

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

12(2)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2016

Structural and functional characteristics of arterial wall and traditional cardiovascular risk factors in healthy people
Структурно-функциональные характеристики артериальной стенки и традиционные факторы сердечно-сосудистого риска у здоровых людей

Ассоциация депрессии с С-реактивным белком

Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации ХСН

Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (исследование АРГО-2)

Биомаркеры воспаления и традиционные факторы риска при ОКС

Систематический обзор и мета-анализ: подводные камни методов

Фибрилляция предсердий и ИБС: сочетание антиагрегантной и антикоагулянтной терапии

Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий

Плейотропные эффекты витамина D

**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

Джардинс – легкое решение весомых проблем

Джардинс – инновационный препарат класса SGLT2[#] ингибиторов для терапии сахарного диабета 2 типа, который может быть назначен как в монотерапии, так и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином¹

Джардинс

- значимое снижение HbA_{1c} ²⁻⁵ и дополнительно снижение массы тела^{2-5*}
- эффективное дополнение к текущей сахароснижающей терапии, включая метформин, метформин + препараты СМ и инсулин²⁻⁵
- низкий риск развития гипогликемии, обусловленный инсулиннезависимым механизмом действия¹
- удобный прием – 1 раз в сутки¹

Джардинс
(эмпаглифлозин)



[#]SGLT2 – натрийзависимый переносчик глюкозы 2 типа

¹Гипотетический пациент

*ДЖАРДИНС не предназначен для снижения массы тела

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДЖАРДИНС

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Джардинс. Регистрационное удостоверение: ЛП-002735 от 28.11.2014. Торговое наименование: Джардинс. МНН: эмпаглифлозин. Лекарственная форма/состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит активное вещество эмпаглифлозин – 10 мг/25 мг. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Фармакодинамика: эмпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) путем уменьшения реабсорбции глюкозы в почках, уменьшает концентрацию глюкозы в плазме крови натощак и после приема пищи. Инсулиннезависимый механизм действия эмпаглифлозина способствует низкому риску развития гипогликемии. Эффективность эмпаглифлозина не зависит от функционального состояния бета-клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение которым метформина считается нецелесообразным ввиду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², беременность, период грудного вскармливания, возраст старше 85 лет, применение в комбинации с аналогами глюкагоноподобного пептида 1, детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). С осторожностью: пациентам с риском развития гиповолемии: при применении гипотензивных препаратов (со случаями артериальной гипотензии в анамнезе); при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; у пациентов старше 75 лет; при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином из-за риска развития гипогликемии; при инфекциях мочеполовой системы. Способ применения и дозы: монотерапия или комбинированная терапия: рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в день, внутрь. Если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, она может быть увеличена до 25 мг 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Особые группы пациентов: при почечной недостаточности с СКФ от 45 до 90 мл/мин/1,73 м² коррекции дозы не требуется. Пациентам с почечной недостаточностью с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² применять препарат не рекомендуется в связи с неэффективностью. Пациентам с нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется. Побочное действие: общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, представлены ниже с указанием их абсолютной частоты. Частота нежелательных явлений представлена в виде следующей градации: очень частые (≥ 1/10), частые (от ≥ 1/100 до < 1/10), очень частые. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином); гиповолемия. Частые. Инфекционные и паразитарные заболевания: вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции; инфекции мочевыводящих путей. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: учащенное мочеиспускание. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной инструкции по применению препарата Джардинс. Особые указания: препарат ДЖАРДИНС не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В рекомендуемой суточной дозе препарата ДЖАРДИНС содержится 113 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с такими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производными сульфонилмочевины или инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обращайтесь в ООО «Берингер Ингельхайм»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел: +7 495 544 50 44

Литература: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Джардинс, пер. уд. ЛП-002735 от 28.11.2014. 2. Roden M et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1:208-219. 3. Häring HU et al. Diabetes Care. 2014;37:1650-1659. 4. Häring HU et al. Diabetes Care. 2013;36:3396-3404. 5. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2014;37:1815-1823.

Информация для специалистов здравоохранения

ООО «Берингер Ингельхайм»:
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 50 20
www.boehringer-ingenheim.ru

 **Boehringer
Ingelheim**

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, №2 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2016; v.12, N 2

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 26 апреля 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)

Ткачева 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)

Виджейрагхаван 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)

Цинамдзгвривили 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)

Tsinamdzgvrivili B. V. (Tbilisi, Georgia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 1

И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, Д.У. Акашева, Е.В. Дудинская, М.В. Агальцов, А.С. Кругликова, Н.В. Браилова, В.С. Пыхтина, Е.В. Плохова, Н.В. Шарашкина, О.Ю. Исайкина, В.А. Выгодин, С.А. Бойцов118

Ассоциация депрессии с С-реактивным белком (данные эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ)

С.Е. Евстифеева, С.А. Шальнова, А.Д. Деев, В.А. Метельская, Г.В. Артамонова, О.А. Белова, А.Ю. Ефанов, Ю.В. Жернакова, А.О. Конради, Н.В. Кулакова, О.П. Ротарь, Г.В. Толпаров, И.А. Трубачева, А.А. Шабунова, С.А. Бойцов от имени участников исследования ЭССЕ-РФ129

Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации хронической сердечной недостаточности

Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, М.А. Ефремовцева138

Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2)

Н.М. Ахмеджанов, Д.В. Небиеридзе, А.С. Сафарян, В.А. Выгодин, А.Ю. Шураев, О.Н. Ткачева, А.С. Лишута147

Особенности ремоделирования левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST

Н.Э. Закирова, З.А. Казиева, А.Н. Закирова154

Результаты применения в реальной клинической практике нового отечественного тромболитического препарата

Е.С. Мазур, Р.М. Рабинович, В.В. Мазур, Н.С. Кузнецова, Е.А. Кудряшова, С.В. Веселов160

Взаимосвязь биомаркеров воспаления с наличием традиционных факторов риска у пациентов, переносящих острый коронарный синдром

И.С. Скопец, Н.Н. Везикова, И.М. Марусенко, О.Ю. Барышева, А.В. Малафеев, А.Н. Малыгин166

Сравнительная фармакокинетика и влияние на гемодинамику оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола у здоровых добровольцев

Е.И. Бамбышева, К.В. Исаева, М.М. Махинова, Д.Т. Гуранда, В.Г. Белолипецкая171

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Резистентная артериальная гипертензия: осведомленность врачей и эффективность комбинированной терапии

Р.Р. Кушхова, А.Г. Автандилов, А.А. Пухаева176

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Систематический обзор и мета-анализ: подводные камни методов

Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко180

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Correlation of different structural and functional characteristics of arterial wall with traditional cardiovascular risk factors in healthy people of different age. Part 1

I.D. Strazhesko, O.N. Tkacheva, D.U. Akasheva, E.V. Dudinskaya, M.V. Agaltsov, A.S. Kruglikova, N.V. Brailova, V.S. Pykhtina, E.V. Plokhova, N.V. Sharashkina, O.Yu. Isaykina, V.A. Vygodin, S.A. Boytsov118

The association of depression with C-reactive protein

S.E. Evstifeeva, S.A. Shalnova, A.D. Deev, V.A. Metelskaya, G.V. Artamonova, O.A. Belova, J.V. Zhernakova, A.Yu. Efanov, A.O. Konradi, N.V. Kulakova, O.P. Rotar, G.V. Tolparov, I.A. Trubacheva, A.A. Shabunova, S.A. Boytsov on behalf of the participants of the ESSE-RF study129

Cardiorenal interaction in decompensated chronic heart failure

Zh.D. Kobalava, S.V. Villevalde, M.A. Efremovtseva138

Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study)

N.M. Akhmedzhanov, D.V. Nebieridze, A.S. Safaryan, V.A. Vygodin, A.Yu. Shuraev, O.N. Tkacheva, A.S. Lishuta147

Left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction with and without ST segment elevation

N.E. Zakirova, Z.A. Kazieva, A.N. Zakirova154

The results of use of new native thrombolytic in clinical practice

E.S. Mazur, R.M. Rabinovich, V.V. Mazur, N.S. Kuznetsova, E.A. Kudryashova, S.V. Veselov160

Correlation of inflammation biomarkers with the traditional risk factors in patients with acute coronary syndrome

I.S. Skopec, N.N. Vezikova, I.M. Marusenko, O.Yu. Barysheva, A.V. Malafeev, A.N. Malygin166

Comparative pharmacokinetics and effect on the hemodynamics of original and generic nebivolol in healthy volunteers

E.I. Bambysheva, K.V. Isaeva, M.M. Makhinova, D.T. Guranda, V.G. Belolipetskaya171

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

Resistant hypertension: the awareness of doctors and the effectiveness of the combination therapy

R.R. Kushkhova, A.G. Avtandilov, A.A. Pukhaeva176

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Systematic review and meta-analysis: pitfalls of methods

Yu.V. Lukina, S.Yu. Martsevich, N.P. Kutishenko180

НОВОЕ
ПОКАЗАНИЕ
лечение и профилактика
рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Профилактика инсульта/системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

ЭФФЕКТИВНОСТЬ –
снижение риска
инсульта/
системных
тромбоэмболий
по сравнению
с варфарином²

БЕЗОПАСНОСТЬ –
меньше
риск
больших
кровотечений
по сравнению
с варфарином²

ЭЛИКВИС® ОБЪЕДИНЯЕТ ОБА ПРЕИМУЩЕСТВА

ЭЛИКВИС® – достоверно снижает риск инсульта / системных тромбоэмболий в сочетании с меньшим риском развития больших кровотечений*

ЭЛИКВИС® – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности*

Торговое название: Эликвис®. **МНН:** аликсабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; клинически значимое кровотечение; при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений; тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе; возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют); беременность (данные о применении препарата отсутствуют); период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют); одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Наиболее часто встречаются следующие побочные действия: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), гематомы, тошнота. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг 2 раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, predisposing к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007 от 19.02.2013, ЛП-001475 от 03.02.2012. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®, ЛП-002007, ЛП-001475 от 21.04.2015. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Медицинских работников просят сообщать о любых нежелательных явлениях в службу фармаконадзора компании Пфайзер.

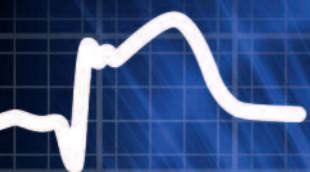
1. Эликвис® (аликсабан). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. МЗ РФ, 21.04.2015. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

* Статистически значимо по сравнению с варфарином.



ООО «Пфайзер». Россия 123317, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300

WRUEIQM015188



Фортелизин®



*Опережая время,
сохраняем жизнь*



Регистрационный номер: ЛП 001941 от 18.12.2012г.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ
- ЭФФЕКТИВНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС
- МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ



Супраген®

119270, Москва, Лужнецкая наб., 6, стр. 1, т/ф.: +7 (495) 287-9807, • www.fortelyzin.ru

ТОЧКА ЗРЕНИЯ**Резолюция промежуточного совещания
экспертного совета по результатам
исследования EMPA-REG OUTCOME**

М.В. Шестакова, С.А. Бойцов, О.М. Драпкина,
Т.Ю. Демидова, Х. Дрексель, М.Б. Анциферов,
Н.А. Петунина, И.А. Черникова, В.Ю. Калашников,
Т.П. Бардымова, В.К. Протасов, А.Ю. Бабенко,
Л.А. Руюткина, В.В. Климонтов, В.В. Салухов,
В.В. Фадеев, Ю.А. Карпов186

**Фибрилляция предсердий и ишемическая
болезнь сердца: как сочетать антиагрегантную
и антикоагулянтную терапию в зависимости
от клинической ситуации?**

Д.А. Напалков, А.А. Соколова, А.В. Родионов191

**Фибрилляция предсердий: современные
проблемы и перспективы медицинского
сопровождения, лечения и профилактики**

Ю.П. Скирденко, А.В. Шустов,
В.В. Жеребилов, Н.А. Николаев196

**Оценка высокочувствительных тестов
на тропонин в диагностике острого
коронарного синдрома**

Л.В. Кремнева, С.Н. Суплотов, С.В. Шалаев204

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ****Фармакотерапия артериальной гипертензии
у пожилых пациентов: фокус
на восьмидесятилетних**

Е.А. Ушкалова, О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина,
Н.А. Чухарева, А.Ю. Бевз210

**Эффективность и безопасность новых пероральных
антикоагулянтов у больных с фибрилляцией
предсердий в клинической практике**

С.В. Моисеев220

Плейотропные эффекты витамина D

О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель227

**Эндотелиальная дисфункция и роль нитратов
и бета-адреноблокаторов в ее коррекции
при ишемической болезни сердца**

А.Н. Бритов234

Подписка на журнал239

POINT OF VIEW**The interim experts' council resolution
on the EMPA-REG OUTCOME trial issues**

M.V. Shestakova, S.A. Boytsov, O.M. Drapkina,
T.Yu. Demidova, H. Drexel, M.B. Antsiferov,
N.A. Petunina, I.A. Chernikova, V.Yu. Kalashnikov,
T.P. Bardymova, V.K. Protasov, A.Yu. Babenko,
L.A. Ruyatkina, V.V. Klimontov, V.V. Salukhov,
V.V. Fadeev, Yu.A. Karpov186

**Atrial fibrillation and ischemic heart disease:
how to combine antiplatelet and anticoagulant
therapy, depending on the clinical situation?**

D.A. Napalkov, A.A. Sokolova, A.V. Rodionov191

**Atrial fibrillation: current problems and prospects
of medical care, treatment and prevention**

Ju.P. Skirdenko, A.V. Shustov,
V.V. Zherebilov, N.A. Nikolaev196

**Estimation of highly sensitive troponin tests
in the diagnosis of acute coronary syndrome**

L.V. Kremneva, S.N. Suplotov, S.V. Shalaev204

**CURRENT QUESTIONS
OF CLINICAL PHARMACOLOGY****Pharmacotherapy of arterial hypertension
in elderly patients: focus on octogenarians**

E.A. Ushkalova, O.N. Tkacheva, N.K. Runikhina,
N.A. Chukhareva, A.Yu. Bevez210

**The efficacy and safety of new oral anticoagulants
in patients with atrial fibrillation in clinical practice**

S.V. Moiseev220

Pleiotropic effects of vitamin D

O.M. Drapkina, R.N. Shepel'227

**Endothelial dysfunction and role nitrates
and beta-blockers in its correction in ischemic
heart disease**

A.N. Britov234

Subscription to the journal239

CORRELATIONS OF DIFFERENT STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF ARTERIAL WALL WITH TRADITIONAL CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN HEALTHY PEOPLE OF DIFFERENT AGE. PART 1

I.D. Strazhesko^{1*}, O.N. Tkacheva^{1,2}, D.U. Akasheva¹, E.V. Dudinskaya¹, M.V. Agaltsov¹, A.S. Kruglikova¹, N.V. Brailova¹, V.S. Pykhtina¹, E.V. Plokhova¹, N.V. Sharashkina¹, O.Yu. Isaykina¹, V.A. Vygodin¹, S.A. Boytsov¹

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

² Russian Gerontology Research Center, Russian National Research Medical University named after Y.I. Pirogov
Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

Arterial wall status is determined by several characteristics, the main of them are as follows: pulse wave velocity (PWV), carotid arteries intima-media thickness (IMT), the presence of atherosclerotic plaques, endothelium-dependent vasodilation (EDVD). When these parameters change, the risk for cardiovascular disease (CVD) grows. The nature of relationship between these indices in people without CVD clinical signs is understudied, especially in those of older age.

Aim. To estimate correlations between different parameters of arterial wall in patients of different age without CVD.

Material and methods. A total of 303 people aged 25-91 years without any manifestations of CVD or other chronic diseases and without regular medical treatment were examined. PWV estimation, carotid ultrasound with IMT measurement and atherosclerotic plaques amount calculation and EDVD estimation using reactive hyperemia test were performed.

Results. Patients without CVD clinical signs rather often reveal arterial wall lesions already in the younger age group (mean age 40.9±8.7): reduced EDVD – in 26% of the cases, the presence of atherosclerotic plaques – in 22%, increased PWV – in 15%, increased IMT – in 8%. The prevalence of arterial wall alterations in the older age group (mean age 61.19±8.5) increase many-fold. All arterial wall parameters correlate with age. The stronger correlation was revealed between IMT and the amount of atherosclerotic plaques: $r=0.46$ ($p<0.001$) in the younger group and $r=0.47$ ($p<0.001$) in the older one. We didn't find any relationship between PWV and EDVD in the younger group and between PWV and the amount of atherosclerotic plaques in the older one. Thickened carotid intima-media increases the risk of arterial stiffness by 2.3 times.

Conclusion. Estimation of the state of arterial wall in people of young age without CVD allows detecting individuals who require active CVD prevention. Increased stiffness of arterial wall and the development of subclinical atherosclerosis represent different phenotypes of alterations.

Key words: arterial wall, pulse wave velocity, intima-media thickness, atherosclerotic plaques, endothelium-dependent vasodilation.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):118-128

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-118-128>

Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 1

И.Д. Стражеско^{1*}, О.Н. Ткачева^{1,2}, Д.У. Акашева¹, Е.В. Дудинская¹, М.В. Агальцов¹, А.С. Кругликова¹, Н.В. Браилова¹, В.С. Пыхтина¹, Е.В. Плохова¹, Н.В. Шарашкина¹, О.Ю. Исайкина¹, В.А. Выгодин¹, С.А. Бойцов¹

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

² Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
129226, Москва, ул. 1-ая Леонова, 16

Состояние артериальной стенки определяется несколькими характеристиками, среди которых важнейшие: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), толщина комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМ), наличие атеросклеротических бляшек (АСБ), эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД). При их изменении возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Характер взаимосвязи этих показателей у людей без клинических проявлений ССЗ изучены недостаточно, особенно у людей старшего возраста.

Цель. Изучить особенности взаимосвязи между отдельными параметрами артериальной стенки у лиц разного возраста, не страдающих ССЗ.

Материал и методы. Обследовано 303 человека в возрасте от 25 до 91 года без признаков ССЗ и других хронических заболеваний, не получавших регулярную медикаментозную терапию. Проводилось измерение СРПВ, ультразвуковое исследование каротидных артерий для определения ТКИМ и количества АСБ. Определение ЭЗВД проводили с использованием пробы с реактивной гиперемией.

Результаты. У лиц без клинических проявлений ССЗ изменения артериальной стенки встречаются достаточно часто уже в младшей группе (средний возраст 40,9±8,7 лет): сниженная ЭЗВД – у 26%, наличие АСБ – у 22%, повышенная СРПВ – у 15%, повышенная ТКИМ – у 8%. В старшей группе (средний возраст 61,1±8,5 лет) распространенность изменений стенки артерий возрастаеткратно. Все параметры состояния артериальной стенки коррелируют с возрастом. Наиболее сильная взаимосвязь наблюдается между ТКИМ и количеством АСБ: $r=0,46$ ($p<0,001$) в младшей группе и $r=0,47$ ($p<0,001$) в старшей группе. Не прослеживается взаимосвязь между СРПВ и ЭЗВД в младшей группе, между СРПВ и АСБ в старшей. Увеличенная ТКИМ повышает вероятность наличия жестких артерий в 2,3 раза.

