [адаптировано из 26]

ального давления и улучшения функционирования вегетативной нервной системы [22].

Результаты хемоинформационного анализа молекулы оротата магния подтвердили, что оротовая кислота оказывает выраженное кардиопротекторное действие [23]. Оротат благоприятно влияет на клиническое течение инфаркта миокарда и проявления сердечной недостаточности, оказывает антиаритмическое, сосудорасширяющее воздействие. Оротовая кислота участвует в метаболизме триглицеридов, фосфолипидов, β -окислении, синтезе нуклеотидов, способствует улучшению липидного профиля [23,24].

По данным систематического анализа метаболических эффектов оротата его воздействие на уровни уридинмонофосфата является основным метаболическим эффектом. Уридинмонофосфат оказывает выраженное кардиопротективное воздействие, особенно в период острой ишемии. Прием оротовой кислоты увеличивает концентрацию уридинфосфатов плазмы и приводит к уменьшению глобальной ишемии при инфаркте (рис. 1) [25,26].

Показана эффективность оротата магния при состояниях, сопровождающихся дефицитом магния у больных, подвергшихся коронарной хирургии, с тяжелой сердечной недостаточностью.

Использование оротата магния увеличивает продолжительность физических нагрузок, улучшает параметры качества жизни и психоэмоционального статуса у больных с ИБС, что связывают с коронарной вазодилатацией и повышением энергетического метаболизма кардиомиоцитов [25,27].

Из литературных данных известна роль дефицита магния в формировании недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Поражения сердечно-сосудистой системы при ДСТ весьма разнообразны: пролапс створок клапанов сердца, наличие

дополнительных хорд в полостях сердца, склонность к формированию высоких цифр АД, венозной недостаточности – варикозная болезнь, нарушения гемостаза.

Исследование, включавшее 144 пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана (ПМК), показало, что использование оротата магния приводило к снижению максимального систолического и диастолического АД, а также среднего диастолического АД, снижению числа эпизодов тахикардии [28].

В случае идиопатического ПМК положительный эффект обеспечивается не только через вазодилатацию и улучшение энергетического метаболизма, но также за счет структурных изменений соединительной ткани.

Применение оротата магния у пациентов с недифференцированной ДСТ с ПМК сопровождается изменениями архитектоники рыхлой волокнистой соединительной ткани, проявляющимися в упорядоченности взаиморасположения волокон коллагена, увеличении содержания аморфного вещества, участвующего в метаболических процессах миокарда, улучшении ее диффузионной способности, что сопровождается улучшением ее эластичности и растяжимости. В результате у пациентов с ПМК выявилось улучшение параметров внутрисердечной гемодинамики и диастолической функции левого желудочка [29].

Проведенный сравнительный анализ действия оротата магния, магния и В6, сульфата магния на морфофункциональные характеристики фибробластов (Фб) клеточной культуры фибробластов линии McCoys с помощью методов сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии показал стимуляцию ионами магния пролиферативных свойств Фб и выявил существенное влияние оротата магния на биосинтетические процессы в клетках, включая синтез аморфного и волокнистого компонентов (протоколлагена и эласти-

на) экстрацеллюлярного матрикса, что в клинических условиях увеличивает диффузионные способности интерстиция органов [30].

Влияние магния на сердечно-сосудистую систему женщин

Согласно результатам исследования Nurses' Health Study в 1980 г. с участием 86323 здоровых на момент включения в исследование женщин дефицит магния был ассоциирован с повышенным риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Относительный риск ВСС у женщин с высоким потреблением магния по сравнению с женщинами, потребляющими недостаточное количество магния, был снижен на 37% [31].

У включенных в исследование женщин регулярно, с интервалом в несколько лет оценивались потребление магния, а также факторы риска ИБС. За период наблюдения было зафиксировано 3614 случаев ИБС у женщин, в том числе 1103 фатальных. Выяснилось, что потребление магния обратно ассоциировано с риском развития фатальной ИБС, что связывают с позитивным влиянием магния на уровень АД [32].

Подобный же вывод был сделан в результате исследований ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) на основании наблюдения 14000 мужчин и женщин в возрасте от 45 лет на протяжении 12 лет с учетом возможных факторов риска. Результаты исследования показали, что гипوماгнемия является предиктором внезапной смерти, сопровождает развитие ИБС. Было установлено, что лица с высоким уровнем магния в сыворотке имели самый низкий риск внезапной смерти [33,34].

Результаты исследования, опубликованного в 2014 г. и выполненного в рамках Framingham Heart Study, показали обратную взаимосвязь между уровнем потребляемого магния и кальцификацией коронарных артерий и абдоминальной аорты, более выраженную у женщин. Потребление магния у обследованных 2695 лиц (средний возраст 53 ± 11 лет, без ССЗ) оценивалось с помощью специальных опросников по питанию. Состояние коронарных артерий и абдоминальной аорты изучали по данным мультиспиральной компьютерной томографии. У лиц с наибольшим потреблением магния по сравнению с лицами с наименьшим его потреблением вероятность наличия кальцификации коронарных артерий оказалась ниже на 58%, а кальцификации абдоминальной аорты – на 34% [35].

Исследование, проведенное на основе базы данных ИМБД ЮНЕСКО (база данных Института микроэлементов), позволило исследовать влияние дефицита магния на риск развития различных заболеваний группы россиянок репродуктивного возраста ($n=689$; 20-45 лет). Оно показало, что риск развития ССЗ возрастает уже при снижении уровней магния в плазме крови ме-

нее 0,80 ммоль/л. При уровнях магния в плазме менее 0,70 ммоль/л риск развития рассматриваемых ССЗ достоверно возрастает в 2-5 раз, что указывает на необходимость использования порогового уровня не менее 0,80 ммоль/л для ранней диагностики гипوماгнемии. У 95% пациенток с пролапсом митрального клапана было установлено обязательное сочетание нарушений сна, миопии, клинической симптоматики дефицита магния и пониженных уровней магния в крови. При этом у 83% пациенток с пролапсом митрального клапана также была отмечена острая реакция на стресс. Результаты проведенного анализа указали на выраженную взаимосвязь между уровнями магния в крови (плазме, эритроцитах) и повышением риска соматических заболеваний у женщин репродуктивного возраста [36].

Влияние препаратов магния на репродуктивную функцию женщин

Во время беременности потребность в магнии у женщин увеличивается в 2-3 раза вследствие увеличения массы матки, молочных желез, общей массы крови из-за роста количества эритроцитов и изменения гормонального статуса женщин. Специфические магниевые связывающие белки участвуют в поддержании функции мышечной ткани (в том числе миокардиоцитов), сохранении структуры соединительной ткани, энергетическом метаболизме, внутриклеточном транспорте, цикле деления клетки и репарации ДНК, что существенно важно для поддержания физиологического течения беременности.

Установлена взаимосвязь между сниженными уровнями магния в крови и риском соматических заболеваний, таких как ПМК, варикозное расширение вен нижних конечностей, неуточненная пароксизмальная тахикардия, существенно осложняющая течение и исходы беременности в группе женщин репродуктивного возраста.

Мета-анализ 6-ти рандомизированных клинических исследований по использованию препарата магния оротата (Магнерот) в акушерско-гинекологической практике показал, что прием органических солей магния приводит к значительному снижению риска преждевременных родов, низкого веса при рождении (менее 2500 г) и госпитализации женщины, нормализации артериального давления со снижением тахикардии. Установлены достоверные ассоциации между приемом магния оротата и снижением риска повышенного тонуса матки, ощущения слабости, головной боли.

Доказано, что пероральный прием магния оротата эффективен для предотвращения повышенного АД во время беременности [37].

В акушерско-гинекологической практике магниевые препараты традиционно используются для снижения по-

вышенного тонуса матки и профилактики преждевременных родов – магний понижает тонус мышечной ткани за счет антагонизма с кальцием, обеспечивающим сокращение мышц [38].

Препараты магния нашли свое широкое применение в терапии различной гинекологической патологии: предменструального синдрома с преобладанием психоэмоционального напряжения, воспалительных заболеваний половых органов [39–41].

Дефицит магния в организме приводит к ускоренному старению фибробластов, замедлению синтеза коллагеновых и эластиновых волокон и ухудшению механических характеристик ткани [42,43]. Включение магния оротата в комплекс лечебных мероприятий патогенетически показан пациенткам с пролапсами гини- талий, особенно в профилактике рецидивов после оперативного вмешательства [36,44,45].

Возникающие вследствие дефицита магния нарушения механической структуры соединительной ткани приводят и к деформации соединительнотканной основы сосудистой стенки. Не исключена взаимосвязь между низкими уровнями магния в крови и существенным повышением риска варикозного расширения вен и гипотонии. Наиболее информативными предикторами варикозного расширения вен являлись наличие у женщин крайне низких уровней магния в плазме крови ($<0,6$ ммоль/л), подтвержденная симптоматика дефицита магния, включая судороги [46].

Клинические исследования применения магния оротата у женщин в постменопаузе показывают, что об-

мен половых гормонов, в частности, эстрогенов, тесно связан с магнием, климактерический синдром сопровождается состоянием гипомagneмиемии. В результате был сделан вывод, что женщинам в постменопаузе с кардиалгиями при отсутствии показания для заместительной гормональной терапии (или наличии противопоказаний) в качестве патогенетической терапии может рассматриваться магния оротат [47].

Заключение

Накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные дают основание считать применение магния оротата, в состав которого, кроме магния, входит оротовая кислота, способствующая проникновению его внутрь клетки и обладающая собственным кардиопротективным действием, эффективным в профилактике и лечении женщин с кардиологической патологией, в лечении гинекологических заболеваний, у беременных с артериальной гипертензией и ДСТ, способствуя более благоприятному течению беременности и успешному родоразрешению.

Магния оротат возможно включать в комплекс лечебных мероприятий у пациенток с синдромом поликистозных яичников, воспалительными заболеваниями, предменструальным и климактерическим синдромами, а также беременных с АГ и ДСТ.

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

Литература

- Gromova O.A., Torshin I.Y., Sardarian I.S. et al. Prospects for the use of drugs based on orotate magnesium in patients with cardiovascular disease. *Effective Pharmacotherapy* 2013; 33: 53–62. In Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Перспективы применения препаратов на основе оротата магния у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Эффективная Фармакотерапия* 2013; 33:53–62).
- Gromova O.A., Serov V.N., Torshin I.Y. Magnesium in obstetrics and gynecology: the history and use of modern views. *Trudnyy Patsient* 2008; 8:10–15. In Russian (Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды. *Трудный Пациент* 2008; 8:10–15).
- Torshin I., Gromova O. *Magnesium: fundamental studies and clinical practice*. NY: Nova Biomedical Publishers; 2011.
- Gromova O.A., Torshin I.Y., Rudakov K.V. et al. Systematic analysis magnizavisimyh mitochondrial proteins. *Kardiologiya* 2014; 9: 86–92. In Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. и соав. Систематический анализ магниезависимых митохондриальных белков. *Кардиология* 2014; 9:86–92).
- Barbagallo M., Dominguez L.J. Magnesium and aging. *Curr Pharm Des* 2010; 16:832–9.
- Mirica S.N., Duicu O.M., Trancota S.L. et al. Magnesium orotate elicits acute cardioprotection at reperfusion in isolated and in vivo rat hearts. *Can J Physiol Pharmacol* 2013; 91:108–15.
- La Piana G., Gorgoglione V., Laraspata D. et al. Effect of magnesium ions on the activity of the cytosolic NADH/cytochrome c electron transport system. *FEBS J* 2008; 275:6168–79.
- Gromova O.A., Kalacheva A.P., Torshin I.Y. et al. On diagnosis of magnesium deficiency. Part 1. *Arkhiv vnutrenney meditsiny* 2014; 2(16): 5–10. In Russian (Громова О.А., Калачева А.П., Торшин И.Ю. и др. Диагностика дефицита магния. Часть 1. Архив внутренней медицины 2014; 2(16):5–10).
- Richard A. Reinhart, Steven K. Broste et al. Relation between Magnesium and Potassium Concentrations in Myocardium, Skeletal Muscle and Mononuclear Blood Cells. *Clinical chemistry* 1992; 38(12):2444–8.
- Shilov A.M. The role of magnesium deficiency in the cardiovascular continuum. *Lechebnoe Delo* 2013; 4: 73–82. In Russian (Шилов А.М. Роль дефицита магния в сердечнососудистом континууме. *Лечебное Дело* 2013; 4:73–82).
- Kabadi S.M., Lee B.K., Liu L. Joint effects of obesity and vitamin D insufficiency on insulin resistance and type 2 diabetes: results from the NHANES 2001–2006. *Diabetes Care* 2012; 35, 10: 2048–54.
- Kunkel H.O., Pearson P.B., Schweigert B.S. Y. The photoelectric determination of magnesium in body fluids. *Lab Clin Med* 1947; 32, 8: 1027–33.
- Gromova O.A., Kalachev A.G., Grishin I.Y. et al. Lack of magnesium - a significant risk factor comorbid conditions: results of a large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. *Far-mateka* 2013; 6: 114–29. In Russian (Громова О.А., Калачев А.Г., Трошин И.Ю. и соав. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевго статуса в регионах России. *Фарматека* 2013; 6:114–29).
- Gorodetsky V.V., Taliban O.B. Formulations magnesium in medical practice. *Small Encyclopedia of mag-nesium*. Moscow: Medpraktika; 2006. In Russian (Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. *Малая энциклопедия магния*. Москва: Медпрактика; 2006).
- Dadak K. Defisit magniya v akusherstve i ginekologii. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya* 2013; 2: 6–14. In Russian (Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция* 2013; 2: 6–14).
- Yarosh A.K. Magnesium and orotic acid - two of the most important components for regulating the functions of the nervous and muscular systems. *Mezhdunarodnyy Endokrinologicheskij Zhurnal* 2010; 8 (32): 64–78. In Russian (Ярош А.К. Магний и оротовая кислота – два из наиболее важных компонентов для регуляции функций нервной и мышечной систем организма. *Международный Эндокринологический Журнал* 2010; 8 (32): 64–78).
- Cirino G., Fiorucci S., Sessa W.C. Endothelial nitric oxide synthase; The Cinderella of inflammation? *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: P.91–95.
- Spasov A.A., Iezhitsa J.H., Kharitonov M.V. et al. Effect of magnesium salts NPA concentrations of endothelial NO & synthase in a nutritional deficiency magic. *Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta* 2011; 15 (134): 156–7. In Russian (Спасов А.А., Иезица И. Н., Харитонов М. В. И соав. Влияние солей магния на концентрацию эндотелиальной NO&синтазы в условиях алиментарного дефицита магния. *Вестник Оренбургского Государственного Университета* 2011; 15 (134):156–7).
- Smirnov A.V., Snigur G.L., Schmidt M.V. et al. Structural changes in some of the rats in the modeling of nutritional magnesium deficiency. *Voprosy Biologicheskoy, Meditsinskoy i Farmatsevticheskoy Khimii* 2012; 6: 44–50. In Russian (Смирнов А.В., Снигур Г.Л., Шмидт М.В. и соав. Структурные изменения некоторых органов крыс при моделировании алиментарного дефицита магния. *Вопросы Биологической, Медицинской и Фармацевтической Химии* 2012; 6:44–50).

20. Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. *Magnes Res* 2010; 23(2):60-72.
21. Sapna S., Ranjith S.K., Shivakumar K. Cardiac fibrogenesis in magnesium deficiency: a role for circulating angiotensin II and aldosterone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291(1):H436-40.
22. Torshin I.Y., Gromova O.A., Kocheva A.G. et al. A meta-analysis of clinical studies on the effects of magnesium orotate on the cardiovascular system. *Terapevticheskiy Arkhiv* 2015; 87, 6: 88-97. In Russian (Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачева А.Г. и др. Мета-анализ клинических исследований воздействия оротата магния на сердечно-сосудистую систему. *Терапевтический Архив* 2015; 87 (6):88-97).
23. Torshin I.Y., Gromova O.A., Fedotov L.E. et al. Hemoinformation orotic acid molecule analysis indicates inflammatory, neuroprotective and cardioprotective properties of the ligand of magnesium. *Farmateka* 2013; 13: 95-104. In Russian (Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э. и др. Хемиоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротекторные и кардиопротекторные свойства лиганда магния. *Фарматека* 2013; 13:95-104).
24. Kamel SK, Harvey E, Douek K, Parmar MS, Halperin ML. Studies on the pathogenesis of hypokalemia in Gitelman's syndrome: Role of bicarbonaturia and hypomagnesemia. *Am J Nephrol* 1998;18:42-9.
25. Gromova O.A., Torshin I.Y., Kovalev A.G., Gromov A.N. Clinical and epidemiological studies of coronary heart disease: the role of magnesium deficiency. *Farmateka* 2014; 18: 48-59. In Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Громов А.Н. Клинико-эпидемиологические исследования ишемической болезни сердца: роль недостаточности магния. *Фарматека* 2014; 18:48-59).
26. Mirica S.N., Duicu O.M., Trancota S.L., et al. Magnesium orotate elicits acute cardioprotection at reperfusion in isolated and in vivo rat hearts. *Can J Physiol Pharmacol* 2013; 91(2):108-15.
27. Gromov O.A., Torshin I.Y., Yudin N.V. Magnesium deficiency and dysregulation of vascular tone. *Kardiologiya* 2014; 7: 98-105. In Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Юдина Н.В. Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов. *Кардиология* 2014; 7:98-105).
28. Gromova OA, Torshin IY, Sardarian IS and Soave. Prospects for the use of drugs based on orotate magnesium in patients with cardiovascular disease. The effective pharmacotherapy. *Kardiologiya i Angiologiya* 2013; 2 (33): 52-63. In Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и соав. Перспективы применения препаратов на основе оротата магния у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эффективная фармакотерапия. *Кардиология и Ангиология* 2013; 2 (33):52-63).
29. Avtandilov AG, Dzeranova KM, Borova TG, Didenko LV Effect of magnesium orotate to the connective tissue framework and inotropic function of the heart in patients with mitral valve prolapse. Clinical and morphological study. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9(4): 390-7. In Russian (Автандилов А.Г., Дзеранова К.М., Борова Т.Г., Диденко Л.В. Влияние оротата магния на соединительнотканый каркас и инотропную функцию сердца у пациентов с пролапсом митрального клапана. Клинико-морфологическое исследование. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2013; 9(4):390-7).
30. Didenko L.V., Borova T.G., Coast E.A. et al. Morphofunctional characteristic of fibroblast cell culture McCoy when cultured with drugs magnesium. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015; 11 (2): 170-6. In Russian (Диденко Л.В., Борова Т.Г., Кост Е.А. и др. Морфофункциональная характеристика фибробластов клеточной культуры McCoy при культивировании с препаратами магния. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11(2):170-6).
31. Chiuv SE, Korngold EC, Januzzi JL et al. Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr* 2011;93(2):253-60.
32. Chiuv SE, Curhan GC, Taylor EN et al. Dietary and Plasma Magnesium and Risk of Coronary Heart Disease Among Women. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(2):2-20.
33. Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. Is Low Magnesium Concentration a Risk Factor for Coronary Heart Disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 1998;136:480-90.
34. Maier J.A. Low magnesium and atherosclerosis: an evidence-based. *Molecular Aspects of Medicine* 2003; 24: 3-9.
35. Hruby A., O'Donnell C.J., Jacques P.F. et al. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification: the Framingham Heart Study. *JACC Cardiovasc Imag* 2014;7:59-69.
36. Gromova O.A., Limanova O.A., Gogoleva I.V. et al. Analysis of the relationship between magnesium and security risk of somatic diseases in the Russian women 18-45 years of data mining techniques. The effective pharmacotherapy. *Akusherstvo i Ginekologiya* 2014; 2:10-23. In Russian (Громова О.А., Лиманова О.А., Гоголева И.В. и соав. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18-45 лет методами интеллектуального анализа данных. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология* 2014; 2:10-23).
37. Bullarbo M., Ödman N., Nestler A. et al. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288:1269-74.
38. Adamyan L.V., Gromova O.A., Torshin I.Y. et al. A meta-analysis of clinical studies on the use of magnesium orotate in obstetrics and gynecology. *Akusherstvo i Ginekologiya* 2015; 6:88-97. In Russian (Адамян Л.В., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Мета-анализ клинических исследований по использованию оротата магния в акушерстве и гинекологии. *Акушерство и гинекология* 2015; 6: 88-97).
39. Budanov P.V. Treatment of premenstrual syndrome: modern ideas and perspectives. *Trudnyyatsient* 2012; 10:18-22. 35. In Russian (Буданов П.В. Лечение предменструального синдрома: современные представления и перспективы. *Трудный Пациент* 2012; 10:18-22).
40. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnes Res* 2005; 18 (4): 275-84.
41. King D. E. Inflammation and elevation of C-reactive protein: does magnesium play a key role? *Magnes Res* 2009; 22 (2):57-9.
42. Bussiere F. I., Mazur A., Fauquert J. L. et al. High magnesium concentration in vitro decreases human leukocyte activation. *Magnes Res* 2002; 15: 43-8.
43. Mittendorf R., Dammann O., Lee K. S. Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor. *J Perinatol* 2006; 26 (1): 57-63.
44. Hashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Hashukoeva Z.Z., Karelin L.A. The role of magnesium in a woman's life. *Lechashchiy Vrach* 2015; 3: 54-8. In Russian (Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Хашукоева З.З., Карелина Л.А. Роль магния в жизни женщины. *Лечащий Врач* 2015; 3:54-8).
45. Kerimkulova N.V., Nikiforova N.V., Vladimirov I.S. et al. The effect of undifferentiated connective tissue dysplasia in the outcomes of pregnancy and childbirth. Comprehensive survey of pregnant women with connective tissue dysplasia using data mining techniques. *Zemskiy Vrach* 2013; 2:34-8. In Russian (Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Владимиров И.С. и соав. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. *Земский Врач* 2013; 2:34-8).
46. Torshin I.Y., Gromova O.A. Connective tissue dysplasia, cell biology and molecular mechanisms of action of magnesium. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2008; 16(4):230-8. (Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *Русский Медицинский Журнал* 2008; 16(4):230-8).
47. Kirichenko A.A., Novichkova Y.N., Ryazantsev A.A. et al. Impact of drug therapy on magneron cardialgia in postmenopausal women. *Lechashchiy Vrach* 2005; 5:76-7. In Russian (Кириченко А.А., Новичкова Ю.Н., Рязанцев А.А. и соав. Влияние терапии препаратом магнерот на кардиалгии у женщин в постменопаузе. *Лечащий Врач* 2005; 5:6-77).

Поступила: 14.12.2015

Принята в печать: 17.12.2015

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ. ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ

Е.А. Ушкалова^{1*}, О.Н. Ткачева², Н.К. Рунихина², Н.А. Чухарева³, А.Ю. Бевз²

¹ Российский университет дружбы народов. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Российский геронтологический научно-клинический центр. 129226, Москва, ул. 1-ая Леонова, 16

³ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
117997 Москва, ул. Опарина, 4

Обсуждаются особенности фармакотерапии пожилых пациентов. Представлены данные по фармакокинетике и фармакодинамике, коморбидности, полипрагмации и приверженности лечению среди пациентов данной возрастной категории.

Ключевые слова: пожилые пациенты, возрастные изменения, фармакокинетика, фармакодинамика, полипрагмация, коморбидность, приверженность лечению.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):94-100

Features of pharmacotherapy in the elderly patients. Introduction to the problem

E.A. Ushkalova^{1*}, O.N. Tkacheva², N.K. Runikhina², N.A. Chukhareva³, A.Yu. Bevez²

¹ People's Friendship University of Russia. Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

² Russian Gerontological Research Clinical Center. Leonova Pervaya ul. 16, Moscow, 129226 Russia

³ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov. Oparina ul. 4, Moscow, 117997 Russia

Features of pharmacotherapy in the elderly patients are discussed. Data on the pharmacokinetics and pharmacodynamics, comorbidity, polypragmasy and treatment adherence among patients of this age group are presented.

Keywords: elderly patients, age-related changes, pharmacokinetics, pharmacodynamics, comorbidity, polypragmasy, adherence.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):94-100

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

Введение

Успехи в области медицины, достигнутые в последние десятилетия, позволили существенно увеличить продолжительность жизни населения, что, в свою очередь, привело к его старению. К началу 2013 г. доля лиц в возрасте 65 лет и старше составила в среднем по России около 13%, а в некоторых регионах – около 28% [1]. По прогнозам, доля лиц пожилого возраста к 2050 г. будет составлять в глобальной структуре населения 21%, а в России число людей в возрасте 65 лет и старше к началу 2021 г. должно составить 22,9 млн человек, 80 лет и старше – 5,5 млн человек; 100 лет и старше – 7266 человек [1].

Сведения об авторах:

Ушкалова Елена Андреевна – д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов

Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра

Рунихина Надежда Константиновна – д.м.н., зам. директора того же центра

Чухарева Наталья Александровна – м.н.с. терапевтического отделения Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Бевз Алина Юрьевна – к.м.н., с.н.с. Российского геронтологического научно-клинического центра

Постарение населения ставит новые проблемы перед клиницистами, регуляторными органами и социальными службами. Наиболее важной медицинской проблемой является адекватное лечение пациентов пожилого возраста и, прежде всего, фармакотерапия.

К факторам, осложняющим лечение пожилых больных, относятся:

- возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств (ЛС);
- соматическая и психическая коморбидность, влекущая за собой назначение ЛС несколькими врачами;
- снижение когнитивных функций и низкая обучаемость пациентов;
- социальные факторы, включая одиночество, беспомощность, бедность;
- низкая приверженность лечению;

Комплекс этих факторов обуславливает более высокую частоту полипрагмации и других проблем фармакотерапии у лиц пожилого возраста, в том числе:

- применение ЛС в случаях, когда фармакотерапия не показана;
- неправильный выбор ЛС, включая не рекомендованные пожилым лицам;
- недостаточное применение эффективных ЛС;
- применение неадекватной дозы ЛС и/или продолжительности лечения;

Таблица 1. Изменения фармакокинетики ЛС у лиц пожилого возраста [6, 9, 10]

Фармакокинетический параметр	Физиологические изменения у пожилых	Комментарии
Всасывание	↓ желудочной секреции ↑ pH в желудке ↓ площади всасывания ↓ моторики ЖКТ ↓ кровотока в ЖКТ - атрофия мышц ↓ кровотока на периферии	- Снижение всасывания многих ЛС; возможна отсрочка начала действия ЛС при пероральном и внутримышечном введении. - Возможно усиление всасывания ЛС, подвергающихся метаболизму при первом проходе через печень (описано при применении нитратов, липофильных β-адреноблокаторов, опиоидов, метоклопрамида), в связи с чем рекомендуется снижение стартовой дозы этих препаратов. - Активация некоторых пролекарств (например, эналаприла или периндоприла) при первом проходе через печень может уменьшаться или замедляться, однако это не имеет клинического значения при хроническом применении этих ЛС.
Распределение	↓ сердечного выброса ↓ общего содержания воды в организме (часто усугубляется дегидратацией) ↓ тощей массы тела ↓ жировой массы тела ↓ альбуминов ↑ α_1-кислого гликопротеина	- К 80 годам доля жидкости в организме уменьшается на 10–15%. Содержания жира у лиц 65–85 лет снижается на 18–36% у мужчин и на 33–45% у женщин по сравнению с лицами 18–25 лет. - В результате, происходит увеличение V_d жирорастворимых препаратов (например, бензодиазепинов, морфина и амиодарона), что приводит к увеличению их $T_{1/2}$. Это может привести к развитию длительно продолжающихся эффектов и НР после прекращения терапии. Повышение V_d и $T_{1/2}$ описано для диазепама, тиопенала и лидокаина. V_d водорастворимых препаратов (например, гентамицина, дигоксина, лития, теофиллина) имеет тенденцию к снижению, что приводит к повышению их сывороточных концентраций, особенно у пациентов с дегидратацией. Возможно развитие токсических эффектов. Рекомендуется снижение нагрузочной дозы водорастворимых ЛС. - Снижение V_d водорастворимых ЛС может уравниваться снижением почечного клиренса. - Влияние возраста на $T_{1/2}$ водорастворимых ЛС небольшое. - Снижение тощей массы тела может приводить к снижению V_d ЛС, связывающихся с мышцами (например, дигоксина, гентамицина). - Снижение связывания с белками плазмы приводит к повышению свободной фракции ЛС, возможно усиление фармакологических эффектов. Усиление эффекта и повышение частоты НР при низком уровне альбуминов описаны для фенитоина, вальпроевой кислоты, диазепама, варфарина. - Повышение уровня α_1-кислого гликопротеина приводит к снижению концентрации активной фракции ряда ЛС, включая лидокаин, хинидин, пропранолол, эритромицин и амитриптилин.
Метаболизм	↓ общего количества изоферментов цитохрома P_{450} - индукция ферментов ↓ массы печени ↓ кровотока в печени ↓ активности оксидазных систем со смешанной функцией	- У пациентов старше 70 лет общее количество изоферментов цитохрома P_{450} снижается на 30%. - Показано существенное снижение клиренса многих ЛС, метаболизирующихся с помощью реакций I фазы (окисление и восстановление). - Метаболизм при помощи реакций II фазы (например, глюкуронирование) существенно не изменяется. Вследствие отсутствия активных метаболитов такие ЛС не кумулируют в организме и более предпочтительны для применения в гериатрии. - Изменения метаболизма могут быть причиной повышенного риска лекарственных взаимодействий у пожилых.
Экскреция	↓ размеров почек ↓ скорости клубочковой фильтрации ↓ почечного кровотока	- Размеры почек к 70 годам снижаются на 20–30%. - Почечная экскреция, начиная с 30 лет, снижается в среднем на 1% в год (на 10 мл/мин за десятилетие). Эффективный почечный плазмоток снижается в большей степени, чем СКФ: если в молодом возрасте СКФ в среднем составляет 120 мл/мин, то в возрасте 80 лет и старше она не превышает 75–60 мл/мин, а эффективный почечный плазмоток снижается соответственно с 650 до 250 мл/мин. - Возможна кумуляция ЛС, выделяющихся почками. - Пожилых лиц рекомендуется рассматривать как лиц с легкой степенью почечной недостаточности и корректировать им дозу ЛС, выделяющихся почками.

ЛС – лекарственное средство; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; V_d – объем распределения; $T_{1/2}$ – время полувыведения; НР – нежелательные реакции; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

- повышенный риск развития нежелательных реакций (НР) ЛС и неблагоприятных последствий взаимодействия ЛС между собой, с растительными средствами, БАДами, пищевыми продуктами и алкоголем;
- неадекватный мониторинг терапии [2].

В США, где люди в возрасте 65 лет и старше составляют в настоящее время примерно 13% населения, так же, как в России, пожилые потребляют 33% всех рецептурных препаратов [3,4]. По мере старения населения и увеличения числа сопутствующих заболеваний по-

ребление ЛС возрастает. В период с 1988 по 2010 гг. медиана количества лекарственных средств (ЛС), потребляемых данной возрастной группой, в США удвоилась (с 2 до 4), а доля лиц пожилого возраста, одновременно принимающих более 5 ЛС утроилась – с 12,8% до 39,0% [5]. Пять и более ЛС в неделю принимают свыше 40% амбулаторных пожилых пациентов, 10 ЛС и более – 12%. При этом около 50% пожилых пациентов получают, по крайней мере, 1 неадекватный препарат [3, 4]. Прогнозируется, что к 2040 г. пожилые лица, доля которых возрастет в США до 25%, будут потреблять 50% всех рецептурных ЛС [5].

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛС в пожилом возрасте

Известно, что возрастные изменения организма могут приводить к выраженным изменениям фармакокинетики ЛС (табл. 1). У лиц пожилого возраста может изменяться количество, плотность и чувствительность рецепторов, что способствует усилению или ослаблению основного фармакологического эффекта. В частности, с возрастом снижается плотность рецепторов паратиреоидного гормона, опиоидных рецепторов, холинергических и допаминергических D_2 -рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС), а также β -адренорецепторов [6, 7]. Одновременно снижается чувствительность β -адренорецепторов к ЛС. Поэтому, несмотря на более высокую концентрацию в крови у пожилых пропранолола и агонистов β_2 -адренорецепторов, возможно снижение эффекта этих препаратов. Изменение количества рецепторов и медиаторов в ЦНС, а также повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) делает пожилых пациентов особенно уязвимыми в отношении центральных побочных эффектов, которые часто проявляются спутанностью сознания [8].

Особенного внимания требует тот факт, что у пожилых людей снижается содержание ацетилхолина в ЦНС, поэтому они значительно более чувствительны к антихолинергическим эффектам ЛС, чем молодые, и эти эффекты могут клинически проявляться у пожилых парадоксальными нежелательными реакциями (НР).

Изменению фармакодинамики ЛС в пожилом возрасте также способствуют нарушения контррегулирующих (гомеостатических) механизмов. Это приводит как к усилению терапевтического ответа, так и к большей частоте и интенсивности НР.

Лекарственные средства, фармакодинамика которых может изменяться в пожилом возрасте, представлены в табл. 2.

К сожалению, данные об изменениях фармакокинетики и фармакодинамики в пожилом возрасте имеются лишь для ограниченного числа ЛС, поскольку подавляющее большинство из них не изучались в клинических исследованиях у этой категории пациентов.

Еще более ограничены доказательные данные об эффективности и безопасности ЛС у пожилых и, особенно, у лиц старше 80 лет [13], т.к. пожилые пациенты продолжают исключаться из клинических исследований. Целенаправленное исследование PREDICT (Increasing the PaRticipation of the ElDerly In Clinical Trials) показало, что из 251 проанализированного исследования по изучению сердечной недостаточности пациенты старшего возраста исключались только на основании возрастного ограничения в 25,5%, а еще в 43,4% случаев – на основании одного или большего количества плохо обоснованных критериев [14].

Наиболее часто изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС приводят к снижению клиренса, и, как следствие, к повышению чувствительности к эффектам ЛС, что требует для пожилых людей снижения доз ЛС, удлинения интервала между введениями, медленной титрации доз. В связи с тем, что, начиная с 30-летнего возраста, почечная экскреция в среднем снижается на 10 мл/мин за 10 лет, всех пациентов пожилого возраста исходно рекомендуется рассматривать как лиц с легкой степенью почечной недостаточности и корректировать им дозу ЛС, выделяющихся почками. Лечение рекомендуется начинать с низкой дозы с последующей постепенной титрацией. Проблеме расчета доз пожилым пациентам с почечной недостаточностью будет посвящена отдельная статья.

Коморбидность

Коморбидность наблюдается у подавляющего большинства пожилых пациентов. В зарубежных исследованиях 1-4 сопутствующих заболевания выявляли у 70-75% пожилых [15-17], в РФ у больных пожилого возраста, госпитализированных в гастроэнтерологические отделения, одновременно диагностировали 5-8 нозологических форм [18]. В целенаправленном популяционном исследовании, проанализировавшем 17 заболеваний, был продемонстрирован сложный паттерн мультиморбидности и коморбидности в пожилом возрасте, который авторы подразделили на несколько кластеров (сосудистый, метаболический, нейродегенеративный, ментальный в сочетании с другим кластером, и мышечноскелетный в сочетании с другим кластером) [17]. В свою очередь, хроническая коморбидность, особенно гипертензия, сахарный диабет (СД), деменция, хроническая обструктивная болезнь легких, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, рак и дисфункция щитовидной железы способствуют развитию гериатрических синдромов (головокружение и высокий риск падений, когнитивные дисфункции, депрессия, анемия, недержание мочи, нарушения сна и др.) [19].

Особое внимание следует уделять профилактике и лечению депрессии, которая отрицательно влияет на ис-

Таблица 2. Лекарственные средства, фармакодинамика которых может изменяться у пожилых пациентов [10-12]

Класс ЛС	Потенциальные последствия изменения фармакодинамики	Комментарии
ЛС, угнетающие ЦНС	Усиление эффекта	Возможно развитие делирия, спутанности сознания, возбуждения или седации
Антикоагулянты	Усиление эффекта антагонистов витамина К, повышенный риск кровотечений	- Начинать лечение с низкой дозы - Тщательно мониторировать МНО - Риск кровотечений, особенно желудочно-кишечных, повышается при одновременном применении с НПВС
Антигипертензивные ЛС	Повышенный риск развития ортостатической гипотензии	- Факторами, предрасполагающими к развитию ортостатических реакций, являются: снижение сердечного выброса и эластичности сосудов, уменьшение чувствительности адренорецепторов миокарда к стимулирующему действию катехоламинов, нарушение барорецепторной регуляции в ответ на гипотензию. - Применять с осторожностью - Лечение следует начинать с низких доз - АД и частоту сердечных сокращений пациентам пожилого возраста, особенно с сердечно-сосудистыми симптомами или склонностью к падениям, следует измерять в горизонтальном и вертикальном положении
Верапамил	- Усиление антигипертензивного эффекта - Усиление влияния на ЧСС - Снижение влияния на атрио-вентрикулярную проводимость	
Дилтиазем	- Усиление антигипертензивного эффекта - Удлинение интервала PR при внутривенном болюсном введении	Усиление антигипертензивного эффекта и ЧСС менее выражено, чем при применении верапамила и может не иметь клинического значения
Производные ди-гидропиридина	Усиление антигипертензивного эффекта возможно вследствие возрастного снижения ответа барорецепторов	Усиление антигипертензивного эффекта может носить транзиторный характер и исчезать в течение 3 месяцев
ЛС для наркоза	Усиление анестезирующего эффекта большинства внутривенных и ингаляционных ЛС для наркоза	
Антихолинергические ЛС	Повышение чувствительности	- ЛС с антихолинергическим действием могут вызывать когнитивные расстройства и нарушать ориентацию особенно у пациентов с холинергическим дефицитом (например, при болезни Альцгеймера). - Возможно развитие делирия и деменции. - Применения следует избегать.
Бензодиазепины	Повышенная чувствительность (например, сонливость, спутанность сознания, ортостатические реакции)	- Применение бензодиазепинов – основная причина падений и переломов у пожилых пациентов. - Применять с осторожностью в минимальной переносимой дозе. - Избегать одновременного применения других препаратов центрального действия
β -адреноблокаторы (например, пропранолол)	- Снижение ответа β-адренорецепторов - Снижение антигипертензивного эффекта	Для достижения эффекта необходимо применение в более высоких дозах
β_2 -адреномиметики	Снижение бронходилатирующего эффекта	
Диуретики	Повышение чувствительности, более выраженная гипокалиемия, гипонатриемия и гипомagnesемия	- В период лечения необходимо мониторировать АД и уровень электролитов - Действие фуросемида ослабляется с возрастом, однако клиническая значимость этого наблюдения до конца не выяснена
Антипсихотики	Усиление седации, повышения риска экстрапирамидных симптомов, сердечных аритмий и ортостатической гипотензии	Применение антипсихотиков, антидепрессантов, бензодиазепинов и седативных/снотворных средств у пожилых людей следует ограничивать в связи с риском падений.

Таблица 2 (продолжение). Лекарственные средства, фармакодинамика которых может изменяться у пожилых пациентов [10-12]

Класс ЛС	Потенциальные последствия изменения фармакодинамики	Комментарии
Дифенгидрамин	Повышение риска ортостатической гипотонии	
Морфин и другие опиоиды	• Усиление анальгезирующего эффекта и седации • Влияние на дыхание существенно не изменяется	Чувствительность к опиоидам повышается на 50%

ЛС – лекарственное средство; ЦНС – центральная нервная система; МНО – международное нормализованное отношение; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; Vd – объем распределения; T_{1/2} – время полувыведения; НР – нежелательные реакции

Таблица 3. Среднее число ЛС, ежедневно принимаемых пациентами пожилого и старческого возраста в РФ [по 18]

Группа	Возраст (лет)					
	60	66	71	76	81	старше
Физически активные	6,7	6,0	5,5	5,8	5,9	5,6
Физически неактивные	5,8	6,3	6,5	8,2	8,0	5,3

ход многих соматических заболеваний, включая сердечно-сосудистые и СД, и часто развивается у пожилых на фоне социальных проблем (одиночество, бедность, зависимость от помощи посторонних лиц и др.) [20,21].