Заключение. Изучение состояния артериальной стенки уже в младшей группе лиц без ССЗ позволяет выявить группу людей, нуждающихся в проведении активной программы профилактики ССЗ. Повышение жесткости артериальной стенки и развитие субклинического атеросклероза представляют различные фенотипы изменений.

Ключевые слова: артериальная стенка, скорость распространения пульсовой волны, толщина комплекса интима-медиа, атеросклеротические бляшки, эндотелий-зависимая вазодилатация.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):118-128

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-118-128>

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

Author's information:

Irina D. Strazhesko – MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Investigation of Ageing and Age-associated Diseases Prevention, State Research Center for Preventive Medicine (SRC PM)
Olga N. Tkacheva – MD, PhD, Professor, Head of the same Department; Director of the Russian Gerontology Research Center, Russian National Research Medical University named after Y.I. Pirogov
Dariga U. Akasheva – MD, PhD, Leading Researcher of the of the Department of Investigation of Ageing and Age-associated Diseases Prevention, SRC PM
Ekaterina N. Dudinskaya – MD, PhD, Leading Researcher of the same Department
Michail V. Agaltsov – MD, PhD, Senior Researcher of the same Department
Anna S. Kruglikova – MD, Junior Researcher of the same Department
Natalya V. Brailova – MD, Junior Researcher of the same Department
Valentina S. Pykhtina – MD, Junior Researcher of the same Department
Ekaterina V. Plokhova – MD, PhD, Researcher of the same Department
Natalya V. Sharashkina – MD, PhD, Senior Researcher of the same Department
Olesya Yu. Isaykina – MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Primary Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, SRC PM
Vladimir A. Vygodin – Senior Researcher of the Laboratory of Biostatistics, SRC PM
Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Cardiology and Molecular Genetics, SRC PM, Director of the SRC PM

Сведения об авторах:

Стражеско Ирина Дмитриевна – к.м.н., в.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ГНИЦ ПМ
Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела, директор РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Акашева Дарига Уайдинична – к.м.н., в.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ГНИЦ ПМ
Дудинская Екатерина Наильевна – к.м.н., в.н.с. того же отдела
Агальцов Михаил Викторович – к.м.н., с.н.с. того же отдела
Кругликова Анна Сергеевна – м.н.с. того же отдела
Браилова Наталья Васильевна – м.н.с. того же отдела
Пыхтина Валентина Сергеевна – м.н.с. того же отдела
Плохова Екатерина Владимировна – к.м.н., н.с. того же отдела
Шарашкина Наталья Викторовна – к.м.н., с.н.с. того же отдела
Исайкина Олеся Юрьевна – к.м.н., с.н.с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ГНИЦ ПМ
Выгодин Владимир Анатольевич – с.н.с. лаборатории биостатистики ГНИЦ ПМ
Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела кардиологии и молекулярной генетики, директор ГНИЦ ПМ

Cardiovascular diseases (CVD) remain the leading cause of death throughout the world [1], that is why their primary prevention is of great importance. Prevention efficacy depends on accurate revealing of patients with risk for cardiovascular events. Scientific background for CVD risk factors understanding has significantly enhanced in recent years. In accordance with prospective studies data (including Framingham Heart Study) key CVD risk factors were outlined and population strategies for ischemic heart disease prevention were developed [2]. However, there are some limitations on the use of these approaches, that explain no more than 50%-decrease in mortality rates from 1980 to 1990 years [3].

The study of subclinical arterial wall lesions can provide important information for accurate estimation of cardiovascular risk. Alterations in structural and functional parameters of arterial wall are known to have significant prognostic value concerning the development of cardiovascular events. Such alterations include the following: increased stiffness of large arteries of elastic type, for which assessment pulse wave velocity (PWV) is considered to be the gold standard [4], increased intima-media thickness (IMT) [5], the development of atherosclerotic plaques and reduced endothelium-dependent vasodilation (EDVD) [6]. At that, these parameters have not yet been included in classic models for cardiovascular risk assessment. Unfortunately, correlations between certain characteristics

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти во всем мире [1], что и определяет особую важность их первичной профилактики. Эффективность профилактики связана с точным выявлением лиц с риском сердечно-сосудистых событий. Научный базис для определения факторов риска ССЗ существенно обогатился за последние годы. На основании данных проспективных исследований, таких как Фремингемское, были выделены ключевые факторы риска ССЗ, послужившие для разработки популяционных стратегий предупреждения ишемической болезни сердца [2]. Однако использование этих подходов имеет ряд ограничений, и объясняет не более 50% снижения смертности с 1980 по 1990 гг. [3].

Важную информацию для точной оценки кардиоваскулярного риска может дать изучение субклинических изменений артериальной стенки. Известно, что изменения структурных и функциональных параметров стенки артерии имеют важное прогностическое значения в отношении развития сердечно-сосудистых событий. Это относится к жесткости крупных артерий эластического типа, «золотым стандартом» оценки которой считается определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [4], толщине комплекса интима-медиа (ТКИМ) [5], появлению атеросклеротических бляшек (АСБ) и нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) [6]. При этом до сих пор эти параметры не включены в широко известные модели оценки кардиоваскулярного риска. К сожалению, до настоящего времени недостаточно изучена взаимосвязь между отдельными характеристиками артериальной стенки, особенно

of arterial wall have been understudied until the present, especially in healthy people without CVD signs. Particularities of these correlations in older people have not been properly studied as well. Understanding of core of the processes underlying CVD onset can provide new opportunities for more effective preventive measures.

The principal aim of this study was to evaluate particularities of correlations between parameters of arterial wall in CVD-free people of different age.

Material and methods

A total of 303 patients (104 men, 199 women, 25-91 years of age) of those who visited the SRC PM for preventive consulting from May of 2012 to March of 2014 were recruited in the study. Exclusion criteria were as follows: any chronic somatic disease including CVD due to atherosclerosis, stage 3 hypertension, oncology diseases, regular intake of antihypertensive, lipid- and glucose-lowering drugs, pregnancy, lactation period and refusal of participation in the study. All the patients had signed the informed consent for participation in the study. The study protocol was approved by the SRC PM local Ethical committee.

Body mass index (kg/m^2) was calculated in all the patients. Obesity was recorded at body mass index $\geq 30.0 \text{ kg}/\text{m}^2$, it was considered abdominal at waist circumference $\geq 80 \text{ cm}$ in women and $\geq 94 \text{ cm}$ in men.

Blood pressure (BP) level was measured by a calibrated device using the upper arm cuff (HEM-7200 M3, OmronHealthcare, Kyoto, Japan). BP was measured on right upper arm after 10-minute seated rest 3 times with 2-minute interval. The mean of three measurements was included in the analysis. Hypertension was diagnosed at BP $\geq 140/90 \text{ mm Hg}$.

Serum levels of total cholesterol, low density lipoproteins cholesterol, high density lipoproteins cholesterol and triglycerides were detected by fermentative photometric method using the «Human» (Germany) kits on the «KONELAB 20i» analyzer. Hypercholesterolemia was diagnosed at level of total cholesterol $> 5.0 \text{ mmol}/\text{l}$. High density lipoproteins cholesterol level $< 1.2 \text{ mmol}/\text{l}$ in women and $< 1.0 \text{ mmol}/\text{l}$ in men was considered reduced. Triglycerides level $> 1.7 \text{ mmol}/\text{l}$ was considered increased.

Fasting glucose level was assessed by the glucose oxidase test at the «SAPPHIRE-400» analyzer with the «DiaSys» diagnostic kits. Fasting hyperglycemia was diagnosed at serum glucose level ≥ 6.1 and $< 7.0 \text{ mmol}/\text{l}$.

Glycosylated hemoglobin level was detected by the immunoturbometric test using the «SAPPHIRE-400» analyzer.

у относительно здоровых людей без проявлений ССЗ. Практически не исследовались особенности этих взаимосвязей у лиц пожилого возраста. Понимание сути процессов, лежащих в основе развития ССЗ, может открыть новые возможности для более эффективных профилактических действий.

Основной целью представленной работы было изучение особенностей взаимосвязи между отдельными параметрами артериальной стенки у лиц разного возраста, не страдающих ССЗ.

Материал и методы

В исследование были включены 303 пациента (104 мужчины и 199 женщин) в возрасте от 25 до 91 года из числа обратившихся в ГНИЦ ПМ для профилактического консультирования с мая 2012 г. по март 2014 г. Критериями исключения были любые хронические соматические заболевания, в том числе ССЗ, связанные с атеросклерозом, артериальная гипертония 3 степени, онкологические заболевания, регулярный прием антигипертензивных, гиполипидемических и сахароснижающих препаратов, а также беременность, период лактации, отказ от участия в исследовании. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования было одобрен локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ.

В ходе одномоментного исследования были проведены антропометрические измерения с вычислением индекса массы тела (kg/m^2). Наличие ожирения констатировали при индексе массы тела $> 30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$, абдоминального ожирения – при окружности талии $\geq 80 \text{ см}$ у женщин и $\geq 94 \text{ см}$ у мужчин.

Уровень артериального давления (АД) измерялся на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, OmronHealthcare, Kyoto, Japan). Измерение АД проводилось на правой руке после 10-минутного отдыха в положении сидя 3 раза с интервалом 2 мин. В анализ включали среднее из 3 измерений. Артериальную гипертонию диагностировали при АД $\geq 140/90 \text{ мм рт.ст.}$

Содержание в сыворотке общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов определяли ферментативным фотометрическим методом с помощью наборов фирмы «Human» (Германия) на анализаторе «KONELAB 20i». О наличии гиперхолестеринемии свидетельствовал уровень общего холестерина $> 5,0 \text{ ммоль}/\text{л}$. Сниженным считался уровень холестерина липопротеидов высокой плотности $< 1,2 \text{ ммоль}/\text{л}$ у женщин, $< 1,0 \text{ ммоль}/\text{л}$ у мужчин. Повышенным считался уровень триглицеридов $> 1,7 \text{ ммоль}/\text{л}$.

Уровень глюкозы натощак определялся глюкозооксидазным методом на анализаторе «SAPPHIRE-400» с использованием диагностических наборов «DiaSys». Гипергликемия натощак диагностировалась при уровне глюкозы плазмы $\geq 6,1$ и $< 7,0 \text{ ммоль}/\text{л}$.

Type 2 diabetes mellitus was diagnosed at fasting glucose level ≥ 7.0 mmol/l, ≥ 11.1 mmol/l 2 hours after intake of 75 g of glucose or at glycosylated hemoglobin level $\geq 6.5\%$.

Patients who had smoked more than 100 cigarettes during their life and at the time of the trial were smoking every day or occasionally were regarded as smokers.

CVD in the first-line relatives younger than 65 years in women and 55 years in men were regarded as family history of CVD.

Age above 45 years for men and above 55 years for women was considered the CVD risk factor [7].

Measurement of arterial wall stiffness was conducted by the SphygmoCor device (AtCorMedical, Australia). Highly-accurate applanation tonometer consistently registered pulse waves at proximal (carotid) and, with short time interval, at distal (femoral) arteries, at that ECG was simultaneously registered. PWV was calculated by measuring the pulse transit time between the selected points of registration. To estimate this time, the interval between R-wave of ECG-record and pulsation appearance was measured. PWV was considered increased at values >10 m/s [8].

Ultrasound examination of carotid arteries was conducted by the linear transducer with ultra-high resolution 17-5 MHz (PHILIPS iU22, the Netherlands) in the B-mode. Examinations were performed by the single operator. Atherosclerotic plaque was detected at local thickening of artery wall by more than 50% as compared with near-by sections of vessel wall or at local thickening of intima-media by more than 1.3 mm, extruding into the artery lumen [9]. All measurements were conducted in diastole which corresponded to the R-wave at a simultaneous ECG-record. The presence of atherosclerotic plaques was estimated at 6 sites of the carotid arterial system: along both common carotid arteries, in both bifurcations and both internal carotid arteries. A total number of all plaques was regarded as amount of plaques. Measurement of averaged IMT was conducted in automatic mode on both sides in longitudinal section in the distal third of common carotid artery 1 cm below the bifurcation. IMT of posterior wall was measured as the distance between the vessel lumen and adventitia. The highest value of right and left sides was taken into account. Wall was considered thickened at IMT >0.9 mm [10].

EDVD assessment was carried out by the following method. Acquisition of right brachial artery image, measurements of its diameter and blood flow velocity were performed by the PHILIPS iU22 system (the Netherlands). Test was performed in the

Уровень гликированного гемоглобина определялся имунотурбодиметрическим методом с использованием анализатора SAPHIRE-400.

Сахарный диабет 2 типа диагностировался при уровне гликемии $\geq 7,0$ ммоль/л натощак, $\geq 11,1$ ммоль/л – через 2 часа после приема 75 г глюкозы или уровне гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$.

К курящим относили тех, кто выкурил за свою жизнь более 100 сигарет, и курит на момент исследования каждый день или иногда.

Отягощенной наследственностью считались случаи ССЗ у родственников первой линии в возрасте моложе 65 лет у женщин, моложе 55 лет – у мужчин.

Возрастом, являющимся фактором риска ССЗ, считался возраст старше 45 лет для мужчин и старше 55 лет для женщин [7].

Измерение жесткости артериальной стенки было проведено с помощью прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). Пульсовые волны регистрировались последовательно высокоточным аппланационным тонометром, который накладывался на проксимальную (сонную) и, с коротким промежутком, на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрировалась ЭКГ. СРПВ вычислялась с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. Для этого определялось время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации. Повышенной СРПВ считалось значение >10 м/с [8].

Ультразвуковое исследование каротидных артерий проводили в В-режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения 17-5 МГц (PHILIPS iU22, Нидерланды). Исследования были проведены одним оператором. Атеросклеротическую бляшку определяли как фокальное утолщение стенки сосуда более чем на 50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа более чем на 1,3 мм, выступающее в просвет сосуда [9]. Все измерения проводили в диастолу, что соответствовало R-зубцу на регистрируемой во время исследования электрокардиограмме. Наличие АСБ оценивали на 6 участках каротидного бассейна: на протяжении обеих общих сонных артерий, обеих бифуркаций и обеих внутренних сонных артерий. Суммарное количество всех бляшек определяли как количество бляшек. Измерение усредненной ТКИМ в автоматическом режиме проводили с обеих сторон в продольном сечении в дистальной трети общей сонной артерии на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации. Измеряли ТКИМ задней стенки как расстояние между просветом сосуда и адвентицией. Учитывали большее из значений справа и слева. Утолщенной стенка считалась при значении ТКИМ $>0,9$ мм [10].

Определение ЭЗВД проводили следующим образом. Для получения изображения правой плечевой артерии, измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему PHILIPS iU22, Нидерланды. Исследование проводи-

triplex mode. Initially brachial artery diameter and blood flow velocity were measured using spectral analysis. Then, for the increased blood flow acquisition, a sphygmomanometer cuff was applied at the upper arm and inflated until complete blood flow cessation (20-30 mm Hg above systolic BP) for 5 minutes. The color flow mapping mode was used to ensure that blood flow had ceased. On the 60th second after the cuff deflation brachial artery diameter and blood flow velocity were measured. Dilation of brachial artery by 10% and more of its initial diameter in settings of reactive hyperemia was considered normal [11].

Statistical analysis

The results were treated using the SAS 9.1 software package (SAS Institute, Cary, NC, USA). Mean value (M) and standard deviation (SD) were used for the description of normally distributed quantitative indices; in case of non-normal distribution mean value (M) and error of mean (m) were used. Hypothesis of normal distribution of the studied index was checked using Shapiro-Wilk's test. For statistical description of correlation between different parameters Spearman's rank correlation coefficient was calculated. The paired Student's t-test was used for estimation of significance of distinctions between normally distributed variables. In case of non-normal distribution Mann-Whitney test was used. To analyze two-way contingency tables two-tailed Fisher's exact test was used.

Causal relationships between parameters of vascular wall were evaluated by the logistic regression method. Overall equation only presents indices that have demonstrated statistically significant correlation. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

As age is the most important factor determining the risk for onset, course of a cardiovascular disease and its prognosis, we have supposed that the severity of arterial wall lesions and specifics of their relationship differ in younger and older ages. That is why groups of younger and older individuals were assessed separately. The younger group included men of 45 years of age and under and women of 55 years of age and under; patients above this age were enrolled in the older group.

Clinical characteristics of the patients are listed in the Table 1.

Comparative characteristics of arterial wall parameters are summarized in the Table 2.

Patients of the older group revealed higher values of PWV, IMT, more atherosclerotic plaques, less EDVD; values of these indices associated with car-

ли в триплексном режиме. В исходном состоянии измеряли диаметр плечевой артерии и максимальную скорость кровотока в ней с помощью спектрального анализа. Затем для получения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до полного прекращения кровотока (на 20-30 мм рт. ст. выше, чем систолическое АД) на 5 мин. Отсутствие кровотока контролировали с помощью цветного доплеровского картирования потока. После спуска манжеты на 60-й сек измеряли диаметр плечевой артерии и скорость кровотока в ней. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного ее диаметра [11].

Методы статистического анализа

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Для описания количественных показателей в случае их нормального распределения использовано среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), в случае ненормального распределения – среднее значение (M) и ошибка среднего (m). Гипотеза о нормальном распределении изучаемого показателя проверялась с использованием критерия Шапиро-Вилка. Для статистического описания связи между различными параметрами вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При сравнении групп для оценки достоверности различий между переменными при нормальном распределении выборки использован парный критерий Стьюдента. При ненормальном распределении переменных для изучения различий между выборками использовался критерий Манна-Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 применялся точный двусторонний критерий Фишера.

Для оценки причинно-следственных связей между отдельными параметрами сосудистой стенки использовался метод логистической регрессии. В итоговом уравнении представлены лишь показатели, которые продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь. Уровнем статистической значимости было принято считать $p < 0,05$.

Результаты

Поскольку возраст является важнейшим фактором, определяющим риск развития, течение и прогноз ССЗ, мы предположили, что степень выраженности изменений стенки артерий и характер их взаимосвязи отличаются в младшем и старшем возрасте. Это послужило основанием для раздельного анализа группы младших и группы старших. В младшую группу были включены мужчины до 45 лет, женщины до 55 лет включительно, пациенты старше этого возраста составили старшую группу.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Сравнительная характеристика параметров артериальной стенки представлена в табл. 2.

Table 1. Characteristics of the patients at recruiting in the study

Таблица 1. Характеристика пациентов при включении в исследование

Parameter Параметр	General group Общая группа (n=303)	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)	p
Age, years / Возраст, лет	51.5±13.3	40.9±8.7	61.1±8.5	<0.001
Men / Мужчины, %	34%	26.4	41.5	<0.001
Smoking / Курение, %	19.1	20.8	17.6	0.478
Hypertension / Артериальная гипертония, %	25.4	17.4	32.0	0.003
Hypercholesterolemia / Гиперхолестеринемия, %	66.3	61.1	71.1	0.068
Fasting hyperglycemia / Гипергликемия натощак, %	22.4	10.4	33.3	<0.001
Type 2 diabetes mellitus / Сахарный диабет 2 типа, %	16.5	5.6	26.4	<0.001
Obesity / Ожирение, %	24.4	23.6	25.2	0.754
Family history / Отягощенная наследственность, %	21.0	24.3	18.0	0.182

Data are presented as M±SD unless indicated otherwise
p – coefficient of distinctions significance between the younger and older groups
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное
p – коэффициент значимости различий между младшей и старшей группами

Table 2. Characteristics of vascular wall parameters (n=303)

Таблица 2. Характеристика параметров сосудистой стенки (n=303)

Parameter Параметр	General group Общая группа (n=303)	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)	p
PWV, m/s / СРПВ, м/с	8.8 ± 2.1	7.9 ± 1.7	9.6 ± 2.1	<0.001
PWV>10 m/s, n (%) / СРПВ>10 м/с, n (%)	88 (31.2)	20 (14.9)	68 (46)	<0.001
IMT, mm / ТКИМ, мм	0.75 ± 0.19	0.64 ± 0.15	0.86 ± 0.17	<0.001
IMT>0.9 mm, n (%) / ТКИМ>0.9 мм, n (%)	67 (23.5)	11 (8.1)	56 (37.3)	<0.001
Atherosclerotic plaques / АСБ, n (M±m)	1.09 ± 0.09	0.35 ± 0.07	1.77 ± 0.13	<0.001
Atherosclerotic plaques presence / Наличие АСБ, n (%)	138 (48.3)	30 (22,1)	108 (72)	<0.001
EDVD / ЭЗВД, %	10.8 ± 3.5	11.6 ± 3.4	10.0 ± 3.4	<0.001
EDVD<10% / ЭЗВД<10%, n (%)	105 (37.5)	35 (26.1)	70 (48.0)	<0.001

PWV – pulse wave velocity, IMT – intima-media thickness, EDVD – endothelium-dependent vasodilation
p – coefficient of distinctions significance between the younger and older groups. Data are presented as M±SD unless indicated otherwise
АСБ – атеросклеротические бляшки; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа каротидных артерий;
ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация
p – коэффициент значимости различий между младшей и старшей группами. Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное

diovascular risk were presented more often. The results of univariable linear regression analysis have confirmed correlation of the studied parameters with age (Fig. 1).

It is important to note that lesions of arterial wall in the absence of CVD clinical signs were already rather often revealed in the younger age group. At that, endothelial dysfunction was the most prevalent lesion and intima-media thickening – the least prevalent one. Intima-media thickening was also the least often alteration in the older group, while atherosclerotic plaques presence - the most prevalent one.

Spearman correlation analysis was conducted to estimate interrelations of arterial wall characteristics (Table 3).

В старшей возрастной группе оказался выше показатель СРПВ, ТКИМ, больше АСБ, ниже ЭЗВД, чаще встречаются значения этих показателей, связанные с риском развития ССЗ. Подтверждают связь изучаемых параметров с возрастом и результаты однофакторного линейного регрессионного анализа, представленные на рис. 1.

Важным представляется тот факт, что изменения артериальной стенки у людей без клинических проявлений ССЗ встречаются достаточно часто уже в младшей возрастной группе. При этом наиболее распространенным изменением была эндотелиальная дисфункция, наименее распространенным – увеличение ТКИМ. Увеличение ТКИМ реже других встречается и в старшей группе, где на первое место по распространенности выходит наличие АСБ.

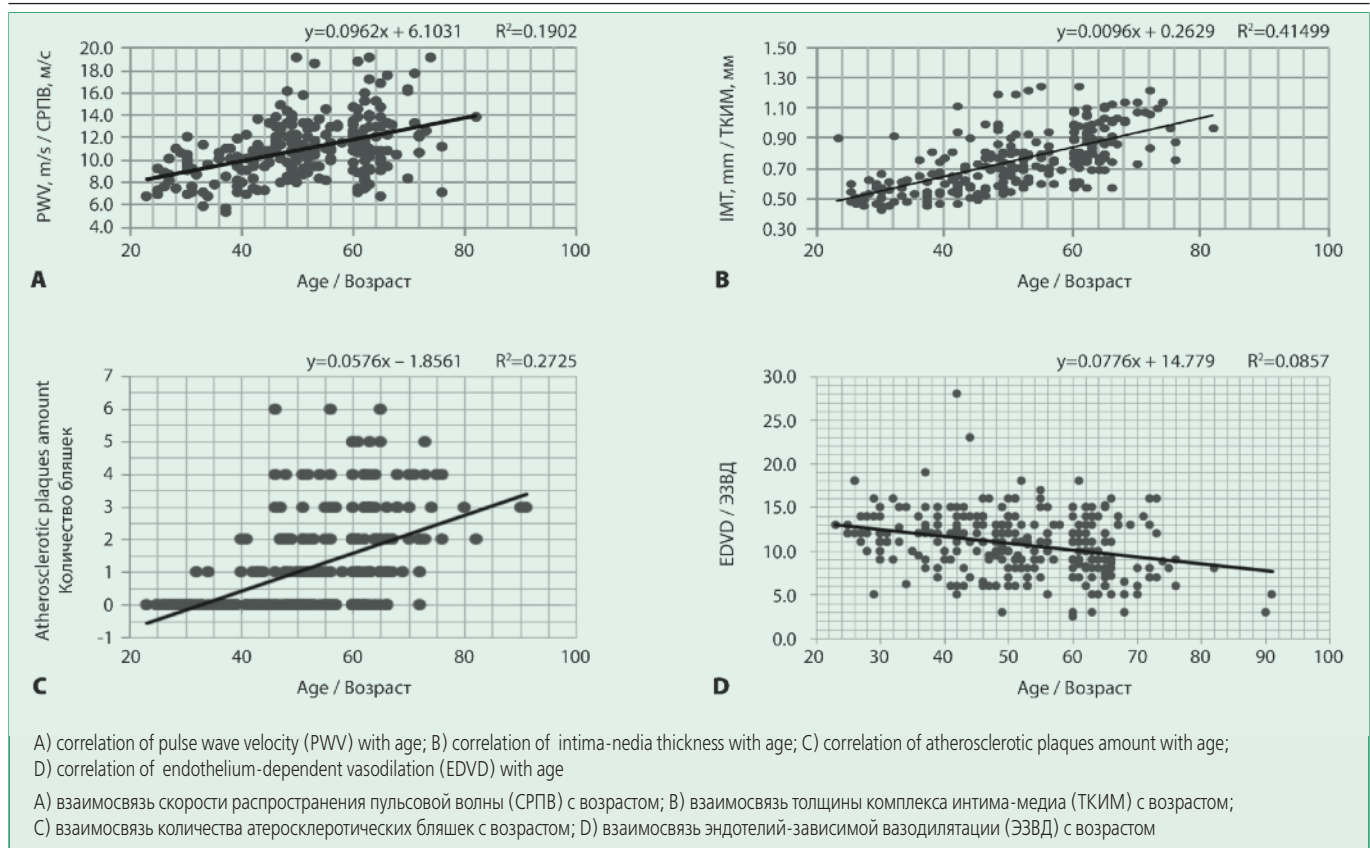


Figure 1. Correlation of arterial wall parameters with age. Univariable linear regression analysis results
Рисунок 1. Взаимосвязь параметров артериальной стенки с возрастом. Результаты однофакторного линейного регрессионного анализа

As Table 3 presents, IMT and the number of atherosclerotic plaques demonstrated the most significant correlation, this is in line with the concept of these indices as markers of atherosclerotic disease. PWV correlated with IMT in both groups, at that, the younger group revealed more significant correlation. Correlations of PWV with other characteristics of atherosclerotic process were less significant: so, it was not related to EDVD in the younger group and with the number of atherosclerotic plaques – in the older one.

Logistic regression analysis (Table 4) demonstrated intima-media thickening and old age to increase the likelihood of rigid arteries presence, at that, endothelial dysfunction and atherosclerotic plaques did not influence this likelihood.

We estimated the prevalence of isolated increased arterial stiffness (PWV>10 m/s), isolated atherosclerotic plaques presence and combination of these indices in 269 persons, in whom all parameters of arterial wall have been measured. 112 of them had no variations from the norm. Among other 157 patients isolated PWV increase was detected in 30 (19.1%), isolated atherosclerotic plaques presence – in 72 patients (45.9%) and combination of these indices – in 55 (35%) subjects. Among patients with revealed alterations the combination of them significantly more

Для оценки связи параметров состояния артериальной стенки между собой был проведен корреляционный анализ Спирмена (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что наиболее сильную взаимосвязь в обеих возрастных группах демонстрирует ТКИМ и количество АСБ, что согласуется с представлением об этих показателях как о маркерах атеросклеротического процесса. СРПВ связана с ТКИМ в обеих возрастных группах, причем в младшей группе эта связь сильнее. С другими характеристиками атеросклеротического процесса СРПВ связана меньше. Так, в младшей группе не прослеживается связь СРПВ с ЭЗВД, в старшей – с количеством АСБ.

При проведении логистического регрессионного анализа (табл. 4) выявлено, что лишь увеличенная ТКИМ и принадлежность к старшей возрастной группе, а не наличие АСБ и эндотелиальной дисфункции повышают вероятность наличия жестких артерий.

Мы проанализировали распространенность изолированного повышения артериальной жесткости (СРПВ>10м/с), изолированного наличия АСБ и их сочетания у 269 человек, которым были выполнены измерения всех параметров сосудистой стенки. У 112 из них отклонений от нормы не было. Из оставшихся 157 человек изолированное повышение СРПВ отмечалось у 30 (19,1%), изолированное наличие АСБ – у 72 человек (45,9%), а их сочетание – у 55 человек (35%). Среди тех, у кого были выявлены изменения, их сочетанный

Table 3. Correlations between arterial wall parameters in both age groups. Spearman's correlation coefficient values

Таблица 3. Взаимосвязь параметров состояния артериальной стенки в двух возрастных группах. Значение коэффициента корреляции Спирмена

Parameter Параметр	PWV / СРПВ		IMT / ТКИМ	
	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)
PWV / СРПВ	r=1.0 (p=0.000)	r=1.0 (p=0.000)	r=0.39 (p<0.001)	r=0.20 (p=0.018)
IMT / ТКИМ	r=0.39 (p<0.001)	r=0.20 (p=0.018)	r=1.0 (p=0.000)	r=1.0 (p=0.000)
Atherosclerotic plaques / АСБ	r=0.26 (p=0.003)	r=0.09 (p=0.277)	r=0.46 (p<0.001)	r=0.47 (p<0.001)
EDVD / ЭЗВД	r=-0.14 (p=0.121)	r=-0.18 (p=0.033)	r=-0.30 (p<0.001)	r=-0.34 (p<0.001)
	Atherosclerotic plaques / АСБ		EDVD / ЭЗВД	
	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)
PWV / СРПВ	r=0.26 (p=0.003)	r=0.09 (p=0.277)	r=-0.14 (p=0.121)	r=-0.18 (p=0.033)
IMT / ТКИМ	r=0.46 (p<0.001)	r=0.47 (p<0.001)	r=-0.30 (p<0.001)	r=-0.34 (p<0.001)
Atherosclerotic plaques / АСБ	r=1.0 (p=0.000)	r=1.0 (p=0.000)	r=-0.28 (p=0.001)	r=-0.33 (p<0.001)
EDVD / ЭЗВД	r=-0.28 (p=0.001)	r=-0.33 (p<0.001)	r=1.0 (p=0.000)	r=1.0 (p=0.000)
PWV – pulse wave velocity, IMT – intima-media thickness, EDVD – endothelium-dependent vasodilation				
АСБ – атеросклеротические бляшки; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа каротидных артерий;				
ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация				

Table 4. Relationship of increased arterial stiffness and other characteristics of arterial wall. Logistic regression analysis results

Таблица 4. Взаимосвязь повышенной жесткости артерий и других характеристик артериальной стенки. Результаты логистического регрессионного анализа

Predictor Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 of Wald's statistic χ^2 статистики Вальда	p	OR ОШ	95%CI 95% ДИ
Model 1. Independent variables: older age, IMT>0.9mm, atherosclerotic plaques presence, EDVD<10% Модель 1. Объясняющие переменные: Старший возраст, ТКИМ>0.9 мм, наличие АСБ, ЭЗВД<10%					
Older age / Старший возраст	1.365±0.310	19.370	0.0001	3.92	2.13-7.19
IMT>0.9 mm / ТКИМ>0.9 мм	0.806±0.337	5.719	0.017	2.34	1.16-4.33
CI – confidence interval, OR – odds ratio, IMT – carotid arteries intima-media thickness, EDVD – endothelium-dependent vasodilation					
АСБ – атеросклеротические бляшки; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа каротидных артерий; ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация					

often was present in the older group [47 of 115 (40.9%) vs 8 of 42 (19%); p=0.008]. So, one can suppose an existence of different phenotypes of age-associated artery wall lesions: the first one is mainly represented by increased wall stiffness, the second one – by subclinical atherosclerosis development. In some cases signs of both phenotypes are presented. Development of the processes by one or another script is possibly determined by different genetic particularities and risk factors set.

Discussion

Our study has confirmed that arterial wall lesions rather often present in patients without CVD clinical signs, especially in an older age group. Our data are

характер значимо чаще встречался в старшей группе [у 47 из 115 (40,9%) против 8 из 42 (19%); p=0,008]. Таким образом, можно предположить наличие различных фенотипов возраст-ассоциированных изменений стенки артерий: первый из них представлен в основном повышением жесткости стенки, второй – развитием субклинического атеросклероза. В ряде случаев наблюдаются проявления обоих фенотипов. Можно предположить, что развитие процессов по одному или другому сценарию определяется различием генетических особенностей и набором факторов риска.

Обсуждение

В нашей работе мы подтвердили, что изменения артериальной стенки у лиц без клинических проявлений ССЗ встречаются достаточно часто, особенно – в старшей воз-

consistent with other authors' results [12], who had demonstrated that arteries subclinical lesions were present in 49% of women and 62% of men among participants of the Cardiovascular Heart Study (healthy older persons). These findings allowed the authors to suppose that the preventive strategy in older patients without CVD clinical signs must be aimed at prevention of the process progression and destabilization, while risk factors must be the main therapeutic target in patients of younger age.

Data concerning rather high prevalence of arterial wall alterations in the younger group (mean age 40.9 ± 8.7 years) of relatively healthy people appeared to be important. So, endothelial dysfunction was revealed in 26%, carotid artery wall thickening – in 8%, atherosclerotic plaques in carotid arteries – in 22%, increased aorta stiffness – in 15%. The Guimaraes/Vizela Study [13] which was carried out in the north part of Portugal in 2010 also testified that processes of arterial wall alteration already begin in young age. This study had demonstrated 12.5%-prevalence of early vascular ageing (increased PWV in age under 40 years). At that, the most dramatic were the indices in young under 30 years: 26.1% of them had PWV values above 97.5 percentile of mean values for this age group. In under 40 years these values exceeded 90 percentile of expected ones for this age group in 34% of cases. PWV value exceeded 10 m/s in 18.7% of above 40 years and in 14.1% in those of 40-50 years. It is important that these alarming results were received in the country pertained to countries with low risk for CVD development.

Estimating the character of correlations between different parameters of arterial wall we have revealed that certain morphofunctional parameters correlate with each other to varying degree. According to our study data IMT correlated with all other parameters in both age groups. Relationship of IMT with the number of atherosclerotic plaques and EDVD is quite natural. All these parameters reflect the development of the atherosclerotic process. Endothelial dysfunction is the earliest and mainly functional arterial wall lesion related to atherosclerosis [14]. EDVD reflects NO-dependent vasodilation after artificially induced hypoxia, thus it allows estimation of NO local bioaccessibility. This correlates with the severity of coronary atherosclerosis [15] and with cardiovascular prognosis [16]. EDVD < 10% was found more often than other alterations in our study: in every 4th participant in the younger group. As opposed to EDVD, IMT reflects more significant structural atherosclerotic lesions of arterial wall [14]. Increased carotid IMT correlated with CVD risk [17], severity of coronary atherosclerosis [18] and risk for negative cardiovascular

растной группе. Полученные данные согласуются с результатами других авторов [12], которые показали, что среди участников Cardiovascular Heart Study (здоровые пожилые люди) субклинические изменения артерий встречались у 49% женщин и у 62% мужчин. Эти находки позволили авторам предположить, что у пожилых людей без клинических проявлений ССЗ стратегия профилактических усилий должна быть направлена на предупреждение прогрессирования и дестабилизации процесса, а факторы риска, ведущие к развитию субклинических изменений, должны стать основной терапевтической мишенью у людей младшего возраста.

Важным представляются полученные нами данные о достаточно высокой распространенности изменений артериальной стенки в младшей группе (средний возраст $40,9 \pm 8,7$ лет) относительно здоровых людей: эндотелиальная дисфункция – у 26%, утолщенная стенка сонной артерии – у 8%, наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях – у 22%, повышенная жесткость аорты – у 15%. О том, что процессы изменения сосудистой стенки начинаются уже в молодом возрасте, свидетельствуют и результаты исследования Guimaraes/Vizela Study [13], которое в проводилось в северной части Португалии с 2010 г. Результаты этого исследования показали, что распространенность раннего сосудистого старения (повышение СРПВ в возрасте моложе 40 лет) составила 12,5%. При этом наиболее впечатляющими были показатели у совсем молодых людей до 30 лет – у 26,1% из них значение СРПВ превышало 97,5 процентиль средних значений для этой возрастной группы. У 34% людей моложе 40 лет значения превысили 90 процентиль ожидаемых значений для этого возраста. У 18,7% людей старше 40 лет и у 14,1% людей в возрасте от 40 до 50 лет значение СРПВ превысило 10 м/с. Важно, что эти настораживающие данные были получены в стране, относящейся к странам с низким риском развития ССЗ.

При изучении характера взаимосвязи различных параметров состояния артериальной стенки мы обнаружили, что отдельные морфо-функциональные характеристики взаимосвязаны между собой в разной степени. В нашем исследовании ТКИМ демонстрирует взаимосвязь со всеми другими параметрами в обеих возрастных группах. Взаимосвязь ТКИМ с количеством АСБ, ЭЗВД вполне закономерна. Все они отражают развитие атеросклеротического процесса. Эндотелиальная дисфункция является наиболее ранним и преимущественно функциональным нарушением артериальной стенки, связанным с атеросклерозом [14]. ЭЗВД отражает NO-зависимую вазодилатацию после искусственно вызванной гипоксемии, тем самым оценивает локальную биодоступность NO. Она связана с выраженностью коронарного атеросклероза [15] и прогнозом сердечно-сосудистых событий [16]. В нашем исследовании ЭЗВД < 10% встречалась чаще других изменений, у каждого четвертого участника в младшей возрастной группе. В отличие от ЭЗВД ТКИМ отражает более выраженные структурные атеросклеротические изменения артериальной стенки [14]. Уве-

events occurring [19]. PWV (a marker of arterial stiffness) correlated with parameters of atherosclerotic process to a less degree in our study. We failed to find statistically significant correlation between PWV and EDVD in the younger group and between PWV and number of atherosclerotic plaques in the older one. It should be noted that correlation between PWV and EDVD was only studied in a few works, and received results were rather contradictory. So, Kobayashi K. et al. [20] and Soltesz P. et al. [21] had demonstrated negative correlation between PWV and EDVD, while Nigam A. et al [22], Liang YL. et al. [23] and Koivisto T. et al. [24] had not found any relationship between these parameters. The question about correlation between PWV and IMT is also ambiguous. Van Popele NM et al. [25] and Kobayashi K et al. [20] had demonstrated correlation between PWV and IMT, while Zureik M et al. [27] had shown that PWV correlated with the number of atherosclerotic plaques but not with IMT. Koivisto T. et al. [24] had reported relationship between PWV and IMT in an older group of 46-76-year-old, but found no such relationship in a group of individuals under 45 years.