Полипрагмазия

Одной из наиболее важных проблем фармакотерапии у пожилых пациентов является полипрагмазия. Однако само понятие полипрагмазии окончательно не определено. В большинстве клинических исследований под полипрагмазией понимали одновременный прием более 4-5 ЛС. Однако существует и другое определение – «применение большого числа ЛС, чем это необходимо

с медицинской точки зрения, или применение ненужных ЛС (не показанных при данной нозологии, с недоказанной эффективностью, дублирующих ЛС)» [4, 22]. Основными причинами полипрагмазии у пожилых являются назначения ЛС врачами разных специальностей, сложные режимы фармакотерапии, рекомендуемые в руководствах по лечению различных заболеваний, психосоциальные проблемы (самолечение, агрессивный маркетинг производителей ЛС, в том числе направленный на промоцию off-label назначений), а также НР ЛС и связанный с ними «каскад назначений» (рис. 1).

Среднее число ЛС, ежедневно принимаемых пациентами пожилого и старческого возраста в РФ, представлено в табл. 3. Аналогичные данные получены в европейских и североамериканских исследованиях [16, 23-28].

Негативные последствия полипрагмазии включают в себя: повышение частоты НР и лекарственных взаимодействий, развитие гериатрических синдромов, снижение эффективности лечения и приверженности к нему, снижение качества жизни пациента, повышение частоты госпитализации и смертности вследствие снижения эффективности и безопасности терапии, повышение стоимости лечения.

При этом следует иметь в виду, что пациенты пожилого возраста особенно уязвимы к НР ЛС. Результаты большого мета-анализа

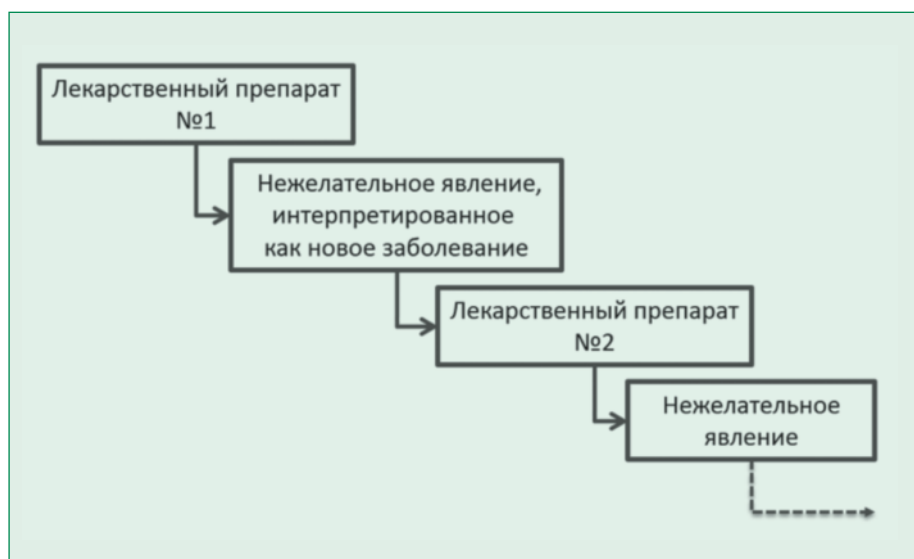


Рисунок 1. Каскад назначений вследствие развития побочных эффектов

Таблица 4. Примеры атипичных НР у лиц пожилого возраста [по 31,32]

Лекарственное средство	Нежелательная реакция
ЛС с антихолинэргическим эффектом (снотворные, антипаркинсонические, антигистаминные, антимигренозные, антидепрессанты, ЛС, влияющие на функции органов пищеварения, и др.)*	Спутанность сознания, потеря памяти, нарушения ориентации и зрения, беспокойство, тахикардия, развитие симптомов делирия и деменции. Нарушение координации движений вследствие антихолинэргического эффекта является причиной частых падений и связанных с ними переломов шейки бедра
Петлевые диуретики	Недержание или острая задержка мочи, ортостатическая гипотония (частые падения и повышение риска переломов)
Прокаинамид (новокаинамид)	Периферическая нейропатия, аритмия, депрессия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, кожные реакции
Папаверин	Поражение печени, повышение АД
Хлорпропамид	Гемолитическая анемия
Пропранолол	Тяжелая диарея, галлюцинации
Препараты наперстянки	Анорексия, аритмия, нарушения зрения
Фуросемид	Электролитный дисбаланс, нарушения слуха, нарушения функции печени, панкреатит, лейкопения, тромбоцитопения
НПВС	Нефротический синдром, нарушения слуха, гастрит, нефротоксичность
Соли лития	Диарея, анорексия, спутанность речи, тремор, нарушения зрения, полиурия, судороги
Карбамазепин	Сонливость, атаксия
Метилдопа	Нарушения функции печени, депрессия, тахикардия, тремор
Леводопа	Некротический васкулит, гипотензия
Фенотиазины	Тахикардия, аритмия, гипертермия, антихолинэргические эффекты
Тиоридазин	Изменения психики
Теофиллин	Анорексия, желудочнокишечные кровотечения, тахикардия, аритмия, инсомния, судороги, задержка мочи
Трициклические антидепрессанты	Аритмия, сердечная недостаточность, судороги, галлюцинации, гипертермия, антихолинэргические эффекты
Клонидин	Обострение псориаза
Метоклопрамид	Изменения психики

*Антихолинэргические НР усиливаются при одновременном применении нескольких ЛС с антихолинэргическим действием

позволяют предположить, что риск развития НР у лиц в возрасте 65 лет и старше в 4 раза превышает таковую у взрослого населения в целом [29]. Еще более уязвимы в этом отношении «хрупкие» пациенты и пациенты с некоторыми гериатрическими синдромами, например, падениями или зависимостью в повседневной жизни от посторонних лиц [30].

Нежелательные реакции, могут проявляться у пациентов пожилого и, особенно, старческого возраста атипично (табл. 4). Наиболее часто атипичные проявления НР (делирий, деменция) встречаются при применении ЛС с антихолинэргическими свойствами, в связи с чем применения этих препаратов следует избегать.

Приверженность терапии

Назначенный режим фармакотерапии хронических заболеваний не соблюдают более 50% пожи-

лых пациентов [33-35]. Приверженность терапии снижается по мере усложнения режимов фармакотерапии и увеличения кратности приема ЛС в сутки – для ЛС, предназначенных для однократного приема в сутки, она составляет 73-79%, для двукратного – 69-70%, трехкратного – 52-65%, четырехкратного – 42-51% [36,37]. Ухудшению приверженности лечению могут способствовать и некоторые лекарственные упаковки и устройства, например, флаконы с «защитой от детей» и устройства для ингаляционного введения ЛС, которые трудно использовать пожилым пациентам с некоторыми соматическими заболеваниями или с когнитивными дисфункциями.

Заключение

Таким образом, множественные проблемы фармакотерапии у пожилых пациентов требуют, чтобы «ле-

карстенная терапия в гериатрии начиналась с момента разработки и производства ЛС, их адекватного тестирования в клинических исследованиях, рационального и безопасного назначения, надежного и безопасного введения и применения с использованием, в том числе, мониторинга эффективности ЛС» [38]. Более подробному обсуждению мер, направленных на

повышение эффективности и безопасности фармакотерапии у пожилых пациентов, будет посвящена отдельная статья.

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

Литература

1. In Russia the share of the population older than working age exceeded 23% - the Ministry of Labour. Available at: <http://www.finmarket.ru/news/3496901>. Checked 01/20/2016. In Russian (В России доля населения страны старше трудоспособного возраста превысила 23% - Минтруда. Доступно на: <http://www.finmarket.ru/news/3496901>. Проверено 20.01.2016).
2. Pham CB, Dickman RL. Minimizing Adverse Drug Events in Older Patients. *Am Fam Physician* 2007;76(12):1837-44.
3. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2(4):274-302.
4. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(1):57-65.
5. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, et al. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70(8):989-95.
6. Belovol AN, Kazakov II. Clinical pharmacology in geriatrics. *Medix Anti-aging* 2012; 1 (25): 50-5. In Russian (Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая фармакология в гериатрии. *Medix Anti-aging* 2012; 1(25): 50-5).
7. Wong DF, Pearson GD, Tune LE, et al. Quantification of neuroreceptors in the living human brain: IV. Effect of aging and elevations of D2-like receptors in schizophrenia and bipolar illness. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17(3):331-42.
8. Mattappallil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther* 2014;36(11):1489-1511.e4.
9. Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1564-77.
10. Wooten JM., Pharmacotherapy Considerations in Elderly Adults. *South Med J* 2012;105(8):437-45.
11. Jansen PA, Brouwers JR. Clinical pharmacology in old persons. *Scientifica (Cairo)* 2012;2012:723678.
12. Mangoni AA, Jackson S D. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(1):6-14.
13. Topinková E, Baeyens JP, Michel JP, Lang PO. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging* 2012;29(6):477-94.
14. Cherubini A, Oristrell J, Pla X, et al. The persistent exclusion of older subjects from ongoing clinical trials in heart failure. *Arch Intern Med* 2011; 171 (6): 550-6.
15. Olshansky SJ, Goldman DP, Zheng Y, Rowe JW. Aging in America in the twenty-first century: demographic forecasts from the MacArthur Foundation Research Network on an aging society. *The Milbank Quarterly* 2009;87(4):842-62.
16. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA* 2008;300(24):2867-78.
17. Held FP, Blyth F, Gnjidic D, et al. Association Rules Analysis of Comorbidity and Multimorbidity: The Concord Health and Aging in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015 Oct 27. [Epub ahead of print].
18. Lazebnyk LB, Konev YV, Drozdov VN, Efremov LI. Polypharmacy: Geriatric aspect of the problem. *Consilium-medicum* 2007; 12: 29-34. In Russian (Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Дроздов В.Н., Ефремов Л.И. Полипрагматизм: гериатрический аспект проблемы. *Consilium-medicum* 2007; 12: 29-34).
19. Vetrano DL, Foebel AD, Marengoni A, et al. Chronic diseases and geriatric syndromes: The different weight of comorbidity. *Eur J Intern Med* 2016;27:62-7.
20. Franck L, Molyneux N, Parkinson L. Systematic review of interventions addressing social isolation and depression in aged care clients. *Qual Life Res* 2015 Dec 8. [Epub ahead of print]
21. Molinari E, Spatola C, Pietrabissa G, et al. The Role of Psychogeriatrics in Healthy Living and Active Ageing. *Stud Health Technol Inform* 2014;203:122-33.
22. Tjia J, Velten SJ, Parsons C, et al. Studies to reduce unnecessary medication use in frail older adults: a systematic review. *Drugs Aging* 2013;30:285-307.
23. Rossi MI, Young A, Maher R, et al. Polypharmacy and health beliefs in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:317-23.
24. Hajjar E, Hanlon JT, Sloane RJ, et al. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1518-23.
25. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, et al. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *Am Geriatr Soc* 2006;54(10):1516-23.
26. Nobili A, Licata G, Salerno F, et al. Polypharmacy, length of hospital stay and inpatient mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:507-19.
27. Dwyer L, Han B, Woodwell D, et al. Polypharmacy in nursing home residents in the United States: results of the 2004 National Nursing Home Survey. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;8:63-72.
28. Bronskill S, Sudeep S, Gill MD, et al. Exploring variation in rates of polypharmacy across long term care homes. *JAMDA* 2012;309, e15-e21.
29. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24(2):46-54.
30. Lattanzio F, Landi F, Bustacchini S, et al. Geriatric conditions and the risk of adverse drug reactions in older adults: a review. *Drug Saf* 2012;35 Suppl 1:55-61.
31. Belousov YB, Gurevich KG. Clinical pharmacokinetics. The practice of dispensing medication. Moscow: Litterra; 2005. In Russian (Белосов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. Москва: Литтерра; 2005).
32. Kovalenko V., ed. Features of the application of drugs in elderly and senile age. Guidelines for cardiology. Kiev: Morion; 2008. In Russian (Коваленко В.Н., ред. Особенности применения лекарственных средств в пожилом и старческом возрасте. Руководство по кардиологии. Киев: Морин; 2008).
33. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD000011.
34. Bloom BS. Daily regimen and compliance with treatment. *BMJ* 2001;323(7314):647.
35. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288(4):455-61.
36. Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther* 1984;6(5):592-9.
37. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23(8):1296-310.
38. Stegemann S, Ecker F, Maio M, et al. Geriatric drug therapy: neglecting the inevitable majority. *Ageing Res Rev* 2010; 9: 384-98.

Поступила: 12.01.2016
Принята в печать: 18.01.2016

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РИВАРОКСАБАНА С АМИОДАРОНОМ, ВЕРАПАМИЛОМ И ДИЛТИАЗЕМОМ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: TERRA INCOGNITA

С.Н. Бельдиев*

Тверской государственный медицинский университет. 170100, Тверь, ул. Советская, 4

В настоящее время отсутствуют общепринятые рекомендации по применению ривароксабана совместно с амиодароном, верапамилом или дилтиаземом у пациентов с клиренсом креатинина (КлКр) < 80 мл/мин. По мнению ряда исследователей при почечной недостаточности амиодарон, верапамил и дилтиазем способствуют существенному повышению плазменной концентрации ривароксабана, что сопровождается увеличением риска кровотечений. Согласно предварительным расчетам представляется целесообразным при совместном приеме с данными препаратами снижать дозу ривароксабана до 15 мг/сут у пациентов с КлКр 50–79 мл/мин и до 10 мг/сут у пациентов с КлКр < 50 мл/мин.