So, it must be admitted that the relationship between atherosclerosis and arterial sclerotic alterations has not been definitely determined up to the present. On the ground of our results one can suppose that arteriosclerosis (marker of which is PWV) and atherosclerosis have significant distinctions in their pathogenesis and can develop both isolatedly and mutually.

Conclusion

Patients without clinical signs of cardiovascular disease already in young age rather frequently reveal arterial wall alterations. Processes of arteriosclerosis (increased PWV) and atherosclerosis can develop both isolatedly and mutually. Among all patients with revealed atherosclerotic plaques and/or increased arterial stiffness the variant of combined development of these processes is found out more often in old age as compared with younger patients. Determination of main morphofunctional parameters of arterial wall enriches understanding of cardiovascular risk and creates opportunities for the development of more effective strategy of its reduction

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

личенная ТКМ сонных артерий связана с риском развития ССЗ [17], выраженностью коронарного атеросклероза [18] и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [19]. СРПВ (маркер артериальной жесткости) в нашем исследовании в меньшей степени связан с параметрами, характеризующими атеросклеротический процесс. Не выявлено статистически значимой взаимосвязи между СРПВ и ЭЗВД в младшей группе, и СРПВ и количеством АСБ в старшей группе. Следует отметить, что взаимосвязь СРПВ и ЭЗВД изучалась лишь в нескольких исследованиях, и результаты были получены противоречивые. Так Kobayashi K. с соавт. [20], Soltesz P. с соавт. [21] продемонстрировали отрицательную корреляционную взаимосвязь между СРПВ и ЭЗВД, в то время как Nigam A. с соавт. [22], Liang YL. с соавт. [23] и Koivisto T. с соавт. [24] не выявили взаимосвязи между этими параметрами. Вопрос о взаимосвязи СРПВ и ТКМ также имеет неоднозначное решение. Van Popele NM с соавт. [25] и Kobayashi K с соавт. [20] продемонстрировали взаимосвязь ТКМ и СРПВ, в то время как Zureik M с соавт. [26] показали, что СРПВ связана с АСБ, но не с ТКМ. Koivisto T. с соавт. [24] выявили взаимосвязь СРПВ и ТКМ в старшей группе лиц 46-76 лет, но не обнаружили ее в группе лиц моложе 45 лет.

Таким образом, следует признать, что до настоящего времени взаимоотношение между атеросклерозом и артериосклерозом определенно установлено не было. На основании полученных нами результатов можно предположить, что артериосклероз, маркером которого является СРПВ, и атеросклероз имеют существенные различия в своем патогенезе и могут развиваться как изолированно, так и совместно.

Заключение

У людей без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний изменения артериальной стенки встречаются достаточно часто уже в младшем возрасте. Процессы артериосклероза (повышение СРПВ) и атеросклероза могут протекать как изолированно, так и сочетанно. Среди всех пациентов с выявленными атеросклеротическими бляшками и/или повышенной жесткостью артерий вариант сочетанного развития наблюдается чаще в старшем возрасте по сравнению с младшим. Определение основных морфо-функциональных характеристик артериальной стенки расширяет представления о сердечно-сосудистом риске и создает предпосылки для создания более эффективной программы его снижения.

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

References / Литература

1. Fuster V., Kelly B.B., Vedanthan R. Global cardiovascular health: urgent need for an intersectoral approach. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(12):1208-10.
2. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11:101-7.
3. Hunink M.G., Goldman L., Tosteson A.N. et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990: the effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997;277:535-42.
4. 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(13):1318-27.
5. Tziomalos K., Athyros V.G., Karagiannis A. et al. The role of ankle brachial index and carotid intima-media thickness in vascular risk stratification. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25(4):394-8.
6. Van Bortel L.M., Jones H., Thijssen D. et al. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension* 2011; 57(3):363-9.
7. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III). *Circulation* 2002; 106: 3143.
8. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30(3):445-8.
9. Touboul PJ., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(1):75-80.
10. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts. *European Heart Journal* 2012; 33: 1635-701.
11. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2):257-65.
12. Kuller L., Borhani N., Furberg C. et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139(12):1164-79.
13. Cunha P.G., Cotter J., Oliveira P. et al. An epidemiological study determining blood pressure in a Portuguese cohort: the Guimarães/Vizela study. *J Hum Hypertens* 2015;29(3):190-7.
14. Ter Avest E., Stalenhoef A.F., de Graaf J. What is the role of non-invasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? *Clin Sci (London)* 2007;112:507-16.
15. Neunteufl T., Katzenschlager R., Hassan A. et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997;129:111-8.
16. Chan S.Y., Mancini G.B., Kuramoto L. et al. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1037-43.
17. Niiranen T., Jula A., Kantola I. et al. Home-measured blood pressure is more strongly associated with atherosclerosis than clinic blood pressure: the Finn-HOME Study. *J Hypertens* 2007; 25:1225-31.
18. Burke G.L., Evans G.W., Riley W.A. et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995;26:386-91.
19. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22.
20. Kobayashi K., Akishita M., Yu W. et al. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2004;173:13-8.
21. Soltesz P., Der H., Kerekes G. et al. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2009; 28:655-62.
22. Nigam A., Mitchell G.F., Lambert J. et al. Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2003;92:395-9.
23. Liang Y.L., Teede H., Kotsopoulos D. et al. Non-invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size. *Clin Sci (Lond)* 1998;95:669-79.
24. Koivisto T., Virtanen M., Hutri-Kahonen N. et al. Arterial pulse wave velocity in relation to carotid intima-media thickness, brachial flow-mediated dilation and carotid artery distensibility: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the Health 2000 Survey. *Atherosclerosis* 2012;220: 387-93.
25. van Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M.L. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32:454-60.
26. Zureik M., Temmar M., Adamopoulos C. et al. Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness. *J Hypertens* 2002;20:85-93.

Received / Поступила: 15.02.2016

Accepted / Принята в печать: 18.02.2016

АССОЦИАЦИЯ ДЕПРЕССИИ С С-РЕАКТИВНЫМ БЕЛКОМ (ДАННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ)

С.Е. Евстифеева^{1*}, С.А. Шальнова¹, А.Д. Деев¹, В.А. Метельская¹, Г.В. Артамонова²,
О.А. Белова³, А.Ю. Ефанов⁴, Ю.В. Жернакова⁵, А.О. Конради⁶, Н.В. Кулакова⁷,
О.П. Ротарь⁶, Г.В. Толпаров⁸, И.А. Трубачева⁹, А.А. Шабунцова¹⁰, С.А. Бойцов¹
от имени участников исследования ЭССЕ-РФ

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

² Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН
650002, Кемеровская обл., Кемерово, Сосновый бульвар, 6

³ Кардиологический диспансер. 153012, Иваново, Шереметевский проспект, 22

⁴ Тюменская государственная медицинская академия. 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

⁵ Российский кардиологический научно-производственный комплекс
121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15-а

⁶ Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

⁷ Тихоокеанский государственный медицинский университет
690002 Владивосток, пр. Острякова 2

⁸ Северо-Осетинская государственная медицинская академия
362019 Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

⁹ Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН
634012, Томск, Киевская ул., 111-а

¹⁰ Институт социально-экономического развития территорий РАН
160014, Вологда, ул. Горького, 56-а

Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы статьи: Москва: Ю.А. Баланова, Н.В. Гомыранова, А.Э. Имаева, А.В. Капустина, А.В. Концевая, О.А. Литинская, М.Н. Мамедов, Г.А. Муромцева, Р.Г. Оганов, Е.В. Ощепкова, Е.И. Суворова; Санкт-Петербург: Е.И. Баранова; Вологда: А.З. Касимов, К.Н. Калашников, О.Н. Калачикова, О.А. Кондакова, А.В. Попов, Н.А. Устинова; Иваново: С.В. Романчук, О.А. Назарова, О.А. Шутемова; Кемерово: Е.В. Индукаева, Т.А. Мулерова, С.А. Максимов, А.Е. Скрипченко, Н.В. Черкасс, М.В. Табакаев, Я.В. Данильченко; Томск: В.С. Кавешников, Р.С. Карпов, В.Н. Серебрякова; Тюмень: И.В. Медведева, М.А. Сторожок, С.В. Шалаев; Владивосток: В.А. Невзорова, Н.В. Шестакова, М.В. Мокшина, Л.В. Родионова.

Сведения об авторах:

Евстифеева Светлана Евгеньевна – к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Шальнова Светлана Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории медицинской биостатистики ГНИЦ ПМ

Метельская Виктория Алексеевна – д.б.н., профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Артамонова Галина Владимировна – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Белова Ольга Анатольевна – главный врач Ивановского областного кардиодиспансера

Ефанов Алексей Юрьевич – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ТюмГМА

Жернакова Юлия Валерьевна – д.м.н., с.н.с. Российского кардиологического научно-производственного комплекса

Конради Александра Олеговна – д.м.н., профессор, зам. директора по научно-исследовательской работе СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова, зав. научно-исследовательским отделом артериальных гипертензий того же центра

Кулакова Наталья Валентиновна – к.м.н., доцент кафедры терапии Тихоокеанского государственного медицинского университета

Ротарь Оксана Петровна – к.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Толпаров Георгий Валерьевич – аспирант кафедры внутренних болезней, СОГМА

Трубачева Ирина Анатольевна – д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей НИИ кардиологии СО РАН

Шабунцова Александра Анатольевна – д.экон.н., профессор, зам. директора Института социально-экономического развития территорий РАН

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, директор ГНИЦ ПМ, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики того же центра

Цель. Оценить ассоциации депрессии с высокочувствительным С-реактивным белком (вЧСРБ) с учетом основных факторов риска и неинфекционных заболеваний у россиян.

Материал и методы. В работе использованы данные многоцентрового исследования (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации; ЭССЕ-РФ) – представительной выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25–64 лет из 8 регионов, обследованных в 2012–2014 гг. Всего было включено 11884 человек, из них 35,9% составляли мужчины. Обследование включало опрос по стандартной анкете, содержащей данные о заболеваниях в анамнезе и т.д. Уровень депрессии оценивался с помощью валидизированной в России госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – ГШТД, 1983). Уровень вЧСРБ определялся у всех больных в ГНИЦ ПМ и РКНПК.

Результаты. В многомерной модели, после коррекции на пол, возраст, образование и факторы риска была выявлена сохраняющаяся ассоциация между повышенным уровнем депрессии (ГШТД-Д $\geq 8+$) и высоким уровнем вЧСРБ $\geq 3,0$ мг/л (отношение шансов [ОШ] 1,15; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,03–1,27; $p=0,009$). При дополнительном введении в модель заболеваний, отмечалось снижение взаимосвязи повышенного уровня депрессии с высоким уровнем вЧСРБ (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,00–1,24; $p=0,048$), а в полной модели (с поправкой на регионы) эта взаимосвязь снизилась до статистически незначимой (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,98–1,20; $p=0,134$).

Заключение. В настоящем исследовании было продемонстрировано снижение ассоциации депрессии с вЧСРБ при поправке на совокупные ФР, что свидетельствует о множественных факторах влияющих на данную связь.

Ключевые слова: исследование ЭССЕ-РФ, распространенность, ассоциации, уровень депрессии, высокочувствительный СРБ, факторы риска, заболевания.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):129–137

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-129-137>

The association of depression with C-reactive protein (the data of ESSE-RF epidemiological study)

S.E. Evstifeeva^{1*}, S.A. Shalnova¹, A.D. Deev¹, V.A. Metelskaya¹, G.V. Artamonova², O.A. Belova³, J.V. Zhernakova⁴, A.Yu. Efanov⁵, A.O. Konradi⁶, N.V. Kulakova⁷, O.P. Rotar⁸, G.V. Tolparov⁹, I.A. Trubacheva⁹, A.A. Shabunova¹⁰, S.A. Boytsov¹ on behalf of the participants of the ESSE-RF study

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

² Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases. Sosnovii bulvar 6, Kemerovo, 650002 Russia

³ Ivanovo Municipal Cardiology Hospital. Sheremetevsky prosp. 22, Ivanovo, 153012 Russia

⁴ Tyumen State Medical Academy. Odesskaya ul. 54, Tyumen, 625023 Russia

⁵ Russian Cardiology Research and Production Complex. 3rd Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

⁶ North-West Federal Almazov Medical Research Centre. Akkuratova ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

⁷ State Pacific Medical University. Ostryakova pr 2, Vladivostok, 690002 Russia

⁸ North Ossetia State Medical Academy. Pushkinskaya ul. 40, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania Republic, 362019 Russia

⁹ Research Institute for Cardiology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Kievskaya 111a, Tomsk, 634012 Russia

¹⁰ Institute of Socio-Economic Development of Territories, Russia Academy of Sciences. Gorkogo ul. 56a, Vologda, 160014 Russia

Aim. To study the association of depression with a high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) level, taking into account the main risk factors and noncommunicable diseases in Russia residents.

Material and methods. The data of ESSE-RF multicenter study (a representative sample of the unorganized male and female population aged 25–64 years from 8 regions surveyed in 2012–2014) were used in the work. A total 11884 people were involved into the study including 35.9% men. The examination included a survey on the standard questionnaire containing data on disease history, etc. The level of depression was assessed by the validated in Russian Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, 1983). hsCRP level was determined in all patients.

Results. The continuing association between elevated levels of depression (HADS-D $\geq 8+$) and high level of hsCRP ≥ 3.0 mg/l (odds ratio [OR] 1.15; 95% confidence interval [CI] 1.03–1.27; $p=0.009$) was found in the multivariate model, after adjustment for sex, age, education, and risk factors. Reducing of the relationship of elevated levels of depression with a high level of hsCRP (OR 1.11; 95% CI 1.00–1.24; $p=0.048$) was found with the additional introduction of diseases in the model. This relationship was reduced to not statistically significant level (OR 1.08; 95% CI 0.98–1.20; $p=0.134$) in the full model adjusted for regions.

Conclusion. The reduced association of depression with hsCRP adjusted for aggregate risk factors was found in the study. This suggests about multifactor affecting on this relationship.

Keywords: the ESSE-RF study, prevalence, associations, level of depression, high-sensitivity CRP, the risk factors, diseases.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):129–137

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-129-137>

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

Уровень психического здоровья человека определяется множеством социальных, психологических и биологических факторов. Помимо стресса хроническая боль, снижение социально-экономического статуса и ряд других факторов могут приводить к депрессивным расстройствам, которые распространены во всем мире. Так, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от них страдает 350 миллионов человек. Более 20% взрослых в возрасте 60 лет и старше имеют психические или неврологические расстройства, а 6,6% приходится на инвалидность от этих расстройств (количество лет жизни, скорректированных на инвалидность – DALYs) [1].

Очевидно, на развитие депрессии оказывают влияние многие факторы. Основываясь на данных ранее проведенных исследований, главный редактор Current Psychiatry Henry A. Nasrallah сделал заключение, что главное – избежать триггеров, пусковых механизмов воспаления. Он выделяет 10 факторов риска (ФР) развития воспалительных явлений в тканях мозга: аллергия,

нарушение проницаемости кишечника, ожирение, заболевания полости рта (кариес, гингивит, пародонтит), нерациональное питание, недостаток сна, малоподвижный образ жизни, курение, стресс и дефицит витамина Д. С его точки зрения, нивелирование ФР может предотвратить развитие депрессии или уменьшить тяжесть симптомов и добиться стойкой ремиссии [2–5].

Депрессивные расстройства в 1,5 раза чаще встречаются среди женщин, чем среди мужчин, распространенность их увеличивается с возрастом (в 1,2–1,4 раза на каждые 10 лет), и особенно высока у пациентов, имеющих инвалидность. Депрессия так же ассоциируется с увеличенным риском смертности, и, в частности, с сердечно-сосудистой патологией.

Современные антидепрессанты, нацеленные на моноамины, вызывают ремиссию только у 30% пациентов. Часть проблемы заключается в том, что патопсихология депрессии не объяснена, и лечение основано на эмпирических данных, а не на понятном механизме действия, который бы позволил осуществлять

эффективную профилактику и лечение. Одна из возможных причин недостаточного изучения биологических механизмов развития депрессии заключалась в том, что исследователи фокусировали свое внимание на нейронах, в то время как участие других клеток мозга рассматривалось недостаточно.

В эксперименте на грызунах, проведенном исследователями из Иерусалимского университета (Hebrew University) совместно с коллегами из Университета Колорадо (University of Colorado) было показано, что изменения в клетках центральной нервной системы, микроглии, могут лежать в основе депрессивных симптомов, развившихся на фоне воздействия хронического стресса [6].

Микроглия относится к специализированному классу глиальных клеток, и является представителем иммунной системы, обладающим фагоцитарными и разрушающими нервными клетками свойствами. Показано, что в культуре клетки микроглии выделяется большое количество перекиси водорода и NO, что может привести к гибели нейрона. Кроме того, она выделяет специфические протеазы и цитокины (например, интерлейкин-1, который может вызывать демиелинизацию аксонов), и наконец, микроглия может повреждать нейроны при выделении избытков глутамата, при действии которого на NMDA-рецепторы возникает явление эксайтотоксичности, т.е. запускается механизм некротической и апоптотической нейрональной смерти.

В настоящее время иммунная теория самая многообещающая. Однако достоверно сложно сказать, что первично – депрессия или воспаление. Иммунологическое повреждение при депрессии было описано более 2-х десятилетий назад, и современная теория подтверждает, что воспалительные явления играют роль при ее развитии. В различных исследованиях было показано, что пациенты с депрессией имеют в крови повышенный IL-1, -2, -6, фактор некроза опухоли (TNF) и высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ). Исследователи выявили, что высокий уровень TNF по сравнению с нормой может обуславливать низкую эффективность антидепрессанта эсциталопрама, а повышенные показатели воспаления (СРБ и повышенная способность лейкоцитов к выработке IL-1) предрасполагают к развитию депрессии в позднем возрасте у лиц без предшествующей депрессии в анамнезе. В проведенном WE Copeland et.al. проспективном исследовании большой выборки подростков и молодых взрослых добровольцев (n=1420) оценили эпизоды депрессии и уровень СРБ в динамике. Было выявлено, что повышенный уровень СРБ не предсказывал депрессию, но количество кумулятивных депрессивных эпизодов было связано с повышенным уровнем СРБ. Эти результаты позволяют предположить, что депрессия способствует возникновению воспаления, а не наоборот. Кроме того, у обследуемых, которые перенесли несколько эпизодов де-

прессии, были самые высокие уровни СРБ. Авторы заключают, что длительные эмоциональные переживания могут заложить основу для воспаления, которое в более позднем возрасте может привести к ССЗ и СД [7].

В январе 2015 г. были опубликованы результаты исследования, на основании которых Setiawan E. et al. делают заключение, что депрессия вызывает воспаление. Исследователями были получены первые неэкспериментальные доказательства того, что при депрессивных расстройствах в нарушении функционирования клеток головного мозга, помимо нейронов, важную роль играют глиальные клетки, а именно – микроглия. Однако, несмотря на сделанные Setiawan E. et al. выводы, на наш взгляд, однозначно заключить, что депрессивные расстройства являются триггером воспаления, нельзя. Возможно, что стресс и другие ФР приводят к депрессивным расстройствам, которые влияют на активацию микроглии, а изменение ее структуры в свою очередь повышает уровень депрессии, т.е., возможно, речь идет о континууме [8].

Полученные данные открывают новые возможности для исследования микроглиаestimлирующих препаратов как потенциальных быстродействующих антидепрессантов при некоторых формах депрессии и стресс-индуцированных состояниях [9].

Таким образом, изучение вклада различных факторов в развитие депрессии, и ее взаимосвязь с воспалением, в частности с вЧСРБ, остается весьма актуальной.

Цель исследования: оценить ассоциации депрессии с вЧСРБ с учетом основных факторов риска и неинфекционных заболеваний у россиян.

Материал и методы

Объектом многоцентрового исследования (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации – ЭССЕ-РФ) были представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте от 25-64 лет из 8 регионов РФ (Ивановская, Вологодская, Кемеровская, Тюменская области, города Владивосток, Томск и Санкт-Петербург, республика Северная Осетия-Алания (СОА)). Исследование было одобрено НЭК ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России и ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и центров-соисполнителей. Все обследованные лица подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование в целом составил около 80%.

В представленную выборку было включено 11884 человек (35,9% мужчины), которым был определен уровень депрессии с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) и уровень вЧСРБ.

Опрос проводился по стандартной анкете, разра-

ботанной на основе адаптированных международных методик. Вопросник построен по модульному типу и содержит информацию о социально-демографических характеристиках, поведенческих привычках, анамнестических данных, экономических условиях жизни и т.д. Подробный протокол исследования ЭССЕ-РФ был опубликован в журнале «Профилактическая медицина» (2013) [10].

Для оценки уровня депрессии использовали валидизированную в России госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS, 1983) [11].

Уровень депрессии оценивался по полученной сумме баллов на основании ответов на вопросы: 0–7 баллов – «норма», отсутствие достоверных симптомов депрессии; 8–10 – субклинический уровень депрессии; 11 и выше – клинический уровень депрессии; 8+ – повышенный уровень депрессии (суммарный показатель субклинический и клинический уровень депрессии).

По уровню депрессии исследованная популяция была разделена на три группы: 1-я группа (73,2%) представляла когорту лиц без депрессии, уровень по госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД-Д) ≤ 7 баллов; 2-ю группу (17,4%) составляли лица с уровнем ГШТД-Д ≥ 8 но < 11 баллов, 3-ю группу (9,4%) – ≥ 11 баллов. Все лица с уровнем депрессии ГШТД-Д ≥ 8 составили 26,8%.

Во всех центрах осуществляли взятие крови из локтевой вены натощак, после 12 час голодания. Сыворотку крови получали центрифугированием в течение 15 мин при 4°C, 2500 об/мин. Образцы биологического материала замораживались и хранились при температуре не выше -20°C до момента отправки в федеральный центр, курирующий регион, для проведения анализов. Транспортировку биоматериалов осуществляли специализированные службы. В настоящем исследовании уровень вЧСРБ определялся в ГНИЦ ПМ и РКНПК на анализаторе Abbot Architect c8000 с использованием диагностических наборов фирмы «Abbot Diagnostic» (США), в ФЦСКЭ – на анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) с использованием наборов фирмы «Roche Diagnostics» (Германия).

Стандартизацию и контроль качества анализа проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК).

Согласно рекомендациям American Heart Association вЧСРБ изучался в градациях низкого, среднего и высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Изучалась взаимосвязь депрессии при квинтильном распределении вЧСРБ и в зависимости от уровня СРБ. По данным логистической регрессии статистически значимая ассоциация повышенного уровня депрессии была выявлена у лиц с уровнем вЧСРБ ≥ 3 мг/л, которые от-

носятся к высокому риску нежелательных сердечно-сосудистых осложнений. Учитывая полученный результат, группа лица с уровнем вЧСРБ < 3 мг/л и > 10 мг/л, в дальнейшем не изучалась. Далее, за высокий уровень принимали значения вЧСРБ ≥ 3 мг/л, но меньше 10 мг/л [12].

Образование оценивались по следующим категориям: ниже среднего, среднее и выше среднего.

К курящим относились лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету/папиросу в сут. По статусу курения выделяли группы: никогда не курившие, курящие в настоящее время, курившие когда-либо.

Заболеваемость (всего 17 заболеваний) оценивалась по данным ответа на вопросы (модуль «Заболевания»): «Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеются/имелись следующие болезни: АГ, ИБС (стенокардия), инфаркт миокарда (ИМ) и др.».

Рост и вес оценивался по стандартным методам, индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле вес (кг)/рост (м^2), за ожирение принималось значение ИМТ ≥ 30 кг/ м^2 .

Измерение АД и ЧСС проводилось двукратно на правом плече с помощью автоматического тонометра Omron HEM-712. В анализ включали результаты ЭКГ в 12 стандартных отведениях, регистрация которых проводилась не менее 2-х раз в покое.

Статистический анализ данных был выполнен с помощью системы статистического анализа и извлечения информации – SAS (Statistical Analysis System, версия 6.12). Проведен расчет средних значений и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Для сравнения непрерывных величин применялась дисперсионная модель ANOVA (при необходимости вводились значимые ковариаты). Для выявления взаимосвязи депрессии с различными уровнями вЧСРБ использовалась логистическая регрессия. Проведена оценка многоуровневых моделей: в М1 проводилась коррекция на пол, возраст, образование и основные факторы риска, в М2 – на пол, возраст, факторы риска и заболевания, и в М3 – на пол, возраст, факторы риска, заболевания и регионы. Оценивались отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95%ДИ) ассоциаций депрессии. Кроме того, применялась прямая стандартизация данных по европейскому стандарту. Отмечался уровень статистической значимости при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст мужчин и женщин, в изучаемых группах статистически значимо не различался (табл. 1).

Распространенность субклинического и клинического уровня депрессии почти вдвое была выше у женщин по сравнению с мужчинами (12,2% и 6,8% против 5,2% и 2,6%, соответственно). Доля лиц с низким образовательным цензом при депрессии была выше

Table 1. General characteristics of the population depending on the level of depression

Таблица 1. Общая характеристика популяции в зависимости от уровня депрессии

Параметры	ГШТД-Д≤7 (1 группа) n=8699	ГШТД-Д≥8 (2 группа) n=2068	ГШТД-Д≥11 (3 группа) n=1117
ГШТД Д, баллы	3,3±0,02	8,8±0,04	12,2±0,06
Средний возраст, лет	45,5±0,12	49,9±0,25	50,3±0,331
Мужчины, %	41,4	29,9	27,7
Женщины, %	58,6	70,1	72,3
Образование, %:			
Ниже среднего	4,1	6,5	8,8
Среднее	47,2	56,1	56,4
Выше среднего	48,7	37,4	34,8
Курение в настоящем, %	21,9	17,3	13,3
Курение когда-либо, %	42,8	31,4	23,8
САД, мм рт.ст.	133,1±0,21	135,2±0,44	136,9±0,60
ДАД, мм рт.ст.	81,8±0,12	82,6±0,25	82,9±0,34
ИМТ, кг/м ²	27,7±0,06	29,4±0,13	29,4±0,17
Объем талии, см	87,8±0,15	90,3±0,33	89,6±0,44
вЧСРБ, мг/л	2,3±0,06	3,1±0,11	3,3±0,16
Фибриноген, г/л	3,8±0,03	4,1±0,06	4,1±0,08
ОХС, ммоль/л	5,5±0,01	5,6±0,02	5,6±0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4±0,01	3,6±0,02	3,5±0,03
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,00	1,4±0,00	1,4±0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,01	1,5±0,02	1,5±0,03
Ревматоидный артрит, %	6,0	11,9	12,3
Хронический бронхит, %	12,1	18,1	15,9
Бронхиальная астма, %	3,5	3,3	3,5
Инсульт в анамнезе, %	1,4	3,0	3,3
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	1,5	2,4	2,4
ИБС, %	7,6	14,9	14,1
Аритмии, %	18,5	28,1	28,9
Другие болезни сердца, %	8,1	12,9	13,3
Болезни печени и желчных путей, %	36,2	45,4	42,7
Язва желудка / 12-ти перстной кишки, %	11,8	15,8	16,1
Заболевания почек, %	17,0	24,2	21,1
Заболевания щитовидной железы, %	10,9	17,	16,5
Болезнь Паркинсона, %	0,1	0,2	0,3
Трансплантация органов, %	0,1	0,2	0,1
Онкологические заболевания, %	2,2	4,2	5,0
Сахарный диабет, %	3,9	6,4	6,9
Остеохондроз, %	61,8	72,3	74,2

Данные представлены в виде M±m, если не указано иное
ГШТД – госпитальная шкала тревоги и депрессии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление;
ИМТ – индекс массы тела; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ИБС – ишемическая болезнь сердца

(ГШТД-Д ≥8 и ГШТД-Д ≥11) по сравнению с теми, у кого она не была выявлена (5,5 и 7,5 против 3,7, соответственно).

Средний уровень вЧСРБ во 2-й и 3-группах (3,1±0,11 и 3,3±0,16 мг/л) был выше по сравнению с 1 группой (2,3±0,06; p<0,05).

Между тремя группами не было выявлено различий по таким показателям, как средний уровень систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), ИМТ, окружность талии (ОТ), уровень фибриногена и показателям липидного профиля.

Данные распространенности 17 заболеваний, включенных в анализ, представлены в табл. 1. Так, в группах с повышенным и высоким уровнем депрессии распространенность ревматоидного артрита (РА), хронического бронхита, инсульта, ИБС, других заболеваний сердца, заболеваний почек, щитовидной железы, остеопороза была несколько выше по сравнению с группой без депрессии.

Анализ взаимосвязи повышенного уровня депрессии (≥8+ баллов) и вЧСРБ и высоким риском вЧСРБ (≥3,0 мг/л) с поправкой на пол и возраст вы-

Table 2. Association of increased (HADS-D $\geq 8+$) and clinical (HADS-D ≥ 11) levels of depression, depending on levels of hsCRP (OR; 95% CI) with adjusted for the sex and age according to the logistic regression

Таблица 2. Ассоциации повышенного (ГШТД-Д $\geq 8+$) и клинического (ГШТД-Д ≥ 11) уровня депрессии в зависимости от уровней вЧСРБ (ОШ; 95%ДИ) с поправкой на пол и возраст по данным логистической регрессии

Показатели	ГШТД-Д ≥ 11				ГШТД-Д $\geq 8+$			
	ОШ	95%ДИ	%	p	ОШ	95%ДИ	%	p
Квинтили								
СРБ1			0,94				2,61	
СРБ2	1,03	0,840-1,26	0,98	0,79	1,04	0,91-1,19	2,75	0,59
СРБ3	1,00	0,82-1,23	0,97	0,96	1,05	0,92-1,20	2,78	0,46
СРБ4	1,03	0,85-1,27	0,99	0,73	1,09	0,95-1,24	2,84	0,23
СРБ5	1,20	0,99-1,46	1,13	0,66	1,25	1,09-1,42	3,11	0,001
Группы риска								
СРБ1 (0-1 мг/л)			1,58				4,68	
СРБ2 (1-3 мг/л)	1,16	0,997-1,36	1,77	0,054	1,10	0,99-1,22	4,82	0,07
СРБ3 (3-6 мг/л)	1,26	1,04-1,52	0,86	0,02	1,32	1,16-1,50	2,46	0,0001
СРБ4 (6-10 мг/л)	1,44	1,13-1,83	0,45	0,003	1,50	1,27-1,77	1,24	0,0001
СРБ5 (>10 мг/л)	1,62	1,24-2,11	0,35	0,0004	1,56	1,29-1,89	0,89	0,0001
СРБ – С-реактивный белок; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал								

явил невысокий коэффициент корреляции Спирмена ($r=0,058$, $p=0,0001$ и $r=0,056$, $p=0,0001$, соответственно), а коэффициент корреляции высокого уровня депрессии и вЧСРБ и вЧСРБ $\geq 3,0$ мг/л был еще ниже ($r=0,035$, $p=0,0001$ и $r=0,031$, $p=0,0007$, соответственно).

В табл. 2 представлен анализ логистической регрессии ассоциаций уровней депрессии с поправкой на пол и возраст. При распределении уровня вЧСРБ по квинтилям была выявлена взаимосвязь повышенного уровня депрессии ($\geq 8+$ баллов) с вЧСРБ в 5 квинтиле (ОШ 1,25; 95%ДИ 1,09-1,42; $p=0,001$), взаимосвязь клинического уровня депрессии с вЧСРБ не была выявлена (ОШ 1,20; 95%ДИ 0,99-1,46; $p=0,66$). Однако при анализе ассоциаций уровней депрессии с уровнями риска вЧСРБ (1-3-5-10 мг/л) в группах клинического и повышенного уровня депрессии были выявлены значимые ассоциации с высоким уровнем вЧСРБ ($p<0,05$).

Для более детального изучения ассоциаций повышенного уровня депрессии (ГШТД-Д $\geq 8+$) с вЧСРБ $\geq 3,0$ мг/л были использованы модели множественной регрессии, результаты которых представлены в табл. 3. Множественный регрессионный анализ продемонстрировал в М1 сохраняющуюся ассоциацию между повышенным уровнем депрессии и высоким уровнем вЧСРБ (ОШ 1,15; 95%ДИ 1,03-1,27; $p=0,009$). В М2 отмечалось снижение взаимосвязи повышенного уровня депрессии с высоким риском вЧСРБ (ОШ 1,11; 95%ДИ 1,00-1,24; $p=0,048$), а в полной модели М3 эта взаимосвязь снизилась до статистически незначимой (ОШ 1,08; 95%ДИ 0,98-1,20; $p=0,134$) (табл. 4).

Обсуждение

В исследовании ЭССЕ-РФ результат однофакторного анализа свидетельствовал о невысоком коэффициенте корреляции Спирмена ($r=0,056$, $p=0,0001$) и статистически значимой ассоциации повышенного уровня депрессии (HADS $\geq 8+$) с высоким уровнем вЧСРБ (ОШ 1,32; 95%ДИ 1,16-1,50; $p=0,0001$). Проведенный многофакторный анализ после поправки на традиционные факторы риска также продемонстрировал сохраняющуюся ассоциацию повышенного уровня депрессии с высоким риском вЧСРБ (М1: ОШ 1,15; 95%ДИ 1,03-1,27; $p=0,009$), а после дополнительной поправки на заболевания эта ассоциация, несмотря на снижение, сохранилась (М2: ОШ 1,11; 95%ДИ 1,00-1,24; $p=0,048$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о существовании ассоциации между повышенным уровнем депрессии и высоким уровнем СРБ. Но сохранится ли эта ассоциация при многофакторном анализе и у мужчин и у женщин – покажет дальнейший анализ.

Связь уровня депрессии и маркеров воспаления (интерлейкины, вЧСРБ) была показана во многих исследованиях [13-15]. Мета-анализ, проведенный в 2005 г. специалистами из Тайваня и Бостона [16] (385 публикаций за 1966-2004 гг.) и посвященный изучению ассоциации СРБ с депрессией, показал, что в 2-х из 5-ти исследований, включенных в анализ, была выявлена независимая ассоциация СРБ с депрессией, еще в 2-х ассоциация была связана с более высокими показателями СРБ по сравнению с низкими, и в одном исследовании этой ассоциации выявлено не было.

В 2015 г. были опубликованы результаты мета-анализа 58 исследований, в которых изучались ассоциации когорты с большой депрессией и не получавших анти-

Table 3. Association of elevated levels of depression (HADS-D ≥ 8) with hsCRP ≥ 3.0 mg/l (OR; 95% CI), gender, age, risk factors and diseases in the multiple regression models

Таблица 3. Ассоциации повышенного уровня депрессии (ГШТД-Д ≥ 8) с вЧСРБ $\geq 3,0$ мг/л (ОШ; 95%ДИ), полом, возрастом, факторами риска и заболеваниями в моделях множественной регрессии

Показатели	ГШТД-Д ≥ 8					
	M1			M2		
	ОШ	95%ДИ	p	ОШ	95%ДИ	p
Пол	1,57	1,38-1,78	0,0001	1,36	1,20-1,55	0,0001
Возраст	1,03	1,02-1,03	0,0001	1,02	1,01-1,02	0,0001
Образование ниже среднего	1,96	1,60-2,39	0,0001	2,00	1,64-2,45	0,0001
Образование среднее	1,34	1,22-1,47	0,0001	1,34	1,22-1,47	0,0001
Курит/курил	0,64	0,56-0,74	0,0001	0,62	0,54-0,71	0,0001
Курит	1,19	1,02-1,40	0,03	1,19	1,01-1,40	0,034
ЧСС >80 уд/мин	1,21	1,09-1,35	0,0005	1,18	1,06-1,32	0,003
ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²	1,25	1,13-1,38	0,0001	1,23	1,11-1,36	0,0001
вЧСРБ $\geq 3,0$ мг/л	1,15	1,03-1,27	0,009	1,11	1,00-1,24	0,048
ХС ЛПВП $\leq 1,0/1,2$ ммоль/л	1,14	1,01-1,27	0,03	1,11	0,99-1,25	0,078
Мочевая кислота $\geq 360/400$ мкмоль/л	0,86	0,75-0,99	0,03	0,83	0,73-0,95	0,008
Высокая СКФ (Кокрофт) >110 мл/мин	1,12	0,98-1,27	0,08			
Остеохондроз				1,09	0,99-1,22	0,09
Ревматоидный артрит				1,56	1,33-1,84	0,0001
Хронический бронхит				1,16	1,02-1,33	0,023
Бронхиальная астма				0,75	0,58-0,96	0,024
ОНМК в анамнезе				1,43	1,06-1,94	0,02
Нарушения ритма сердца				1,20	1,07-1,34	0,002
Другие болезни сердца				1,39	1,20-1,62	0,0001
Заболевания печени, желч. пузыря						
Язва желудка / 12-ти перстной кишки				1,23	1,08-1,40	0,002
Заболевания почек				1,12	1,00-1,25	0,056
Болезни щитовидной железы				1,18	1,04-1,35	0,013
Онкологические заболевания				1,45	1,13-1,86	0,004
ИБС				1,24	1,09-1,41	0,0009

ГШТД – госпитальная шкала тревоги и депрессии; ЧСС – частота сокращений сердца; ИМТ – индекс массы тела; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИБС – ишемическая болезнь сердца

депрессанты с маркерами воспаления (интерлейкинами 1 β и -6, фактор некроза опухолей- α и СРБ). По данным совокупного анализа, начиная от самых ранних исследований с последовательным включением более поздних, была выявлена сомнительная ассоциация депрессии с фактором некроза опухоли- α ($d=0,40$, $p=0,002$), отсутствие таковой для интерлейкина-1 β ($d=-0,05$, $p=0,86$) и положительная для интерлейкина-6 ($d=0,54$, $p<0,0001$) и СРБ ($d=0,47$, $p<0,0001$) [17].