Ключевые слова: ривароксабан, амиодарон, верапамил, дилтиазем, лекарственное взаимодействие, фибрилляция предсердий.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):101–105

Interaction of rivaroxaban with amiodarone, verapamil and diltiazem in patients with atrial fibrillation: terra incognita

S.N. Bel'diev*

Tver State Medical University. Sovetskaja ul. 4, Tver, 170100 Russia

Currently there are no generally accepted guidelines for the use of rivaroxaban together with amiodarone, verapamil or diltiazem in patients with creatinine clearance (CrCl) < 80 ml/min. Some researchers suggest that in renal failure amiodarone, verapamil and diltiazem contribute to a significant increase in plasma concentrations of rivaroxaban that is accompanied by increased risk of bleeding. According to preliminary calculations, it seems rational to reduce the dose of rivaroxaban when co-administered with these drugs: to 15 mg/day in patients with CrCl 50–79 ml/min and to 10 mg/day in patients with CrCl < 50 ml/min.

Keywords: rivaroxaban, amiodarone, verapamil, diltiazem, drug-drug interactions, atrial fibrillation.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):101–105

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

В последние годы в России ривароксабан все чаще назначается больным с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) с целью снижения риска инсульта и системных эмболий [1, 2]. Поскольку такие больные нередко принимают амиодарон, а в части случаев – верапамил или дилтиазем, практическому врачу важно знать, какое влияние оказывают эти препараты на антикоагулянтную эффективность ривароксабана, и требуется ли в данной ситуации коррекция его дозы. Ведь, как известно, значительная часть всосавшегося в желудочно-кишечном тракте ривароксабана выводится из организма с помощью печеночного изофермента CYP3A4 и почечного белка-переносчика Р-гликопротеина (Р-гр) [3]. Амиодарон считается слабым ингибитором CYP3A4, а верапамил и дилтиазем – умеренными ингибиторами CYP3A4 [4]. Кроме того, все три препарата ингибируют Р-гр [4]. Причем, по мнению ряда исследователей, амиодарон и верапамил относятся к сильным ингибиторам Р-гр [5]. Естественно ожидать, что любой из трех препаратов при совместном приеме с ривароксабаном в той или иной степени замедлит выведение последнего, в результате чего концентрация ривароксабана в плазме крови возрастет. Насколько выражен ожидаемый прирост и имеет ли он клиническое значение? Сравнительный анализ инструкций к ривароксабану, а также клинических рекомендаций и пуб-

ликаций, в которых обсуждаются лекарственные взаимодействия ривароксабана, показывает, что в настоящее время в России, странах Европы и в США ответ на поставленный вопрос формулируется по-разному.

Россия: взаимодействие клинически незначимо

Согласно действующей в России инструкции по применению ривароксабана [6], не рекомендуется его совместный прием с сильными ингибиторами CYP3A4 и Р-гр, такими как азоловые противогрибковые препараты (например, кетоконазол) и ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир). Эти препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (area under curve – AUC) до клинически значимых величин (кетоконазол – в 2,6 раза, ритонавир – в 2,5 раза), что может привести к повышенному риску кровотечений. Не рекомендуется также одновременный прием ривароксабана с дронедазоном в связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении [6].

Кроме того, в соответствии с российской инструкцией, ривароксабан следует с осторожностью применять при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина [КлКр] 30–49 мл/мин), одновременно получающих препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. К таким препаратам, наряду с кетоконазолом, ритонавиром и дронедазоном, отнесены также кларитромицин, эритромицин и флуконазол, повышающие AUC ривароксабана в 1,5, в 1,3 и в 1,4 раза, соответственно [6].

Сведения об авторе:

Бельдиев Сергей Николаевич – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ТГМУ

Амиодарон, верапамил и дилтиазем в инструкции не упоминаются, в результате чего может сложиться впечатление, что они не принадлежат к препаратам, повышающим концентрацию ривароксабана в плазме крови. Это тем более вероятно еще и потому, что в отечественных публикациях порой утверждается, что амиодарон, верапамил и дилтиазем не повышают, а напротив, снижают плазменную концентрацию ривароксабана [7].

В отличие от инструкции, в российских рекомендациях по диагностике и лечению ФП амиодарон, верапамил и дилтиазем включены в перечень препаратов, взаимодействующих с ривароксабаном [8, 9]. Так, в таблице «Лекарственные взаимодействия и выбор дозы новых пероральных антикоагулянтов (НОАК)» указано, что у пациентов, принимающих любой из этих трех препаратов, ривароксабан необходимо «использовать с осторожностью при КлКр 15-50 мл/мин». Вместе с тем, тут же отмечается, что амиодарон, верапамил и дилтиазем оказывают на ривароксабан «минимальный эффект», а из примечания к таблице следует, что при сочетании с данными препаратами изменение дозы ривароксабана не требуется [8, 9]. В итоге остается неясным, почему ривароксабан необходимо использовать с осторожностью, если эффект взаимодействия «минимальный». Примечательно, что в европейском руководстве по применению НОАК при ФП [10], из которого заимствована таблица, эффект взаимодействия охарактеризован несколько иначе (см. далее), так что рекомендация соблюдать осторожность воспринимается как достаточно обоснованная. Примечательно также, что авторы ряда отечественных публикаций, ссылаясь на европейское руководство, подчеркивают отсутствие у ривароксабана существенного взаимодействия с амиодароном, верапамилем и дилтиаземом, но при этом опускают фразу «использовать с осторожностью при КлКр 15-50 мл/мин» [11, 12]. В результате читатель остается в неведении о том, что совместный прием ривароксабана с данными препаратами может представлять риск для пациентов с нарушенной функцией почек.

Европа: совместный прием требует осторожности

Инструкция к ривароксабану, размещенная на сайте ЕМА (European Medicines Agency) [13], практически не отличается от российской инструкции в плане описания лекарственных взаимодействий. В европейской инструкции, как и в российской, амиодарон, верапамил и дилтиазем не упоминаются, и отсутствуют указания на то, что у пациентов с почечной недостаточностью сочетание ривароксабана с данными препаратами требует осторожности.

Вместе с тем, соответствующая информация представлена в европейском руководстве по применению

НОАК при ФП, опубликованном впервые в 2013 г. [10] и обновленном в 2015 г. [14]. Именно из первого издания данного руководства взята таблица лекарственных взаимодействий НОАК, включенная в российские рекомендации по диагностике и лечению ФП. Обращает внимание, что в европейской таблице для характеристики эффекта, который оказывают на АУС ривароксабана амиодарон, верапамил и дилтиазем, использовано прилагательное «minor» [10], которое означает «меньший (по величине, по важности и т.п.)» [15], а не «минимальный», как переведено в российских рекомендациях по ФП. Из раздела европейского руководства, в котором описаны лекарственные взаимодействия НОАК, следует, что речь идет о менее выраженном эффекте по сравнению с другими препаратами, а отнюдь не о «минимальном». Причем подчеркивается, что величина этого эффекта неизвестна, так как соответствующие исследования не проводились. Отсутствие точных сведений о взаимодействии ривароксабана с амиодароном, верапамилем и дилтиаземом обозначено в европейской таблице штриховкой ячеек с комментариями в примечании [10]. В российской таблице штриховка и комментарии отсутствуют [8, 9], что создает обманчивое впечатление, будто «минимальный» эффект – не теоретическое предположение, а установленный в исследованиях факт.

То, что эффект взаимодействия вряд ли можно считать минимальным, продемонстрировано в работе B.A. Steinberg et al., опубликованной в 2014 г. [16], год спустя после выхода в свет российских рекомендаций и первого издания европейского руководства. В работе проанализированы клинические исходы у включенных в исследование ROCKET-AF пациентов с ФП, которые, наряду с пероральным антикоагулянтом (ривароксабаном или варфарином), принимали амиодарон. Как было продемонстрировано еще в 2011 г. [17], в целом у больных, принимавших участие в исследовании ROCKET-AF, прием ривароксабана сопровождался снижением риска инсульта и системных эмболий на 21% по сравнению с приемом варфарина. При этом частота больших кровотечений в группе ривароксабана была лишь на 4% выше, чем в группе варфарина (различия по частоте кровотечений статистически незначимы) [17]. Вместе с тем B.A. Steinberg et al. установили, что в подгруппе пациентов, получавших ривароксабан вместе с амиодароном, частота инсультов и эмболий была в 1,7 раза выше, а больших кровотечений – в 2,2 раза выше, чем в подгруппе пациентов, которые вместе с амиодароном получали варфарин [16]. Из-за сравнительно малого числа неблагоприятных исходов в обеих подгруппах обнаруженные различия оказались статистически незначимыми. Тем не менее, учитывая выявленную неблагоприятную тенденцию, авторы работы пришли к заключению, что у пациентов, принимаю-

щих ривароксабан, влияние амиодарона на клинические исходы требует дальнейшего изучения [16].

Результаты этой работы учтены в обновленном (2015 г.) издании европейского руководства по применению НОАК при ФП [14]. В нем, как и прежде, в ячейках таблицы, отражающих воздействие, которое оказывают на AUC ривароксабана амиодарон, верапамил и дилтиазем, написано «меньший (minor) эффект» и вслед за этим в скобках – «использовать с осторожностью при КлКр 15-50 мл/мин». Как и прежде, ячейки верапамила и дилтиазема заштрихованы, что указывает на отсутствие клинических и фармакокинетических данных о величине эффекта. Однако ячейка амиодарона теперь не заштрихована и, кроме того, окрашена в желтый цвет, т.е. так же, как ячейки кларитромицина, эритромицина и флуконазола. Желтый цвет означает, что необходимо снизить дозу ривароксабана с 20 мг/сут до 15 мг/сут, а то и вообще отказаться от назначения ривароксабана, если, помимо приема амиодарона, присутствует хотя бы еще одно «желтое» взаимодействие (лекарственный препарат или иной фактор, повышающий риск кровотечений) [14].

Такой подход существенно расширяет круг больных, которым ривароксабан при одновременном приеме амиодарона не может быть назначен в дозе 20 мг/сут. Например, теперь в данную категорию, наряду с пациентами с КлКр 15-49 мл/мин, попадают все пациенты в возрасте ≥ 75 лет и пациенты любого возраста с массой тела ≤ 60 кг [14]. По сути, из этого следует, что дозу ривароксабана при совместном приеме с амиодароном необходимо корректировать уже при КлКр 50-80 мл/мин, так как у большинства больных в возрасте ≥ 75 лет или с массой тела ≤ 60 кг величина КлКр не превышает 80 мл/мин.

Таким образом, в обновленном издании европейского руководства по применению НОАК при ФП амиодарон, несмотря на слова о меньшем эффекте, фактически приравнен по предполагаемому эффекту воздействия на ривароксабан к таким препаратам, как кларитромицин, эритромицин и флуконазол.

США: совместного приема следует избегать

В отличие от российской и европейской инструкций к ривароксабану американская инструкция уже с момента регистрации ривароксабана в США (2011 г.) содержала предупреждение о потенциальной опасности его сочетания с амиодароном, верапамилом и дилтиаземом у пациентов с нарушенной функцией почек. Причем все три препарата рассматривались как не менее опасные, чем, например, эритромицин [18]. Обращает внимание, что предупреждение было сформулировано более категорично и охватывало более широкий круг больных, чем в российской и европейской

инструкциях. В частности, в американской инструкции подчеркивалось, что у пациентов с КлКр < 80 мл/мин амиодарон, верапамил, дилтиазем и эритромицин могут значительно повышать экспозицию ривароксабана, соответственно, и риск кровотечений, поэтому применение ривароксабана вместе с данными препаратами допустимо только в ситуации, когда потенциальная выгода оправдывает потенциальный риск [18].

Основанием для столь существенных ограничений стали расчеты, выполненные экспертами FDA (Food and Drug Administration) в период рассмотрения заявки на регистрацию ривароксабана [19]. Согласно этим расчетам у пациентов в возрасте 55-65 лет с почечной недостаточностью, получающих ривароксабан вместе с эритромицином, AUC ривароксабана должна увеличиваться при КлКр 50-79 мл/мин в 1,9 раза, а при КлКр 30-49 мл/мин – в 2,2 раза по сравнению с лицами того же возраста с нормальной функцией почек (КлКр ≥ 80 мл/мин), которые принимают только ривароксабан (без эритромицина). Двукратное увеличение AUC ривароксабана приведет, по оценкам экспертов FDA, к повышению риска кровотечений в 1,5 раза [19]. Примерно таких же последствий можно ожидать при сочетании ривароксабана с верапамилом и дилтиаземом (которые, подобно эритромицину, ингибируют Р-гр и умеренно ингибируют CYP3A4), а возможно, и при сочетании ривароксабана с амиодароном (который тоже ингибирует Р-гр, но, в отличие от эритромицина, слабо ингибирует CYP3A4). Следовательно, заключают эксперты FDA, у пациентов с КлКр < 80 мл/мин прием ривароксабана в полной дозе совместно с данными препаратами в большинстве случаев представляется неоправданно рискованным [19].

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования с участием около 30 добровольцев (средний возраст – 63 года), в котором расчеты экспертов FDA были подвергнуты экспериментальной проверке [20]. Оказалось, что влияние, которое оказывает эритромицин на AUC ривароксабана при почечной недостаточности, несколько ниже расчетного. По сравнению с лицами с нормальной функцией почек (КлКр ≥ 80 мл/мин), получавшими только ривароксабан, у лиц с нарушенной функцией почек совместный прием ривароксабана и эритромицина приводил к увеличению AUC ривароксабана при КлКр 50-79 мл/мин в 1,8 раза и при КлКр 30-49 мл/мин – в 2,0 раза. Авторы исследования приходят к выводу, что похожих результатов следует ожидать при одновременном приеме ривароксабана с другими препаратами, ингибирующими Р-гр и умеренно ингибирующими CYP3A4 [20].

С учетом результатов этого исследования по решению FDA с 2014 г. в инструкцию к ривароксабану внесены коррективы. В настоящее время в инструкции подчеркивается, что ривароксабан не должен использо-

ваться у пациентов с КлКр < 80 мл/мин, принимающих препараты, которые ингибируют Р-gp и умеренно ингибируют CYP3A4 (например, верапамил, дилтиазем, эритромицин), за исключением случаев, когда потенциальные выгоды оправдывают потенциальный риск [21]. Амiodарон из этого перечня удален, так как не относится к умеренным ингибиторам CYP3A4. Более того, никаких иных предостережений относительно сочетания амiodарона с ривароксабаном (например, при КлКр < 50 мл/мин) в нынешней американской инструкции не появилось. Это выглядит весьма неожиданно, особенно на фоне того, что в европейском руководстве по применению НОАК при ФП требования к сочетанию амiodарона с ривароксабаном в настоящее время стали более строгими, чем ранее.

Несколько неожиданным и непоследовательным представляется также решение FDA сохранить в инструкции к ривароксабану жесткие ограничения на его совместный прием с верапамилем, дилтиаземом и эритромицином. Например, в американской инструкции к апиксабану, который аналогичен ривароксабану по механизму действия и близок к нему по фармакокинетическим характеристикам, нет столь же жестких ограничений на сочетание апиксабана с сильным ингибитором CYP3A4 и Р-gp кетоконазолом. Последний увеличивает AUC апиксабана в 2,0 раза и, исходя из этого, эксперты FDA включили в инструкцию к апиксабану рекомендацию снижать его дозу вдвое (с 5 мг дважды в день до 2,5 мг дважды в день) при совместном приеме с кетоконазолом или с другими сильными ингибиторами CYP3A4 и Р-gp [22]. Исходя из аналогичных соображений, в инструкцию к ривароксабану можно было бы включить рекомендации по коррекции его дозы у пациентов с КлКр < 80 мл/мин, принимающих одновременно эритромицин или другие умеренные ингибиторы CYP3A4 и Р-gp (верапамил, дилтиазем). Поскольку эритромицин при КлКр < 50 мл/мин увеличивает AUC ривароксабана в 2,0 раза, можно было бы рекомендовать снижение дозы ривароксабана до 10 мг/сут, т.е. в 2 раза, по сравнению со стандартной дозой для лиц с нормальной функцией почек (20 мг/сут). При КлКр 50-79 мл/мин (при котором эритромицин увеличивает AUC ривароксабана в среднем в 1,8 раза) можно было бы рассмотреть снижение дозы риварок-

сабана до 10 или 15 мг/сут в зависимости от того, насколько величина КлКр близка к нижней (50 мл/мин) или к верхней (79 мл/мин) границе диапазона.

Не исключено, что примерно такое же уменьшение дозы ривароксабана (до 10 мг/сут при КлКр < 50 мл/мин и до 15 мг/сут при КлКр 50-79 мл/мин) целесообразно и у пациентов, принимающих амiodарон. Однако для разработки оптимальной тактики дозирования ривароксабана при его совместном приеме с амiodароном, верапамилем и дилтиаземом необходимы дополнительные исследования.

Заключение

В настоящее время проблема лекарственных взаимодействий ривароксабана с амiodароном, верапамилем и дилтиаземом остается недостаточно изученной. Практическому врачу в России может быть неизвестно о самом существовании проблемы, так как отечественная инструкция к ривароксабану, а также клинические рекомендации и журнальные публикации, в которых обсуждаются лекарственные взаимодействия препарата, недостаточно информативны в данном отношении. Результаты ряда исследований дают основание полагать, что у пациентов с нарушенной функцией почек совместный прием ривароксабана с амiodароном, верапамилем или дилтиаземом сопровождается клинически значимым повышением концентрации ривароксабана в плазме крови, что может способствовать развитию кровотечений. В этой связи представляется целесообразным включить в инструкцию к ривароксабану и в клинические рекомендации по фибрилляции предсердий предупреждение о потенциальной опасности сочетания ривароксабана в полной дозе с амiodароном, верапамилем и дилтиаземом у пациентов с нарушенной функцией почек. По-видимому, при совместном приеме с данными препаратами дозу ривароксабана целесообразно снижать до 15 мг/сут у пациентов с КлКр 50-79 мл/мин и до 10 мг/сут у пациентов с КлКр < 50 мл/мин, что требует уточнения в дальнейших исследованиях.

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

Литература

1. Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A., et al. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: data of the retrospective cross-sectional study. *Rational Pharmacother Cardiol* 2015;11(2):116-23. In Russian (Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. и др. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(2):209-16).
2. Koroleva L.Y., Kolesnichenko I.V., Nosov V.P., et al. Prevention of thromboembolic complications in atrial fibrillation – rat poison or new oral anticoagulants: do we have a choice, and should we be afraid to make it? First clinical experience with rivaroxaban in Nizhny Novgorod. *Rational Pharmacother Cardiol* 2014;10(1):303-6. In Russian (Королева Л.Ю., Колесниченко И.В., Носов В.П. и др. Профилактика тромбоемболических осложнений при фибрилляции предсердий – крысиный яд или новые пероральные антикоагулянты: есть ли у нас выбор, и стоит ли бояться его сделать? Первый клинический опыт применения ривароксана в Нижнем Новгороде. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(1):303-6).
3. Mueck W., Stampfuss J., Kubitz D., Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 2014;53(1):1-16.
4. Food and Drug Administration. Draft guidance for industry. Drug interaction studies – study design, data analysis and implications for dosing and labeling. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf>. Accessed by January 10, 2016.
5. Shulkin A.V., Yakusheva E.N., Popova N.M. The role of P-glycoprotein in rational pharmacotherapy in cardiology. *Rational Pharmacother Cardiol* 2013;9(6):701-7. In Russian (Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М. Роль гликопротеина-P в рациональной фармакотерапии в кардиологии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(6):701-7).
6. The State Register of Medical Products. Xarelto (rivaroxaban) prescribing information. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1310712&t=. Accessed by January 14, 2016. In Russian (Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто (ривароксбан). Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1310712&t=. Дата доступа: 14.01.2016).
7. Rumyantsev A.A., Pokataev I.A., Kozlov T.V., Rumyantsev N.A. The problem of the use of new oral anticoagulants in cancer patients receiving chemotherapy. *Rational Pharmacother Cardiol* 2014;10(6):634-639. In Russian (Румянцев А.А., Покатаев И.А., Козлова Т.В., Румянцев Н.А. Проблема использования новых пероральных антикоагулянтов у онкологических пациентов, получающих химиотерапию. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(6):634-639).
8. National guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Available at: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Accessed by January 13, 2016. In Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Дата доступа: 13.01.2016).
9. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Russian recommendations. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2013;4(102):suppl 3:1-45. In Russian (Диагностика и лечение фибрилляций предсердий. Российские рекомендации. Российский Кардиологический Журнал 2013;4(102) приложение 3:1-45).
10. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15(5):625-51.
11. Javelov I.S. Practical features of rivaroxaban use for the prevention of cardioembolic complications in non-valvular atrial fibrillation. *Trudnyj pacient* 2014;12(10):16-22. In Russian (Явелов И.С. Практические особенности использования ривароксана для профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий. Трудный пациент 2014;12(10):16-22).
12. Shubik Ju.V. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii* 2014;75:50-75. In Russian (Шубик Ю.В. Анти тромботическая терапия при фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии 2014;75:50-75).
13. European Medicines Agency. Xarelto: EPAR – Product Information. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Accessed by January 14, 2016.
14. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17(10):1467-507.
15. Webster's English dictionary, 2012: Meaning of MINOR in English. Available at: <http://slovar-vocab.com/english/websters-vocab/minor-8348917.html>. Accessed by January 18, 2016.
16. Steinberg B.A., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al. Use and outcomes of anti-arrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation: results from the ROCKET AF trial. *Heart Rhythm* 2014;11(6):925-32.
17. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
18. Food and Drug Administration. Xarelto (rivaroxaban): full prescribing information. Issued: July 2011. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022406s000lbl.pdf. Accessed by January 06, 2016.
19. Food and Drug Administration. Xarelto (rivaroxaban): clinical pharmacology & biopharmaceutical review(s). December 30, 2010. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022406Orig1s000ClinPharmR.pdf. Accessed by January 06, 2016.
20. Moore K.T., Vaidyanathan S., Natarajan J. et al. An open-label study to estimate the effect of steady-state erythromycin on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban in subjects with renal impairment and normal renal function. *J Clin Pharmacol* 2014;54(12):1407-20.
21. Food and Drug Administration. Xarelto (rivaroxaban): full prescribing information. Revised: 9/2015. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/202439s015lbl.pdf. Accessed by January 05, 2016.
22. Bel'diev S.N. Practical aspects of apixaban use in clinical practice: continuing the theme. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015;11(5):543-47. In Russian (Бельдиев С.Н. Практические аспекты применения аписабана в клинической практике: продолжение темы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(5):543-47).

Поступила: 02.02.2016

Принята в печать: 05.02.2016

ЛЕОНИДУ БОРИСОВИЧУ ЛАЗЕБНИКУ 75 ЛЕТ

11 января 2016 г. исполнилось 75 лет доктору медицинских наук, известному терапевту, профессору кафедры поликлинической терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Леониду Борисовичу Лазебнику.

В 1965 году Леонид Борисович окончил I Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова по специальности «лечебное дело». Уже во время обучения на лечебном факультете он прошел хорошую школу практического здравоохранения, во внеучебное время проделав путь от санитаря приемного отделения до участкового терапевта. Больше всего его интересовала терапия, и в становлении его как терапевта сыграли немалую роль занятия в клинике пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко с ассистентом В.С. Голочевской и клинике госпитальной терапии им. А.А. Остроумова с ассистентом И.С. Кун, но как врач он окончательно сформировался в клинической ординатуре при клинике факультетской терапии им. В.Н. Виноградова. Л. Б. Лазебник полностью окунулся в клиническую диагностику, с удовольствием посещал лекции признанных мэтров того времени – чл.-корр. АМН СССР проф. З.А. Бондарь, профессоров В.Г. Попова, А.Л. Сыркина и ассистента Э.Г. Лейзеровской. Еще со времен профессора Владимира Никитича Виноградова в клинике сохранился строгий подход к работе – в лучших традициях русской медицинской школы очень высокие требования предъявлялись к ведению историй болезни, к отношению врачей к пациентам. Ординаторы клиники должны были сами принимать участие в проведении всех обследований своих пациентов, выполнять различные манипуляции, четко обосновывать назначаемые исследования и анализы. Профессора нещадно ругали за небрежность и малейшие проявления непрофессионализма, однако, они и многое делали для ординаторов. Зинаида Адамовна Бондарь считала, что должна «поставить на ноги» всех обучавшихся в ее клинике ординаторов, и почти все уходило от нее, защитив диссертацию. Позже, став ассистентом, доцентом, а впоследствии и профессором, Леонид Борисович взял на вооружение этот принцип, считая, что необходимо помогать всем молодым врачам, чья судьба связывалась с ним.

Продолжая работу в клинике в качестве ординатора, под руководством проф. А.Л. Сыркина и академика АН Украины Е.Б. Бабского Леонид Борисович в 1971 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Лечение нарушений сердечного ритма аспарагином калия и магния (клинико-экспериментальное исследование)», подтвердив старый врачебный принцип, что клинические наблюдения должны иметь экспериментальное обоснование и подтверждение. Одновременно, как было принято в те годы, он работал врачом одной из первых противоишемических бригад Московской станции скорой медицинской помощи.

В 1970 г. Л.Б. Лазебник перешел на работу в Московский медицинский стоматологический институт им. Н.А. Семашко, где проработал до 1995 г., принимая непосредственное участие в организации нескольких кафедр терапевтического профиля – он был ассистентом кафедры госпитальной терапии № 1 (зав. – проф. В.П. Померанцев), ассистентом и доцентом кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета (зав. – проф. Л.Л. Орлов), доцентом и профессором курса субординатуры вечернего лечебного факультета кафедры пропедевтики внутренних болезней стоматологического факультета (зав. – проф. Ю.К. Токмачев).

Практическое применение получила разработанная под руководством Л.Б. Лазебника «Нитропрограмма» – комплексное поэтапное лечение больных инфарктом миокарда различными лекарственными формами нитратов, большое внимание уделялось вопросам по математическому моделированию эффективности лечения мерцательной аритмии.