Известно, что на уровень депрессии влияют различные факторы, такие как пол, возраст, образование, курение, заболевания и др. В исследовании SEASONS при изучении ассоциации депрессии и вЧСРБ у всей когорты здоровых взрослых без признаков хронических, угрожающих жизни заболеваний (рак, почечная или сердечная недостаточность), с поправкой на различные социально-экономические, антропометрические, физиологические, диетические факторы, а также

на физическую активность и психосоциальные факторы – повышенный уровень депрессии (шкала Бека) ассоциировался с вЧСРБ ($\beta=0,03$; $p<0,05$) [18].

Некоторыми исследователями высказывалось предположение, что факторы воспаления, в частности, цитокины, могут вызывать один из вариантов депрессии (inflammation-induced depression) [19-21], с чем авторы связывают частичный противовоспалительный эффект антидепрессантов, при этом факторы воспаления предлагается использовать в качестве индикаторов в антидепрессантной терапии.

Проведенный специалистами из Нидерландов (Duijvis HE et al., 2013) линейный регрессионный анализ данных многоцентрового когортного исследования показал, что после добавления в модель демографических показателей, кардиоваскулярных заболеваний, СД, противовоспалительных препаратов, статинов и антидепрессантов у когорты сохраняется ассоциация с депрес-

Table 4. Association of elevated levels of depression (HADS-D ≥ 8) with hsCRP ≥ 3.0 mg/l (OR; 95% CI), gender, age, risk factors and diseases adjusted for regions in the multiple regression models

Таблица 4. Ассоциации повышенного уровня депрессии (ГШТД-Д ≥ 8) с вчСРБ $\geq 3,0$ мг/л (ОШ; 95%ДИ), полом, возрастом, факторами риска, заболеваниями с поправкой на регионы в модели множественной регрессии

Показатели	Депрессия ГШТД ≥ 8 +		
	МЗ		
	ОШ	95%ДИ	p
Пол	1,51	1,35-1,69	0,0001
Возраст	1,02	1,02-1,03	0,0001
Образование ниже среднего	2,21	1,81-2,69	0,0001
Образование среднее	1,44	1,31-1,58	0,0001
Курит/курил	0,73	0,64-0,84	0,0001
Курит	1,21	1,03-1,41	0,018
ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²	1,25	1,14-1,39	0,0001
вчСРБ $\geq 3,0$ мг/л	1,08	0,98-1,20	0,134
Остеохондроз	1,22	1,10-1,35	0,0002
Ревматоидный артрит	1,29	1,10-1,51	0,002
ОНМК в анамнезе	1,47	1,10-1,98	0,009
Другие болезни сердца	1,38	1,20-1,60	0,0001
Язва желудка / 12-ти перстной кишки	1,12	1,00-1,28	0,08
Болезни щитовидной железы	1,13	0,99-1,28	0,07
Онкологические заболевания	1,49	1,17-1,89	0,001
ИБС	1,23	1,09-1,39	0,0008
Владивосток	1,85	1,56-2,20	0,0001
Вологда	0,58	0,47-0,71	0,0001
Иваново	1,20	1,00-1,44	0,046
Томск	1,10	0,91-1,32	0,33
Тюмень	0,95	0,79- 1,16	0,64
РСОА	3,68	3,09-4,38	0,0001

ГШТД – госпитальная шкала тревоги и депрессии; ИМТ – индекс массы тела; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИБС – ишемическая болезнь сердца; РСОА – Республика Северная Осетия Алания

сией, проявляющейся преимущественно соматическими симптомами и повышенным уровнем СРБ ($\beta=0,067$; $p<0,001$). Однако ассоциации с преимущественно когнитивными расстройствами в аналогичной модели выявлено не было ($\beta=0,004$; $p=0,830$). Также не было выявлено этой ассоциации в обеих когортах в полной модели после добавления таких показателей, как курение, алкоголь, ИМТ и физическая активность ($p>0,05$) [22].

По данным нашего исследования построенная полная модель (МЗ) продемонстрировала снижение ассоциации депрессии и высокого риска СРБ до статистически незначимой (ОШ 1,08; 95%ДИ 0,98-1,20; $p=0,134$). В ранее опубликованных материалах был продемонстрирован различный уровень и распространенность депрессивных нарушений и СРБ в регионах. Наиболее высокий уровень по шкале HADS (баллы) и распространенность депрессии отмечались в РСОА, Оренбурге, Волгограде, Самаре, а самые низкие показатели – в Тюмени [23]. Распространенность высокого уровня вчСРБ отмечались РСОА, Тюмени, Томске, Иваново, и низкие показатели – в С-Петербурге [24].

Данное исследование продемонстрировало сохраняющуюся ассоциацию депрессии с СРБ в РСОА, где ранее отмечался высокий уровень распространенности депрессии и вчСРБ. Ассоциации депрессии с СРБ в Тюмени, где ранее был зарегистрирован самый низкий уровень депрессии и высокий уровень вчСРБ, выявлено не было. Однако ассоциация повышенного уровня депрессии и ряда заболеваний после поправки на различные ФР, СРБ, а также поправки на регионы сохранялась (табл. 3-4).

В многочисленных исследованиях была продемонстрирована ассоциация депрессии с различными заболеваниями. В обзоре Европейских исследований, посвященных изучению ассоциации депрессии и боли, положительная связь была выявлена в 46 работах из 70 [25], а эпидемиологические исследования показали, что психические расстройства встречаются более чем у 60% больных РА [26].

В проспективном эпидемиологическом исследовании PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction), в которое вошли 8758 здоровых муж-

чин среднего возраста (Ирландия и Франция), исходно оценивалась выраженность симптомов депрессии с помощью вопросника MMPI. За 5-6 лет наблюдения ИБС была диагностирована у 335 человек. В сопоставимую по основным параметрам группу контроля вошли 670 человек, у которых ИБС не развилась. В целом у участников с ИБС вероятность развития депрессии была на 50% выше, чем в группе контроля. Кроме того, у мужчин с депрессией (4-я квартиль – 5,75) были выше уровни маркеров воспаления – СРБ, интерлейкина-6, молекул межклеточной адгезии-1 на 46%, 16%, 10%, соответственно. Ассоциация повышенного уровня маркеров воспаления с депрессией сохранялась независимо от наличия ИБС, даже после поправки на ФР (курение, ожирение, сахарный диабет, АГ, гиперхолестеринемия). По данным исследования каждый маркер воспаления являлся независимым, достоверным предиктором коронарных событий, а после поправки на воспалительные маркеры депрессия сохраняла увеличение риска ИБС в 1,5 раза. Авторы заключают, что помимо выявленной ассоциации депрессии с маркерами воспаления, сохраняется независимая взаимосвязь депрессии с ИБС [27].

References / Литература

1. Results from the Global Burden of Disease Study 2010 (GBD 2010). Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/gbd/en/. Checked by 07.04.2016
2. Baune BT. Inflammation and neurodegenerative disorders: is there still hope for therapeutic intervention? *Curr Opin Psychiatry* 2015;28(2):148-54.
3. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36(2):764-85.
4. Bakunina N, Pariante CM, Zunszain PA. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. *Immunology* 2015. doi: 10.1111/imm.12443.
5. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* 2013;11:200.
6. Kreisel T, Frank MG, Licht T, et al. Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis. *Molecular Psychiatry* 2014;19(6):699-709.
7. Copeland WE, Shanahan I, Worthman C, et al. Cumulative Depression Episodes Predict Later C-reactive Protein Levels: A Prospective Analysis *Biol Psychiatry* 2012;71:15-21.
8. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, et al. Role of Translocator Protein Density, a Marker of Neuroinflammation, in the Brain During Major Depressive Episodes. *JAMA Psychiatry* 2015; 72(3):268-75.
9. Kreisel T, Frank MG, Licht T, et al. Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis. *Mol Psychiatry* 2014; 19(6): 699-709.
10. Scientific and Organizing Committee of the Russian Federation essay. The epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia (ESSE-RF). Rationale and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina* 2013;6:25-34. In Russian (Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследований. Профилактическая медицина 2013;6:25-34).
11. Andryushchenko AV, Drobizhev MD, Dobrovolskiy AV. Srovnitel'naya ocenka shkal CES-D i HADS v diagnostike depressii obshchemeditsinskoj praktiki. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. Korsakova* 2003;5:11-8. In Russian (Андрюшенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. Журнал неврологии и психиатрии 2003;5:11-7).
12. Pearson T, Mensah G, Alexander R, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
13. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosomatic* 2009;71(2):171-86.
14. Elovainio M, Aalto AM, Kivimäki M, et al. Depression and C-reactive protein: population-based health 2000 study. *Psychosomatic* 2009;71(4):423-30.
15. Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine* 2004;164(9):1010-14.

Заключение

Методически доказать причинно-следственную связь депрессии с СРБ и ее характер в одномоментном исследовании весьма сложно. В настоящем исследовании, как и в ряде зарубежных, было продемонстрировано снижение силы ассоциации депрессии с вЧСРБ при поправке на совокупные ФР, что свидетельствует о множественных факторах влияющих на ассоциации депрессии и СРБ. Ограничения исследования. Основное ограничение – это кросс-секционный характер исследуемого материала, который как известно, не позволяет установить причинно-следственную связь. Надеемся, что продолжающееся исследование ЭССЕ-РФ, а именно его проспективная часть даст ответы на многие поставленные вопросы.

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

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

16. Hsu-Ko K, Chung-Jen Y, Chia-Hsueh C, et al. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005;4(6):371-80.
17. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behavior and Immunity* 2015; 49: 206-15.
18. Ma Y, Chiriboga DE, Sherry L, et al. Association between Depression and C-Reactive Protein. *Cardiol Res Pract* 2010;2011:286509.
19. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology* 2006;27(1):24-31.
20. Dinan T. Inflammatory markers in depression. *Current Opinion in Psychiatry* 2009; 22(1):32-6.
21. Miller AH, Maletic V, Raison C. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry* 2009;65(9):732-41.
22. Duivis HE, Vogelzangs N, Kupper N, et al. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: Findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:1573-85.
23. Shal'nova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, et al. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). *Terapevticheskij arkhiv* 2014;12:52-9. In Russian (Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив* 2014; 12:52-9).
24. Evstifeeva SE, Shal'nova SA, Deev AD, et al. The prevalence of elevated levels of C-reactive protein and its association with traditional risk factors and morbidity among residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014;10(6):597-605. In Russian (Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Распространенность повышенного уровня С-реактивного белка и его ассоциации с традиционными факторами риска и заболеваемостью у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014;10(6):597-605).
25. Academic highlights of the primary care companion. Translating evidence of depression and physical symptoms into effective clinical practice. *J Clin Psychiatry* 2007;9(4):295-302.
26. Zeltyn AE, Fofanova YuS, Lisitsina TA, et al. Chronic stress and depression in patients with rheumatoid arthritis Hronicheskij stress i depressiya u bol'nyh revmatoidnym artritom. *Sotsial'naja i klinicheskaja psikiatrija* 2009;19:2:69-75. In Russian (Зелтынь А.Е., Фофанова Ю.С., Лисицына Т.А. и др. Хронический стресс и депрессия у больных ревматоидным артритом. Социальная и клиническая психиатрия 2009;19:2:69-75).
27. Empena JP, Sykes DH, Luc G, et al. Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men: The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2005;111:2299-305.

Поступила: 01.04.2016

Принята в печать: 25.04.2016

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевадьде, М.А. Ефремовцева*

Российский университет дружбы народов. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Цель. Изучить распространенность кардиоренальных взаимосвязей, предикторов развития, вариантов течения и исходов острого повреждения почек (ОПП) у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН).

Материал и методы. В исследование были включены 278 человек с клиническими проявлениями ОДХСН. Всем пациентам проводилось общеклиническое лабораторно-инструментальное обследование. Для оценки функционального состояния почек рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI. Гидратацию оценивали с помощью биоимпедансного анализатора ABC-01 «Медасс» (Россия). Хроническую болезнь почек (ХБП) и ОПП диагностировали на основании критериев последних российских и международных рекомендаций. Выделяли 6 фенотипов ОПП: внебольничное и госпитальное, транзиторное и персистирующее, de novo и на фоне ХБП.

Результаты. ХБП была выявлена у 125 (45%) пациентов. ОПП развилось у 121 (43,5%) пациентов, в 52,9% случаев оно было госпитальным, у 53,7% носило транзиторный характер и в 52,1% встречалось у больных без анамнеза ХБП. Риск внутрибольничной смертности по сравнению с пациентами без ОПП достоверно увеличился только у больных с госпитальным ОПП (14,1 и 3,8%, $p < 0,05$), ОПП de novo (14,3 и 3,85%, $p < 0,05$) и персистирующим (25 и 3,8%, $p < 0,001$). Больные с этими вариантами ОПП отличались от пациентов без ОПП более выраженной гидратацией, а также меньшей частотой назначения петлевых диуретиков и бета-блокаторов на амбулаторном этапе.

Заключение. Установлена высокая (67,6%) частота кардиоренальных взаимодействий у пациентов, госпитализированных с ОДХСН. Прогностически неблагоприятными вариантами ОПП являются госпитальное, персистирующее ОПП и ОПП de novo. Пациенты с данными фенотипами характеризуются более выраженной гидратацией и неадекватной амбулаторной терапией.

Ключевые слова: кардиоренальные взаимодействия, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):138-146

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-138-146>

Cardiorenal interaction in decompensated chronic heart failure

Zh.D. Kobalava, S.V. Villevalde, M.A. Efremovtseva*

Peoples' Friendship University of Russia. Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Aim. To investigate the prevalence of cardiorenal interactions, predictors of development, variants of clinical course, and outcomes of acute kidney injury (AKI) in patients with acute decompensation of chronic heart failure (ADCHF).

Material and methods. Patients ($n=278$) with clinical manifestations of ADCHF were included into the study. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental investigation. Renal function was assessed using the CKD-EPI formula to calculate glomerular filtration rate (GFR). Hydration was assessed using the bioimpedance analyzer ABC-01 "Medass" (Russia). Chronic kidney disease (CKD) and AKI were diagnosed according to the criteria of the latest Russian and international guidelines. Six phenotypes of AKI were identified: outpatient and hospital acquired, transient and persistent, de novo, and on the background of CKD.

Results. CKD was detected in 125 (45%) patients. AKI developed in 121 (43.5%) patients, and in 52.9% of cases was nosocomial, in 53.7% - transient and in 52.1% of cases occurred in patients without history of CKD. The risk of in-hospital mortality compared with patients without AKI significantly increased only in patients with nosocomial AKI (14.1 and 3.8%, $p < 0.05$), AKI de novo (14.3 and 3.85%, $p < 0.05$) and persistent (25 and 3.8%, $p < 0.001$). Patients with these variants of AKI as compared to patients without AKI had more pronounced hydration, as well as less frequent prescription of loop diuretics and beta-blockers during outpatient treatment.

Conclusion. The high rate (67.6%) of cardiorenal interactions was found out in patients admitted to hospital with ADCHF. Unfavorable prognostic phenotypes of AKI were hospital acquired, persistent AKI and AKI de novo. Patients with these phenotypes had a more pronounced hydration and inadequate outpatient therapy.

Keywords: cardiorenal interactions, acute decompensation of chronic heart failure, chronic kidney disease, acute kidney injury.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):138-146

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-138-146>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): marinaef56@mail.ru

Изучение кардиоренальных взаимодействий имеет долгую историю, у истоков которой стояли W. Withering (1785) и R. Bright (1836), а в России – Е.М. Тареев (1948). В последние 15-20 лет интерес к этой проблеме возрос, что объясняется значительным увеличением количества пациентов с дисфункцией почек, основными причинами развития которой являются не пер-

вично-почечные заболевания, а артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2-го типа (СД) и ожирение [1-6].

Масштабные эпидемиологические исследования подтвердили широкую распространенность нарушения функции почек и высокий риск развития смертельных осложнений при кардиоренальных дисфункциях. Стало очевидно, что даже незначительное почечное повреждение, как острое, так и длительно существующее, ассоциируется с высокой общей и сердечно-сосудистой смертностью [7,8].

Распространенность хронической дисфункции почек сопоставима с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и СД, достигает в общей популяции 5-15%, увеличивается с возрастом и развитием сердечно-сосудистой патологии и/или СД до 40% и более [7-10].

Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН

Виллевадьде Светлана Вадимовна – д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН
Ефремовцева Марина Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН

В последние десятилетия неуклонно возрастает и частота развития острого нарушения функции почек. Было показано, что даже незначительное повышение сывороточного креатинина (СКр) $>0,3$ мг/дл (26,6 мкмоль/л) ассоциируется с ростом смертности, при этом подтверждено наличие биологического градиента: более тяжелое нарушение функции почек ассоциируется с более высоким риском общей и сердечно-сосудистой летальности [11-15]. Это позволило трансформировать расплывчатый термин «острая почечная недостаточность» в четко очерченный симптомокомплекс «острое повреждение почек» (ОПП) с определенными временными и лабораторными критериями, которыми пользуются в настоящее время во всем мире [16-18].

Современная концепция кардиоренальных синдромов была представлена С. Ronco с соавторами в 2008 г., которые на основании особенностей патофизиологических процессов, временных факторов и причин дисфункции почек или сердца выделили 5 основных типов кардиоренальных взаимоотношений [19]. Однако предложенная классификация имеет определенные ограничения и недостатки: так, определить хронологический порядок вовлечения органов в порочный круг кардиоренальных взаимодействий зачастую не представляется возможным, а в разные временные периоды заболевания возможна взаимная трансформация синдромов. Кроме того, стало ясно, что вариантов течения этой патологии значительно больше [20].

В качестве основных причин дисфункции кардиоренальных взаимодействий у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) в настоящее время рассматриваются гемодинамические механизмы, обусловленные снижением сердечного выброса и/или значительного повышения венозного давления, развитием гипоперфузии паренхимы почек, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы, увеличением продукции натрийуретических пептидов (ANP и BNP) и аргинин вазопрессина, которые действуют на терминальную часть нефрона, влияя на экскрецию и реабсорбцию воды и натрия, нарушая тем самым водно-солевой баланс в организме. Не последнюю роль играют и ятрогенные воздействия медикаментозной и интервенционной терапии [21-24].

При ОДХСН развитие ОПП ассоциируется с более высоким риском общей и кардиальной смертности, более продолжительной госпитализацией и частотой повторных госпитализаций, а также прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) при ее наличии до 4-5 стадии [25,26]. В то же время, имеющиеся данные об особенностях течения данной патологии весьма ограничены, крупных исследований в этой области проведено немного, а данные отдельных авторов противоречивы [27-30].

Изучение распространенности кардиоренальных взаимосвязей, предикторов развития, вариантов течения и исходов ОПП у больных с ОДХСН представляет актуальной задачей, решение которой позволит разработать рекомендации для первичной и вторичной профилактики острого кардиоренального синдрома.