Именно на кафедре пропедевтики внутренних болезней стоматологического факультета, отвечая за лечебную работу в корпусе персональных пенсионеров ГКБ №33, Л.Б. Лазебник пришел к заключению о необходимости углубленного изучения особенностей гериатрической клиники, и, в частности, полиморбидности. Он пишет ряд работ, посвященных клинике, методологии диагностического процесса, деонтологии и преподавания гериатрии, в 1991 г. защищает докторскую диссертацию «Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких». В 1993 г. он организует кафедру геронтологии и гериатрии факультета усовершенствования врачей.

С 1993 по 2014 гг. Л. Б. Лазебник возглавлял кафедру геронтологии и гериатрии в Московском медицинском стоматологическом институте (1993–1995 гг.), в Российской медицинской академии последипломного образования (1995–2001 гг.), и вновь – в



Директор Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (2006 г.)



Профессор, заведующий кафедрой геронтологии и гериатрии Московского государственного медико-стоматологического университета (1995 г.)

Московском государственном медико-стоматологическом университете (с 2003 по 2014 гг.). Сотрудникам этих кафедр (фактически, это была одна и та же кафедра состав ее сотрудников, подготовленных Л.Б. Лазебником, не менялся, менялась только её подчиненность) принадлежит приоритет в разработке научных исследований в области геронтологии и гериатрии – по оценке роли эндотоксина в патогенезе атеросклероза (д.м.н., профессор Ю.В. Конев), по особенностям ишемической болезни у пациентов пожилого и старческого возраста (д.м.н., профессор О.О. Кузнецов), особенностям гипертонической болезни у пациентов пожилого и старческого возраста (д.м.н., профессор И.А. Комиссаренко), исследований в области старческого и постменопаузального остеопороза (д.м.н. профессор С.В. Маличенко) и др. Благодаря активной позиции Л.Б. Лазебника в России появилась новая специальность «врач-гериатр», и именно под его руководством разработан целый пакет документов, регламентирующих гериатрическую службу и работу врача-гериатра: унифицированная программа последипломного обучения по геронтологии и гериатрии, сертификационная тестовая программа по геронтологии и гериатрии,

квалификационные требования к врачу-гериатру, положение о враче-гериатре. Огромная работа Л.Б. Лазебника по формированию системы подготовки научных и педагогических кадров в 2001 г. привела к появлению новой научной специальности – «геронтология и гериатрия».

Очень важную роль в развитии отечественной гериатрии сыграли монографии Л.Б. Лазебника и его учеников: «Справочник гериатра», «Практическая гериатрия», «Артериальная гипертония у пожилых», «Ишемическая болезнь сердца у пожилых», «Заболевания органов пищеварения у пожилых», и, конечно, национальное руководство «Старение. Профессиональный врачебный подход». В 2015 г. он был научным консультантом опубликованного исследования «Старшее поколение москвичей – качество жизни и условия для активного долголетия»

С 1995 по 2001 гг. Леонид Борисович – главный внештатный специалист по геронтологии Министерства здравоохранения РФ, председатель Межведомственного научного совета по геронтологии и гериатрии при РАМН и МЗ РФ. Им организован 1-й Российский съезд гериатров и геронтологов (Самара, 1999), Рос-



На международном конгрессе. Слева направо: профессор Л.Б. Лазебник, чл.-корр. РАМН Ю.В. Постнов, профессор Г.Г. Арабидзе, академик РАМН Ю.П. Никитин, профессор Б.А. Сидоренко, академик РАМН Л.И. Ольбинская, академик РАМН А.И. Мартынов, член-корр. РАМН Ю.Б. Белоусов, неизвестный, профессор В.С. Задионченко, неизвестный, академик РАМН Р.С. Карпов, неизвестный

сийское совещание главных сестер Российских госпиталей ветеранов войн (Ижевск, 2000), 6-й Европейский конгресс по клинической геронтологии (Москва, 2001).

С 2001 года по 2012 г.г. он руководит Центральным научно-исследовательским институтом гастроэнтерологии. Институт, по административной принадлежности подчиненный департаменту здравоохранения г. Москвы, под руководством Лазебника Л.Б. стал по настоящему «центральным», и распространил свою деятельность на всю Россию. Научные исследования приобрели более выраженную академическую направленность, повысилась доля фундаментальных исследований. Впервые в Российской Федерации были проведены эпидемиологические исследования гастроэнтерологических заболеваний («Многоцентровое исследование по эпидемиологии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЕГРЭ)», под его руководством разработаны Московские соглашения «Стандарты диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний», утвержденные V съездом Научного общества гастроэнтерологов России. Он явился инициатором и основным разработчиком нового направления в медицине и гастроэнтерологии – применение

стромальных мезенхимальных клеток при гастроэнтерологических заболеваниях.

Огромную роль в научной жизни отечественной гастроэнтерологии сыграли проводимые ежегодно съезды Научного общества гастроэнтерологов, на которых не только решался широчайший круг научных проблем, но и обсуждались перспективные программы и проекты. Огромной популярностью пользуется двуязычный ежемесячный журнал «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология», до настоящего времени выходящий под его редакцией. С приходом Л.Б. Лазебника Институтом гастроэнтерологии стали проводиться международные школы по гастроэнтерологии с привлечением ведущих зарубежных специалистов.

С 1993 по 2012 г.г. он был главным терапевтом Комитета здравоохранения г. Москвы, где создал организационно-методический отдел по терапии, стандарты лечебно-диагностической помощи терапевтическим больным, лекарственные формуляры. Под его руководством была разработана и внедрена оригинальная система целевой диспансеризации «Выявление сердечно-сосудистых заболеваний у населения трудоспособного возраста г. Москвы». За организацион-

но-методическую работу по развитию терапевтической службы (летальность от терапевтических заболеваний в городе в те годы снизилась почти в два раза) он награжден дипломом лауреата Премии Мэрии Москвы 2000 г.

Для многочисленных пациентов Леонид Борисович – высококвалифицированный, внимательный и чуткий врач, ставящий интересы больного выше всего, строго требуя подобного и от своих сотрудников. Его способность уменьшить страдания больного, вселить в него надежду на исцеление, принести посильную помощь и поддержку – известна всем. Выполняя поручение московской мэрии, в 2007 г. Л. Б. Лазебник оказал серьезную профессиональную помощь гражданам Приднестровской Молдавской республики, за что был награжден орденом Почета ПМР.

Под руководством Л.Б. Лазебника сформировалась научная школа – защищены 17 докторских и более 70 кандидатских диссертаций, им опубликовано более 800 научных работ, 14 монографий, более 30 методических разработок и 25 изобретений. Широта научных взглядов и понимание, что научная новизна находится на стыке медицинских специальностей, заставляет его и его учеников проводить исследования в различных областях медицинской науки: терапии, гастроэнтерологии, геронтологии, кардиологии, организации здравоохранения, клинической фармакологии, фармакоэкономики.

Написанная в соавторстве с академиком РАМН Л.И. Ольбинской, книга «Донаторы оксида азота» получила премию РАМН им. А.Л. Мясникова за 1999 г. Огромную воспитательную роль для молодых врачей играют созданные им совместно с сотрудниками Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии фундаментальные монографии «Доктор Боткин Сергей Петрович», «Российские терапевты» и «Ангелы добра. Житие и деяния первого московского тюремного доктора Федора Петровича Газа».

Признанный «топ опинион-лидер», т.е., человек, суждения, идеи и действия которого служат образцом для

других, Л.Б. Лазебник постоянно приглашается для выступлений на научных форумах различного уровня, в том числе и международных. Профессиональный авторитет Леонида Борисовича высоко оценен международным сообществом: в 2012 г. Номинационный комитет имени Сократа Европейской бизнес-ассамблеи представил его к почетной награде «The Name in Science» с внесением его имени во Всемирный реестр выдающихся ученых, а координационный совет Европейской бизнес-ассамблеи представил руководимый им коллектив к получению сертификата качества Швейцарского института стандартов качества «International Quality Certificate» (SIQS). В феврале 2016 г. Всемирная медицинская конференция World's Biggest Scientific Events присвоила ему международную премию «International Health Care Award – 2016». Леонид Борисович Лазебник – член Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) и Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO), принимает активное участие в их работе, результатом чего явились только что опубликованные с его участием указания WGO «Global perspectives on gastroesophageal reflux disease».

На его лекциях и публикациях воспитаны несколько поколений врачей, а его доклады, разборы больных, научные статьи отличаются клиницизмом и оригинальностью.

Л.Б. Лазебник часто выступает в средствах массовой информации, популяризируя медицинские знания. Он имеет отечественные правительственные награды – медали «Ветеран труда» и «850 лет Москвы», знак «Отличник здравоохранения».

Коллектив Московского государственного медикостоматологического университета им. А.И. Евдокимова и кафедры поликлинической терапии, редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» желают Леониду Борисовичу, блестящему клиницисту, ученому, менеджеру и педагогу здоровья, творческого долголетия и дальнейших успехов.

Поступила: 12.02.2016

Принята в печать: 19.02.2016

ОТЧЕТ О РАБОТЕ РЕДКОЛЛЕГИИ ЖУРНАЛА «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ» В 2015 ГОДУ

В 2015 г. в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» было опубликовано 110 статей (в публикации 21 статьи редакцией было отказано). Опубликовано 2 редакционные статьи, 32 статьи с данными оригинальных исследований, 8 статей были посвящены профилактической кардиологии и общественному здоровью, 6 – смежным проблемам кардиологии, в 5 статьях авторы поделились с читателями своим клиническим опытом, страницы общества доказательной медицины представили 6 статей, рубрика «инновационная кардиология» – 4 работы, также были опубликованы 2 статьи с результатами экспериментальных исследований, 17 работ, отражавших точку зрения на отдельные проблемы кардиологии и 10 статей, посвященных актуальным вопросам клинической фармакологии. В 2015 г. опубликованы 5 статей, посвященных нашим знаменитым учителям – В.П. Померанцеву, Е.М. Тарееву, С.А. Гиляревскому, П.Е. Лукомскому и М.П. Кончаловскому, информационные статьи, в том числе о важных научных мероприятиях.

Как и в предыдущие годы «география» авторов журнала в 2015 г. охватывала самые разные города Российской Федерации (Владивосток, Волгоград, Воронеж, Иваново, Иркутск, Казань, Кемерово, Красноярск, Москва, Оренбург, Петрозаводск, Самара, Санкт-Петербург, Саратов, Тверь, Уфа, Челябинск, Чита, Ярославль), страны СНГ (Армения, Белоруссия, Киргизия). Среднее время от поступления статьи до принятия в печать составило 14 дней, до публикации – 40 дней.

В нашем журнале продолжает уделяться строгое внимание качеству публикаций. В помощь авторам и рецензентам для поддержания высокого уровня публикуемых результатов диагностических и прогностических исследований в 2015 г. вышла редакционная статья, посвященная рекомендациям TRIPOD; в этом году планируется опубликовать подробный перевод данных рекомендаций.

Редакция журнала выражает свою искреннюю признательность рецензентам за профессиональные комментарии и справедливые замечания к рецензированным статьям, которые, несомненно, повышают качество опубликованных материалов. В 2015 г. рецензентами статей были: Абирова Эсет Султановна (к.м.н.), Агальцов Михаил Викторович (к.м.н.), Акашева Дарига Уайдинична (к.м.н.), Андреева Галия Фатиховна (к.м.н.), Аничков Дмитрий Александрович (к.м.н.), Арабидзе Григорий Гурамович (д.м.н., профессор), Ахмеджанов Надир Мигдатович (к.м.н.), Бутина Екатерина Крониловна (к.м.н.), Воронина Виктория Петровна (к.м.н.), Горбунов Владимир Михайлович (д.м.н., профессор), Горный Борис Эммануилович (к.м.н.), Давтян Карапет Воваевич (д.м.н.), Дамулин Игорь Владимирович (д.м.н., профессор), Данилов Николай Михайлович (к.м.н.), Ер-

шова Александра Игоревна (к.м.н.), Исайкина Олеся Юрьевна (к.м.н.), Колос Игорь Петрович (к.м.н.), Концевая Анна Васильевна (д.м.н.), Котовская Юлия Викторовна (д.м.н., профессор), Кукушкин Сергей Кузьмич (к.м.н.), Кутишенко Наталья Петровна (д.м.н.), Лукьянов Михаил Михайлович (к.м.н.), Мазаев Владимир Павлович (д.м.н., профессор), Марцевич Сергей Юрьевич (д.м.н., профессор), Метельская Виктория Алексеевна (д.м.н., профессор), Мешков Алексей Николаевич (к.м.н.), Молчанова Ольга Викторовна (к.м.н.), Мясников Роман Петрович (к.м.н.), Мясоедова Светлана Евгеньевна (д.м.н., профессор), Покровская Мария Сергеевна (к.м.н.), Ребров Андрей Петрович (д.м.н., профессор), Руденко Борис Александрович (д.м.н.), Сафарян Ануш Сергеевна (к.м.н.), Стражеско Ирина Дмитриевна (к.м.н.), Сулимов Виталий Андреевич (д.м.н., профессор), Толпыгина Светлана Николаевна (к.м.н.), Харлап Мария Сергеевна (к.м.н.), Шаноян Артем Сергеевич (к.м.н.), Шрейдер Екатерина Викторовна (к.м.н.), Якусевич Владимир Валентинович (д.м.н., профессор).

Полный опубликованных перечень статей представлен в № 6 на за 2015 г., стр. 658-660. Со всеми публикациями журнала в свободном доступе можно ознакомиться на официальном сайте журнала www.rpcardio.com и сайте научно-электронной библиотеки www.elibrary.ru.