Материал и методы

В исследование были включены 278 человек с клиническими проявлениями ОДХСН, поступивших в кардиологическое отделение городской клинической больницы г. Москвы.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование (сбор анамнеза, антропометрическое и физическое исследование больного, измерение АД, ЧСС). Лабораторно-инструментальное обследование включало в себя клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови при поступлении и в динамике, ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ).

Для оценки функционального состояния почек на основании уровня СКр рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI [31]. В качестве дополнительных параметров, помимо уровня СКр, оценивали уровень мочевины, электролитов (калий, натрий, хлор).

ОДХСН диагностировали на основании общепринятых критериев: быстрое внезапное нарастание симптомов сердечной недостаточности у пациентов с ранее диагностированной ХСН при наличии объективных признаков поражения сердца (систолическая и/или диастолическая дисфункция по данным ЭХО-КГ) [32].

ХБП диагностировали на основании критериев последних российских и международных рекомендаций [33-35]. ОПП диагностировали согласно рекомендациям KDIGO (2012) [18]. Внебольничное ОПП диагностировали при снижении СКр за период госпитализации относительно дня поступления, а ОПП, развившееся в стационаре, расценивали как внутрибольничное (госпитальное). ОПП считали транзиторным при снижении уровня СКр до исходных значений ($\pm 10\%$) к моменту выписки, в противном случае его определяли как персистирующее. ОПП у больных без ХБП расценивали как ОПП de novo, а при развитии ОПП у пациентов с известной ХБП – как ОПП на фоне ХБП.

При поступлении статус гидратации оценивали на основании данных биоимпедансного векторного анализа (БИВА), который выполнялся с помощью биоимпедансного анализатора ABC-01 «Медасс» (Россия). Электрический импеданс Z биологических тканей имеет два компонента: активное R (субстрат – внеклеточная и внутриклеточная жидкости) и реактивное X_c сопротивление (субстрат – клеточные мембраны). Биоэлектрические параметры (R и X_c) оценивали по стандартной одночастотной методике на частоте 50 кГц.

Table 1. Comparison of clinical and demographic characteristics of patients with acute decompensation of chronic heart failure

Таблица 1. Сравнительная клинко-демографическая характеристика больных с ОДХСН (n=278)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	154 (55,4)
Возраст, лет	69,7±10,2
Курение, n (%)	133 (47,8)
Употребление алкоголя, n (%)	85 (30,6)
Длительность ХСН, лет	4,5±2,3
Анамнез декомпенсации ХСН с госпитализациями, n (%)	195 (70)
ХСН, II-IV функциональный класс по NYHA, n (%)	236 (84,9)
Инфаркт миокарда в анамнезе n (%)	131 (47,1)
Инсульт в анамнезе, n (%)	36 (12,9)
Заболевания периферических артерий, n (%)	15 (5,4)
Артериальная гипертензия, n (%)	251 (90,3)
Хроническая болезнь почек, n (%)	125 (45)
Первичное заболевание почек, n (%)	61 (21,9)
Фибрилляция предсердий, n (%)	128 (46)
Сахарный диабет, n (%)	92 (33,1)
Ожирение, n (%)	155 (55,8)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	96 (34,5)
Анемия, n (%)	113 (40,6)
Систолическое АД, мм рт. ст.	142±30
Диастолическое АД, мм рт. ст.	84±7
ЧСС, уд/мин	89±20

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – число сердечных сокращений; NYHA – New York Heart Association

Величина компонентов импеданса приведена к росту. Меньшие значения R и Xc соответствуют более выраженной гидратации.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для количественных показателей рассчитывалось среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего значения. Для сравнения частот признаков и качественных переменных пользовались критерием хи-квадрат (χ^2). Оценку достоверности различий между группами проводили при помощи непараметрического критерия Манн-Уитни. Различия средних величин считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

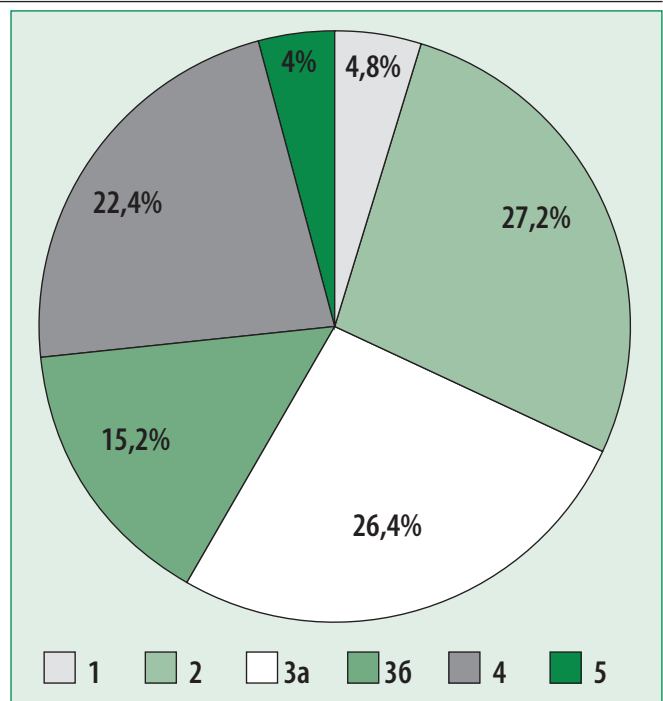


Figure 1. Distribution of patients with CKD stages according to GFR

Рисунок 1. Распределение пациентов по стадиям ХБП в зависимости от СКФ.

Результаты

Клинко-демографические данные пациентов представлены в табл. 1.

ХБП была выявлена у 125 (45%) пациентов с ОДХСН, включенных в исследование. Примерно у половины больных ($n=61$, 48,8%) причиной ХБП являлось первичное заболевание почек (хронический пиелонефрит – 53%, почечнокаменная болезнь – 36%). На догоспитальном этапе ХБП была диагностирована у 72 (57,6%) пациентов, у остальных диагноз был установлен в стационаре на основании анализа медицинской документации и результатов обследования. Критериям ХБП не соответствовал 31 (11%) пациент с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² без каких-либо указаний на патологию почек в анамнезе. По тяжести нарушения функции почек больные с ХБП распределились следующим образом (рис. 1). Стадия 3a встречалась несколько чаще, чем 3b – 33 (26,4%) и 19 (15,2%), соответственно.

ОПП развилось у 121 (43,5%) пациентов. Больные с ОПП и стабильной функцией почек не различались по возрасту и полу, длительности течения ХСН, анамнезу госпитализаций по поводу ОДХСН. Пациенты с ОПП по сравнению с больными без ОПП реже курили (38,8 и 54,8%, $p < 0,01$), у них чаще встречался инфаркт миокарда в анамнезе (70,3 и 29,3%, $p < 0,001$), стенокардия напряжения (59,5 и 31,2%; $p < 0,001$), уровни САД при поступлении < 120 (20,7 и 8,9%; $p = 0,01$) и < 110 мм

Table 2. Laboratory findings on admission in patients with CHF, depending on the development of acute renal injury
Таблица 2. Лабораторные показатели при поступлении больных с ОДХСН в зависимости от развития ОПП

Параметр	ОПП+ (n=121)	ОПП- (n=157)	P
СКр, мкмоль/л	144±85	110±52	0,001
СКр выше медианы (100 мкмоль/л), n (%)	73(60,3)	65(41,4)	0,002
СКФ _{СКД-ЕРЛ} , мл/мин/1,73 м ²	50±22	59±19	0,001
СКФ _{СКД-ЕРЛ} <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	75(62)	80(51)	0,07
СКФ _{СКД-ЕРЛ} ниже медианы (<54 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	69(57)	67(42,7)	0,02
СКФ _{СКД-ЕРЛ} ниже 30 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	28(23,1)	6(3,8)	<0,001
Мочевина сыворотки, ммоль/л	14,2±9,7	8,8±3,4	<0,001
ОПП – острое повреждение почек; СКр – креатинин сыворотки; СКФ – скорость клубочковой фильтрации			

Table 3. Comparative characteristics of patients with stable renal function, community-acquired and hospital acute kidney injury
Таблица 3. Сравнительная характеристика больных со стабильной функцией почек, внебольничным и госпитальным ОПП

Параметр	Без ОПП (n=157)	Внебольничное ОПП (n=57)	Госпитальное ОПП (n=64)
Мужчины, n (%)	85 (54,1)	45 (78,9)**	24 (37,5)***
Возраст, лет	70,1±10	66,2±10,2**	71,8±9,8††
Курение, n (%)	86 (54,8)	37 (64,9)	10 (15,6)***
Употребление алкоголя, n (%)	47 (29,9)	30 (52,6)**	8 (12,5)***
Анамнез госпитализаций с ОДХСН, n (%)	108 (68,8)	36 (63,2)	51 (79,7)†
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	46 (29,3)	34 (59,7)***	51 (79,7)***
САД, мм рт.ст.	144±27	130±38***	149±25†††
ДАД, мм рт.ст.	86±18	78±20**	87±9†††
СКр, мкмоль/л	110±52	163±97***	128±69††
Натрий сыворотки, ммоль/л	142,5±2,9	140,8±3,5*	142,9±4,1†
Хс, Ом/м	21,9±6,4	22,5±6,1	15,4±6,4***
Внутрибольничная смертность, n (%)	6 (3,8)	6 (10,5)	9 (14,1)*
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с группой без ОПП; †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с группой внебольничного ОПП			
ОПП – острое повреждение почек; СКр – креатинин сыворотки; ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; Хс – реактивное сопротивление			

рт.ст. (15,7 и 4,5%; p=0,001). Пациенты с ОПП характеризовались более выраженными нарушениями функции почек при поступлении (табл. 2) и явлениями гипергидратации по данным БИВА, о чем свидетельствовали более низкие значения активного R (224,7±48,8 и 250,3±61,9 Ом/м; p<0,01) и реактивного Хс (18,7±7,2 и 21,9±6,4 Ом/м; p<0,01) сопротивлений. Внутрибольничная смертность также была выше в группе с ОПП (12,4 и 5%; p<0,01).

Клинические варианты острого повреждения почек у пациентов с ОДХСН

В зависимости от сроков развития ОПП, анамнеза ХБП и характера течения были выделены и проанализированы шесть клинических вариантов ОПП: внебольничное и госпитальное, de novo и на фоне ХБП, транзиторное и персистирующее (табл. 3-5). Частота различных фенотипов ОПП представлена на рис. 2.

Внебольничное и госпитальное острое повреждение почек

В группе внебольничного ОПП по сравнению с группами госпитального ОПП и без ОПП преобладали мужчины, курящие и употребляющие алкоголь пациенты, у них чаще встречался инфаркт миокарда в анамнезе (79,7 и 59,7%; p<0,05) (табл. 3). Пациенты с внебольничным ОПП были моложе, характеризовались более низким уровнем САД, ДАД и натрия сыворотки, более высоким уровнем СКр при поступлении (табл. 3).

В группах с госпитальным ОПП и без ОПП параметры функционального состояния почек при поступлении значимо не различались, лишь количество больных со значениями СКр, соответствующих области 4-го квартиля (>132 мкмоль/л), было выше в группе с ОПП (39,1 и 9,6%; p<0,001). По сравнению с пациентами других двух групп они характеризовались большей частотой предшествующих госпитализаций по поводу ОДХСН, бо-

Table 4. Comparative characteristics of patients with stable renal function, acute renal damage de novo and acute kidney damage in CKD

Таблица 4. Сравнительная характеристика больных со стабильной функцией почек, ОПП de novo и ОПП на фоне ХБП

Параметр	Без ОПП (n=157)	ОПП de novo (n=63)	ОПП+ХБП (n=58)
Анамнез госпитализаций с ОДХСН, n (%)	108 (68,8)	35 (55,6)	51 (87,9)****
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	46 (29,3)	33 (52,4)**	52 (89,7)****
Стенокардия, n (%)	49(31,2)	30(47,6)*	42(72,4)****
АГ, n (%)	140 (89,2)	54 (85,7)	57 (98,3)**
СД 2 типа, n (%)	49 (31,2)	15 (23,8)	28 (48,3)**
Анемия, n (%)	63 (40,1)	14 (22,2)*	36 (62,1)****
ЧСС, уд/мин	88±17	98±24*	83±19†
СКр, мкмоль/л	110±52	105±43*	189±98****
Натрий сыворотки, ммоль/л	142,5±2,9	145,2±2,9***	140,1±3,1††
R, Ом/м	250,3±61,9	211,4±40,5**	233,6±52,2†
Хс, Ом/м	21,9±6,4	17,5±9,5	19,4±5**
Внутрибольничная смертность, n (%)	6 (3,8)	9 (14,3)*	6 (10,4)

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с группой без ОПП; †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с группой ОПП de novo
ОПП – острое повреждение почек; ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет;
ЧСС – частота сердечных сокращений; СКр – креатинин сыворотки; R – активное сопротивление; Хс – реактивное сопротивление

Table 5. Comparative characteristics of patients with stable renal function, transient and persistent acute kidney injury

Таблица 5. Сравнительная характеристика больных со стабильной функцией почек, транзиторным и персистирующим ОПП

Параметр	Без ОПП (n=157)	Транзиторное ОПП (n=65)	Персистирующее ОПП (n=56)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	46 (29,3)	41 (63,1)***	44 (78,6)***
Стенокардия, n (%)	49 (31,2)	38 (58,5)***	34 (60,7)***
Инсульт в анамнезе, n (%)	24 (15,3)	2 (3,1)*	10 (17,9)††
СД 2 типа, n (%)	49 (31,2)	12 (18,5)	31 (55,4)****
ХОБЛ, n (%)	47 (29,9)	21 (32,3)	28 (50)***
САД, мм рт.ст.	144±27	137±40*	143±23†
САД <110 мм рт.ст. n (%)	7 (4,5)	15 (23,1)***	4 (7,1)†
СКр при поступлении, мкмоль/л	110±52	133±65***	158±102*
Гемоглобин, г/дл	12,9±2,2	12,7±2,3	11,7±2,1***
ФВ ЛЖ, %	45±13	53±15***	42±14†††
ФВ ЛЖ <35%, n (%)	30 (19,1)	9 (13,9)	17 (30,4)†
R, Ом/м	250,3±61,9	229,6±39,5*	217,7±59,6**
Хс, Ом/м	21,9±6,4	21,4±7	14,8±5,5***††
Внутрибольничная смертность, n (%)	6 (3,8)	1 (1,5)	14 (25)****

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с группой без ОПП; †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с группой транзиторного ОПП
ОПП – острое повреждение почек; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; САД – систолическое артериальное давление;
ДАД – диастолическое артериальное давление; СКр – креатинин сыворотки; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; R – активное сопротивление;
Хс – реактивное сопротивление

лее выраженной степенью гидратации, оцененной по БИВА (табл. 3).

Пациенты с госпитальным ОПП по сравнению с пациентами без ОПП реже амбулаторно получали те-

рапию бета-адреноблокаторами (31,3 и 49,7%; p=0,01) и петлевыми диуретиками (18,8 и 37,6%; p<0,001), однако им чаще, чем больным с внебольничным ОПП впервые в стационаре назначалась тера-

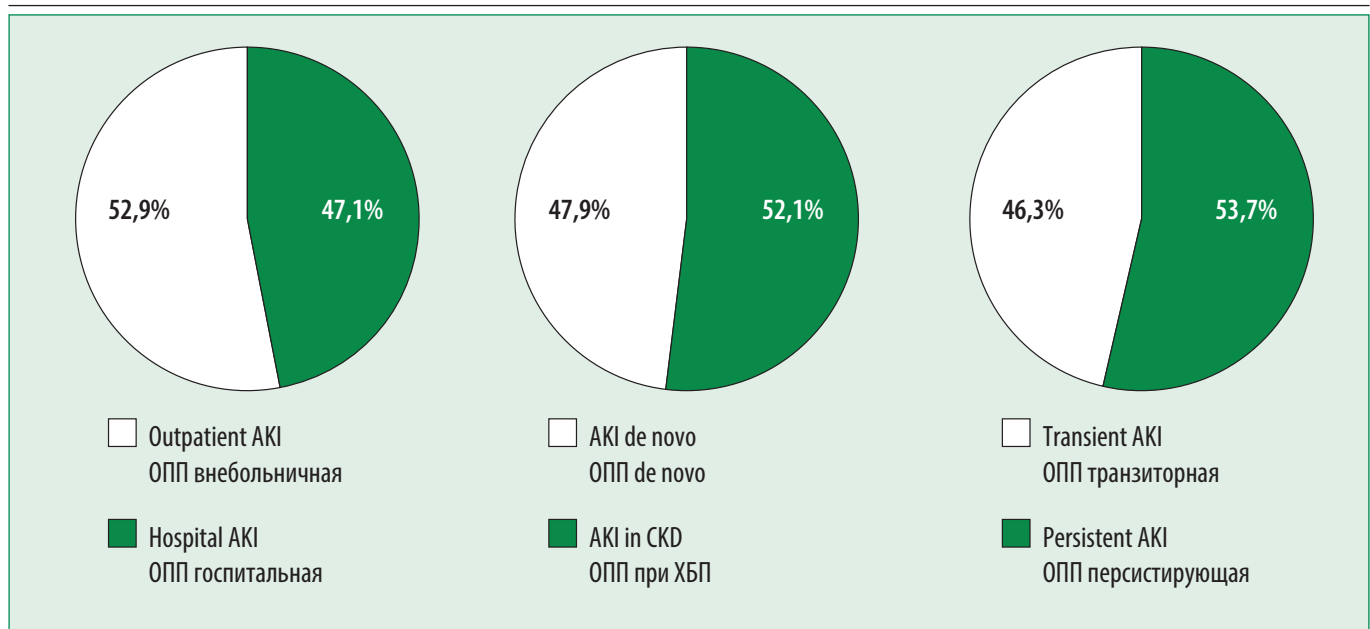


Figure 2. The rate of the different clinical variants of acute renal injury

Рисунок 2. Частота различных клинических вариантов острого повреждения почек

Note: AKI - acute kidney injury / Примечание: ОПП - острое повреждение почек.

пия ингибиторами АПФ (50 и 26,3%; $p < 0,01$), верошпиноном (54,7 и 28%; $p < 0,01$), препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) (42,2 и 24,6%; $p = 0,04$).

Риск внутрибольничной смертности был выше у больных с госпитальным ОПП по сравнению с пациентами без ОПП. В группе пациентов с внебольничным ОПП внутрибольничная смертность не отличалась от таковой в других группах сравнения (табл. 3).