Важными событиями 2015 г. для нашего журнала стали – включение в новый перечень ВАК, обновление сайта журнала на платформе Elpub журналов открытого доступа (Open Journal System, OJS), позволившей внедрить электронную редакционную систему подготовки к публикации научных статей редакцией журнала, рост двухлетнего импакт-фактора РИНЦ с 0,539 до 0,629 к концу 2014 г. Также чрезвычайно важным событием 2015 г. является включение журнала в индекс Web of Science - Emerging Sources Citation Index (ESCI), что отражено и в Перечне журналов ВАК, включенных в международные базы данных (<http://vak.ed.gov.ru/documents/>).

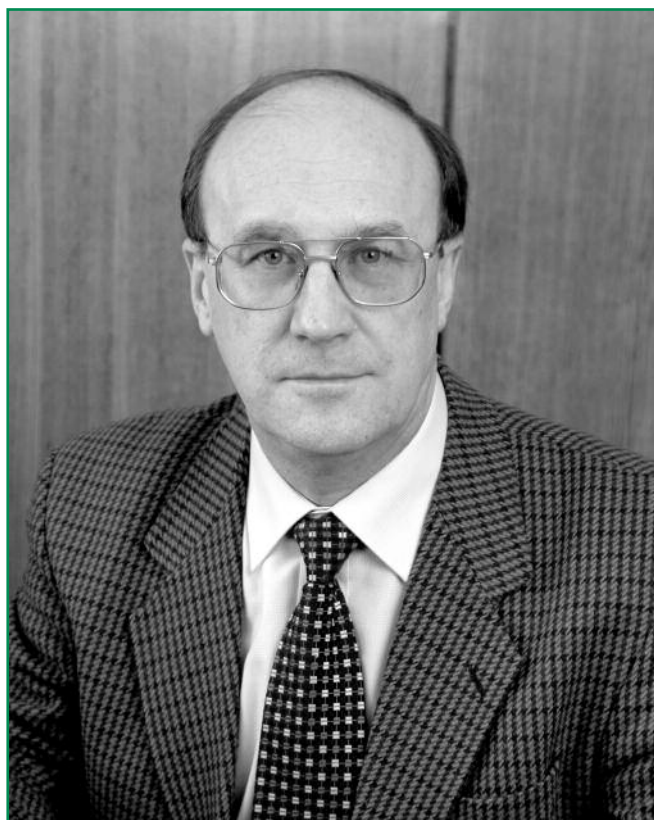
К сожалению, прошедший год принес и невосполнимую потерю – ушел из жизни профессор Андрей Алексеевич Александров – член редколлегии журнала, известный ученый и клиницист.

Редакция журнала благодарит всех авторов статей за интересные и актуальные работы и выражает надежду на дальнейшее плодотворное сотрудничество, а также приглашает к совместной работе новых авторов.

*Смирнова Марина Игоревна,
ответственный секретарь редакции журнала «Ра-
циональная Фармакотерапия в Кардиологии»*

Поступила: 09.02.2016

Принята в печать: 09.02.2016



ПАМЯТИ ВИТАЛИЯ АНДРЕЕВИЧА СУЛИМОВА

13 августа 1951 года –
4 февраля 2016 года

После тяжелой, продолжительной болезни ушел из жизни директор Факультетской терапевтической клиники имени В.Н. Виноградова, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, профессор Виталий Андреевич Сулимов.

Вся профессиональная жизнь Виталия Андреевича прошла в стенах Первого медицинского института им. И.М. Сеченова и его Факультетской терапевтической клиники. Он родился в Москве в 1951 году, в 1974 году закончил I-й ММИ, в 1974-1976 продолжил обучение в клинической ординатуре кафедры факультетской терапии №1, которой руководила З.А. Бондарь. В те годы полностью определился особый интерес В.А. Сулимова к кардиологии и кардиореаниматологии; своими учителями в этой области он считал профессоров клиники В.И. Маколкина и А.Л. Сыркина.

По окончании ординатуры Виталий Андреевич стал анестезиологом-реаниматологом отделения интенсивной терапии и реанимации Факультетской терапевтической клиники, и уже тогда выделялся среди очень сильного коллектива врачей своим несомненным врачебным талантом, добротой и искренним желанием помочь больным, интеллектом, энергией, глубоким интересом к научным исследованиям в новых, малоизученных областях кардиологии, чрезвычайно добросовестным и скрупулезным отношением к делу. Одновременно он многие годы работал врачом скорой помощи, что дало ему неоценимый опыт лечения неотложных состояний, нашедший отражение в научной и педагогической деятельности многие годы спустя.

С 1979 года В.А. Сулимов четверть века, до 2004 г. заведовал отделением интенсивной терапии и реани-

мации Факультетской терапевтической клиники (с перерывом на работу врачом при Посольстве РФ в Австрии в 1990-1993 г.г.), и все это время отделение оставалось одним из лучших на Девичьем поле. Одновременно (1985-1990 гг.) он являлся старшим научным сотрудником кафедры факультетской терапии. В эти годы В.А. Сулимов не только одним из первых внедрил в отделении коронарографию, баллонную ангиопластику и стентирование коронарных артерий, но и проводил пионерские работы по изучению механизмов пароксизмальных тахикардий с помощью внутрисердечных методов исследования, которые составили основу для разработки и внедрения метода лечения нарушений ритма сердца – катетерной аблации аритмий.

Виталий Андреевич являлся одним из лучших отечественных специалистов в областях неотложной интервенционной кардиологии, аритмологии, оставаясь при этом истинным воспитанником школы факультетской терапии. После защиты докторской диссертации на тему «Пароксизмальные тахикардии (клиническая электрофизиология, системная гемодинамика, субстратный энергетический метаболизм миокарда)» в 1990 г. он стал профессором кафедры факультетской терапии, и в 2004 г., после ухода с поста заведующего В.И. Маколкина, В.А. Сулимов был избран директором Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова и заведующим кафедрой, полу-

чив искреннюю и горячую поддержку коллектива кафедры, клиники и лично профессора В.И. Маколкина, которую он очень чувствовал и ценил. С каждым годом Виталий Андреевич становился все более необходимым – к его здравому смыслу и практическому опыту неизменно обращались врачи клиники, в молодых сотрудниках он умел увидеть задатки к научной работе и всячески стимулировал их, прикладывая при этом максимум усилий для организации такой работы на самом современном уровне; многим сотням больных он в прямом смысле спасал жизнь. В 2005 г. В.А. Сулимов создал отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, в котором впервые в истории клиники Девичьего поля начато проведение биопсии миокарда, на совершенно новом уровне были освоены все современные методики интервенционного вмешательства на сосудах и лечения аритмий.

Клиника стала главным делом его жизни – лечебная, учебная и научная составляющие работы в равной степени были предметом внимания Виталия Андреевича. Результат этих постоянных творческих усилий бесконечно ценили и ценят многочисленные больные, студенты, коллеги. Студенты искренне восхищались как стилем и уровнем преподавания на кафедре, так и лекциями В.А. Сулимова, которого отличали прекрасное умение понятно, ярко и глубоко подать сложный и обширный материал. Под его руководством Факультетская терапевтическая клиника не только в полной мере сохранила свои богатейшие традиции, но и вышла на абсолютно современный уровень развития с применением новейших технологий.

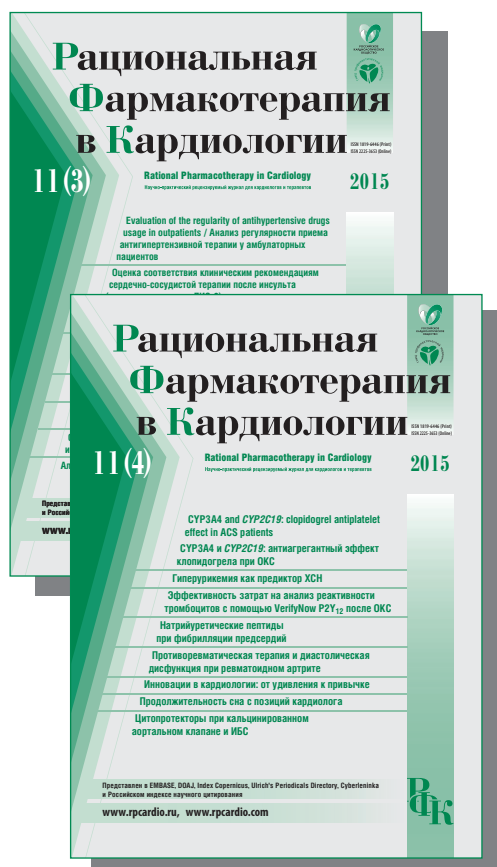
В.А. Сулимов являлся председателем секции нарушений ритма сердца Всероссийского научного общества кардиологов, организовал регулярное проведение аритмологических школ по всей России, был членом экспертного совета ВАК РФ по медицинским наукам, ученого совета при Первом МГМУ, Европейского общества по диагностике и лечению нарушений ритма сердца, руководителем десятков кандидатских и докторских диссертаций, участником крупнейших европейских мно-

гоцентровых исследований, членом редколлегий журналов «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», «Кардиология», «Вестник аритмологии» и многих других, автором более 300 оригинальных научных работ, а также монографий «Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца» (2001), «Внезапная сердечная смерть» (2004), «Идиопатическая форма фибрилляции предсердий: подходы к выбору антиаритмической терапии» (2009), «Профилактика венозных тромбозов» (2009), «Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца» (2011), «Клинические разборы в Факультетской терапевтической клинике» (2012), национальных руководств по кардиологии и рекомендаций по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств (2013), учебника «Внутренние болезни» (2011), «Боли в области сердца» (2015).

Болезнь Виталия Андреевича на высоте его творческих сил и возможностей стала для всех потрясением. Мужество, твердая вера в Бога, с которыми он прошел все этапы лечения, продолжая борьбу до самого конца, восхищали и удивляли даже близко знавших его людей. До последних часов жизни сохраняя ясный ум и твердую волю, он не переставал думать о клинике и поддерживать тех, кто был рядом с ним. За год болезни его присутствие рядом, человеческое тепло и забота стали особенно незаменимы, клиника продолжала жить и работать под его руководством. Его потеря невосполнима. Боль от его ухода никогда не изгладится, исключительно светлая и благодарная память о нем навсегда останется в каждом из нас.

*Коллеги, ученики и друзья В.А. Сулимова,
Редколлегия журнала
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»*

Поступила: 05.02.2016
Принята в печать: 05.02.2016



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) 1200 руб.

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 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

№ 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) _____

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



Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Прием один раз в сутки для лечения АГ, ИБС и ХСН

Думай симпатически!



- Первый* бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН¹
- Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов^{2,3}
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью⁴

Сокращённая информация по применению

Торговое название: Конкор®, Конкор® Кор. **МНН:** бисопролол. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Дозировка:** Конкор®: 5 мг, 10 мг. Конкор® Кор: 2,5 мг. **Показания к применению:** Конкор®: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность. Конкор® Кор: хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу или любому из вспомогательных веществ, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада (AV) II и III степени без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, выраженная брадикардия, выраженная артериальная гипотензия, тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома, метаболический ацидоз, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** таблетки следует принимать один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок. Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. При артериальной гипертензии и стабильной стенокардии начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 10 мг. Предварительным условием для лечения ХСН является стабильная хроническая сердечная недостаточность без признаков обострения. При ХСН начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Очень частые и частые побочные эффекты:** головокружение, головная боль, астения, повышенная утомляемость, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН; тошнота, рвота, диарея, запор. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью:** проведение десенсибилизирующей терапии, стенокардия Принцметала, гипертиреоз, сахарный диабет I типа и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, AV блокада I степени, выраженная почечная недостаточность, выраженные нарушения функции печени, псориаз, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями, ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев, строгая диета. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

*По времени проведения исследования.

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999 Jan 2; 353 (9146): 9-13.

2. Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8 (Suppl. 11): 96-99.

3. Van de Ven L.L., van Leeuwen J.T., Smit A.J. VASA. 1994; 23 (4): 357-362.

4. Инструкция по медицинскому применению препарата.

Дата выхода рекламы: март 2016.

Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01, П № 013955/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1, Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25

www.takeda.com.ru





Ксарелто®: доверие, основанное на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике¹⁻³

- ♦ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 15 миллионов пациентов^{4,5}
- ♦ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире⁶

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

КСАРЕЛТО®

Международное непатентованное название: ривароксабан.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микронизированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергавшихся большому ортопедическому оперативному вмешательству на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг); лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние); заболевания печени, протекающие с коagulопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимость центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы).

Дополнительно для таблеток 2,5 мг: цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

Дополнительно для таблеток 10 мг: цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью.

Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг: повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на голов-

ном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровоизлиянии в анамнезе); при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования; у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антигиперлипидемические средства), у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протезы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.

Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг: Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения.

Дополнительно для таблеток 10 мг: У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений

может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровоизлияние после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровоизлияние из раны), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровоизлияние из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышенные активности «печеночных» трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровоизлияние, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, эозинофильные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 04.08.2015; для таблеток 10 мг: ЛП-009820/09. Актуальная версия инструкции от 08.06.2015; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 09.06.2015.

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Литература: 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883–91. 2. Camm J., Amarencio P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466. 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban. *Clin. Cardiol.* 2015; 38(2): 63–8. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission 5. Calculation based on IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales June 2015. 6. IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales June 2015.

L.RU.MKT.GM.12.2015.0774