Острое повреждение почек de novo и на фоне хронической болезни почек

Пациенты с ОПП на фоне ХБП по сравнению с пациентами с ОПП de novo и больными без ОПП характеризовались большей частотой госпитализаций по поводу ОДХСН в анамнезе, большей частотой АГ, СД, анемии, более высоким СКр при поступлении (табл. 4). У пациентов с ОПП de novo и на фоне ХБП чаще встре-

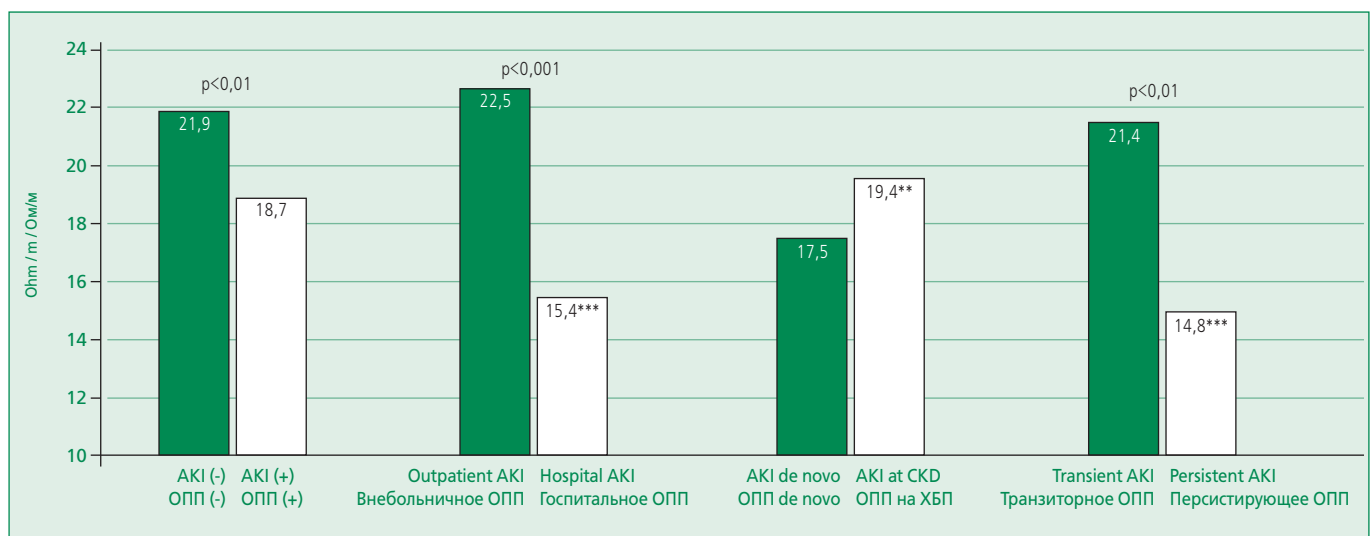


Figure 3. The reactance X_c (Ohm / m) at various clinical variants of acute kidney injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure

Рисунок 3. Реактивное сопротивление X_c (Ом/м) при различных клинических вариантах острого повреждения почек у пациентов с ОДХСН.

AKI - acute kidney injury, CKD - chronic kidney disease. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ vs group AKI (-)

ОПП – острое повреждение почек, ХБП – хроническая болезнь почек. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с группой ОПП (-)

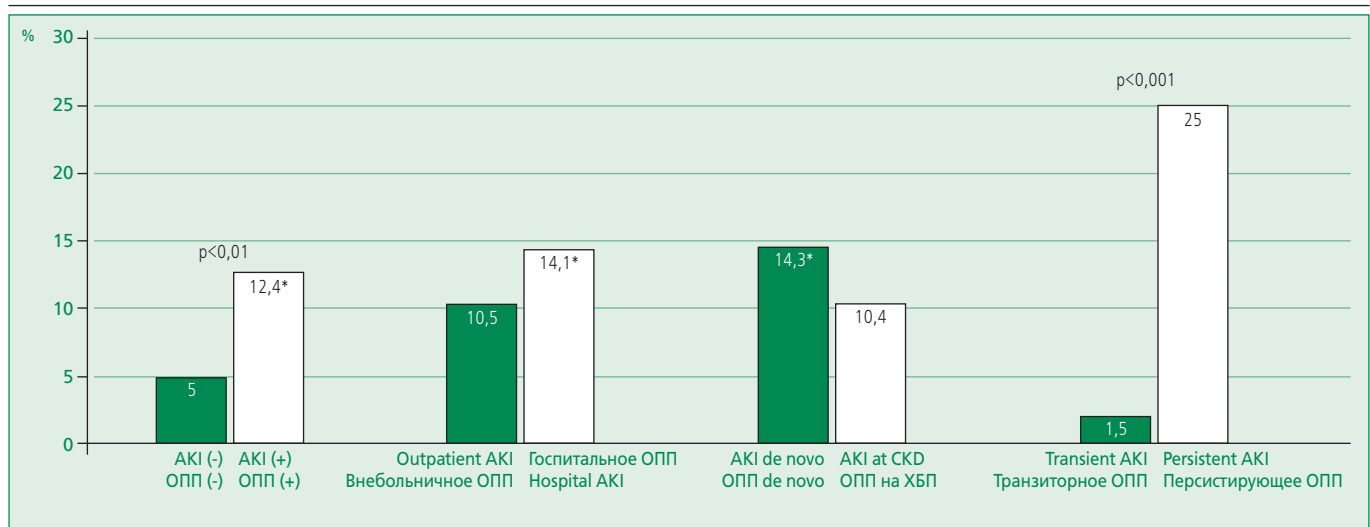


Figure 4. In-hospital mortality (%) at various clinical variants of acute kidney injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure

Рисунок 4. Внутрибольничная смертность (%) при различных клинических вариантах острого повреждения почек у пациентов с ОДХСН.

AKI - acute kidney injury, CKD - chronic kidney disease. * p<0,05; *** p<0,001 vs group AKI (-)

ОПП – острое повреждение почек, ХБП – хроническая болезнь почек. * p<0,05; *** p<0,001 по сравнению с группой ОПП (-)

чался инфаркт миокарда в анамнезе и стенокардия напряжения, чем в группе со стабильной функцией почек.

У пациентов с ОПП de novo в отличие от пациентов двух групп сравнения реже встречалась анемия. Больные характеризовались меньшим уровнем СКр при поступлении, более высокой ЧСС, степенью гидратации, риском внутрибольничной смертности (табл. 4). Пациенты с ОПП на фоне ХБП не отличались от пациентов со стабильной функцией почек по исходам.

Пациенты с ОПП de novo по сравнению с больными без ОПП реже амбулаторно получали терапию бета-адреноблокаторами (20,6 и 49,7%; p<0,001) и петлевыми диуретиками (15,9 и 37,6%; p=0,002), им чаще, чем больным с ОПП и ХБП впервые в стационаре назначали бета-адреноблокаторы (52,4 и 32,8%; p<0,05) и АСК (42,9 и 24,1%; p<0,05).

Транзиторное и персистирующее острое повреждение почек

Пациенты с ОПП (как транзиторным, так и персистирующим) по сравнению с пациентами без ОПП характеризовались более высокой частотой инфаркта миокарда в анамнезе, стенокардии, более высоким уровнем СКр при поступлении, более выраженной гидратацией по БИВА (меньшими значениями активного сопротивления R) (табл. 5). У пациентов с транзиторным ОПП по сравнению с больными двух других групп отмечались меньшие уровни САД при поступлении, более высокие значения ФВ ЛЖ, они реже имели инсульт в анамнезе. Пациенты с персистирующим ОПП по сравнению с больными без

ОПП или с транзиторным ОПП чаще страдали СД, ХОБЛ, характеризовались меньшим уровнем гемоглобина, меньшими значениями реактивного сопротивления Xc, более высоким риском внутрибольничной смертности. Пациенты с транзиторным ОПП и больные без ОПП не различались по риску этого исхода.

Пациенты с персистирующим ОПП по сравнению с пациентами без ОПП реже амбулаторно получали терапию петлевыми диуретиками (16,1 и 37,6%, p<0,05).

Статус гидратации, оцененный по БИВА, при различных клинических вариантах острого повреждения почек

Анализ параметров, по которым различаются пациенты с разными клиническими вариантами ОПП и пациенты без ОПП, показал, что общим отличием является более выраженная гидратация у пациентов с ОПП. При этом только пациенты с ОПП в целом, госпитальным и транзиторным ОПП характеризовались меньшими значениями реактивного сопротивления Xc (рис. 3), а пациенты с ОПП de novo – меньшими значениями активного сопротивления R (свидетельствующими о большей гидратации) по сравнению с больными без ОПП.

Прогностическое значение различных клинических вариантов острого повреждения почек

Суммируя данные о прогностическом значении ОПП и его фенотипов у пациентов с ОДХСН, следует сказать, что ОПП в целом ассоциировано с более высоким риском внутрибольничной смертности. Однако риск

внутрибольничной смертности по сравнению с пациентами без ОПП достоверно увеличивается только у больных с госпитальным ОПП, ОПП de novo и персистирующим ОПП. Обращает внимание, что именно эти прогностически неблагоприятные варианты ОПП отличались от группы без ОПП более выраженной гидратацией, оцененной по БИВА, а также меньшей частотой назначения петлевых диуретиков и бета-блокаторов на амбулаторном этапе. Риск внутрибольничной смертности в группах больных с внебольничным ОПП, ОПП на фоне ХБП и транзиторным ОПП достоверно не отличается от такового в группе пациентов со стабильной функцией почек (рис. 4).

Обсуждение

Нарушение функционального состояния почек часто встречается у пациентов с ХСН (45-63,6%) и является независимым негативным прогностическим фактором повторных госпитализаций и сердечно-сосудистой смерти [36,37]. ОДХСН является одной из основных причин госпитализации этих больных [38,39] и осложняется развитием ОПП, по данным различных авторов, в 24-70% случаев [40-42]. По нашим данным распространенность острой и хронической дисфункции почек у пациентов с ОДХСН составляет 67,6%, при этом ОПП было выявлено в 43,5% случаев, хроническая болезнь почек – у 45% больных.

Было выявлено 6 фенотипов развития ОПП: внебольничное и госпитальное, de novo и на фоне ХБП, транзиторное и персистирующее. Госпитальное ОПП чаще развивалось у женщин с анамнезом частых регоспитализаций в связи с ОДХСН, не получавших адекватной терапии ХСН на амбулаторном этапе и, соответственно, поступавших с более выраженной степенью гидратации, оцененной по БИВА. В настоящее время венозный застой рассматривается в качестве ведущего механизма развития ОПП у больных ОДХСН. Дополнительным фактором риска в данной ситуации могло быть назначение таким пациентам впервые ингибиторов АПФ (50 и 26,3%, $p < 0,01$), что, особенно в сочетании с интенсивной терапией петлевыми диуретиками, может привести к снижению фильтрационного давления [43]. Риск внутрибольничной смертности у этих пациентов был выше по сравнению с пациентами без ОПП. В группе внебольничного ОПП по сравнению с группами госпитального ОПП и без ОПП преобладали мужчины, курящие и употребляющие алкоголь пациенты, у них чаще встречался инфаркт миокарда в анамнезе, что позволяет предположить у них смешанный генез ХСН.

Пациенты с ОПП на фоне ХБП характеризовались большей частотой госпитализаций по поводу ОДХСН

в анамнезе, у них чаще встречались АГ, СД, анемия, СКр при поступлении был выше, чем у больных с ОПП de novo и без ОПП. При ОПП de novo отмечались более выраженные явления гипергидратации, больные реже получали стандартную терапию ХСН на амбулаторном этапе в полном объеме – им реже назначались бета-блокаторы и петлевые диуретики. В этой группе риск внутрибольничной смерти был выше, чем в группе со стабильной функцией почек (14,5 и 5%, $p < 0,05$), в то время как по данным Zhou Q. и соавт. смертность в группе с ОПП на фоне ХБП была выше и достигала 24,5% ($p < 0,05$) [20]. Можно предположить, что ведущей причиной более тяжелого течения ОПП de novo и его негативного влияния на прогноз является неадекватная терапия больных этой группы вне стационара.

У пациентов с транзиторным ОПП по сравнению с больными двух других групп отмечались меньшие уровни АД при поступлении, более 20% больных поступили с САД менее 110 мм рт.ст., что позволяет предположить в качестве причины развития этого варианта ОПП системную гипотонию и гипоперфузию почечной ткани [43]. Пациенты с персистирующим ОПП чаще страдали СД, хронической обструктивной болезнью легких, характеризовались меньшим уровнем гемоглобина, меньшими значениями реактивного сопротивления Хс, они реже амбулаторно получали терапию петлевыми диуретиками, у них был самый высокий (25%) риск внутрибольничной смерти [44].

Заключение

Таким образом, установлена высокая (67,6%) частота кардиоренальных взаимодействий у пациентов, госпитализированных с ОДХСН. В этой популяции больных широко распространена ХБП (45%), часто развивается ОПП (43,5%). Прогностически неблагоприятными (ассоциированными с более высоким риском внутрибольничной смертности) вариантами ОПП являются госпитальное ОПП, ОПП de novo, персистирующее. Пациенты с данными фенотипами ОПП характеризовались более выраженной гидратацией, неадекватной амбулаторной терапией (низкой частотой назначения петлевых диуретиков и бета-адреноблокаторов).

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

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

References / Литература

1. Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9731): 2073-81.
2. Middleton R.J., Foley R.N., Hegarty J. et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 88-92.
3. Segura J., Garcia-Donair J., Praga M., Rulope L.M. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 17 (Suppl 2): 136-40.
4. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
5. Collins A.J., Vassalotti J.A., Wang C. et al. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (Suppl 3): 71-7.
6. Herzog C. Kidney disease in cardiology. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(8): 42-6.
7. McCullough P.A., Li S., Jurkovic C.T. et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008; 51 (Suppl 2): 38-45.
8. Foley R., Murray A., Li S. et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 489-95.
9. McClellan W.M., Resnick B., Lei L. et al. Prevalence and severity of chronic kidney disease and anemia in the nursing home population. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11: 33-41.
10. Collins A.J., Foley R.N., Herzog C. et al. United States Renal Data System 2008 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 1-374.
11. Gottlieb S.S., Abraham W., Butler J. et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 136-41.
12. Jose P., Skali H., Anavekar N. et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2886-91.
13. Latchamsetty R., Fang J., Kline-Rogers E. et al. Prognostic value of transient and sustained increase in in-hospital creatinine on outcomes of patients admitted with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99(7): 939-42.
14. Lassnig A., Schmid E.R., Hiesmayr M. et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med* 2008; 36: 1129-37.
15. Smith G.L., Vaccarino V., Kosiborod M. et al. Worsening renal function: What is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail*. 2003; 9: 13-25.
16. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
17. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: 204-12.
18. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int., (Suppl)* 2012; 2: 1-138.
19. Ronco C., McCullough P., Anker S. et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-11.
20. Zhou Q., Zhao C., Xie D. et al. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: impact on outcomes. *BMC Nephrology* 2012; 13: 51.
21. Virzi G.M., Clementi A., Brocca A. et al. The hemodynamic and nonhemodynamic crosstalk in cardiorenal syndrome type 1. *Cardiorenal Med* 2014; 4:103-12.
22. Haase M., Muller C., Damman K. et al. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013; 182: 99-116.
23. Hillege H.L., Girbes A.R., De Kam P.J. et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 11: 203-10.
24. Schrier R.W., Abraham W.T. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-85.
25. Adams K.F., Fonarow G.C., Emerman C.L. et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-16.
26. Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T. et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 768-77.
27. Massie B.M., O'Connor C.M., Metra M. et al. PROTECT Investigators and Committees. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 1419-28.
28. Chen H.H., Anstrom K.J., Givertz M.M. et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 2533-43.
29. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. et al. Secular trends in renal dysfunction and outcomes in hospitalized heart failure patients. *J Card Fail* 2006; 12: 257-62.
30. Forman D.E., Butler J., Wang Y. et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 61-7.
31. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
32. Mareev V.J., Ageev F.T., Arutjunov G.P. et al. National guidelines OSSH, the RKO and RNMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Serdechnaja Nedostatochnost'* 2013; 7(81): 379-472. In Russian (Мареєв В.Ю., Агєєв 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).
33. National guidelines. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. St.Peterburg: Levsha; 2012. In Russian (Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Санкт-Петербург: Левша; 2012).
34. Clinical guidelines. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardiovascular nephroprotektii strategy. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal* 2014; 8(112): 7-37. In Russian (Клинические рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский Кардиологический Журнал 2014; 8 (112): 7-37).
35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013; 3: 1-150.
36. Ahmed A., Rich M.W., Sanders P.W. et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol* 2007; 99: 393-8.
37. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e18e209.
38. Campbell R.C., Sui S., Filippatos G. et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 186-93.
39. Storrow A.B., Jenkins C.A., Self W.H. et al. The burden of acute heart failure on us emergency departments. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 269e77.
40. Gottlieb S.S., Abraham W., Butler J. et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 136-41.
41. Krumholz H.M., Chen Y.T., Vaccarino V. et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or = 65 years of age with heart failure. *Am J Card* 2000; 85: 1110-13.
42. Cowie M.R., Komajda M., Murray-Thomas T. et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J* 2006; 27: 1216-22.
43. McCullough P.A., Kellum J.A., Mehta R.L. et al. ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes. *Contrib Nephrol Basel Karger* 2013; 182: 99-116.
44. Hsu C.Y., Chertow G.M., McCulloch C.E. et al. Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 891-8.

Поступила: 11.04.2016
Принята в печать: 21.04.2016

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ АРГО-2)

Н.М. Ахмеджанов^{1*}, Д.В. Небиеридзе¹, А.С. Сафарян¹, В.А. Выгодин¹, А.Ю. Шураев², О.Н. Ткачева¹, А.С. Лишута³

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

² Фармацевтический завод ЭГИС, представительство в России 121108, Москва, ул. Ивана Франко, 8

³ Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель. Изучить особенности гиполипидемической терапии розувастатином у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной амбулаторной клинической практике.

Материал и методы. В исследование включались пациенты в возрасте 30 лет и старше, обратившиеся к участковым терапевтам или кардиологам поликлиник в период с октября 2013 г. до июля 2014 г. Каждый пациент заполнял специальную анкету. Определение общего холестерина (ОХС) крови проводилось без специальной подготовки пациента при помощи портативного фотометрического анализатора крови. При наличии показаний в соответствии с Рекомендациями врач назначал терапию розувастатином, выбирая дозу препарата по своему усмотрению. Повторное определение уровня ОХС проводилось через 1 мес.

Результаты. Исходно ОХС был определен у 10547 пациентов, и всем был рекомендован прием розувастатина. Повторное определение уровня ОХС через 33 дня было проведено у 7897 пациентов. Исходный уровень ОХС у них составил $6,37 \pm 0,89$, а при повторном определении на фоне назначенной терапии розувастатином – $4,89 \pm 0,81$ ($p < 0,001$). Динамика уровня ОХС составила -22% ($p < 0,001$). Средняя назначенная доза розувастатина была $11,88 \pm 5,1$ мг. Наиболее часто – в 62,8% случаев розувастатин назначался в дозе 10 мг/сут, у 27,3% пациентов доза составила 20 мг/сут, у 9,2% пациентов – 5 мг/сут, и только в 0,5% случаев доза была максимальной.

Заключение. В реальной клинической практике у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска лечение розувастатином назначается, как правило, в средних дозах и крайне редко – в максимальной дозе, несмотря на доказанный гиполипидемический эффект препарата.

Ключевые слова: дислипидемия, общий холестерин, реальная практика, статины.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):147–153

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153>

Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study)

N.M. Akhmedzhanov^{1*}, D.V. Nebieridze¹, A.S. Safaryan¹, V.A. Vygodin¹, A.Yu. Shuraev², O.N. Tkacheva¹, A.S. Lishuta³

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

² EGIS Pharmaceuticals, Representation in Russia. Ivana Franko ul. 8, Moscow, 121108 Russia

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

Aim. To study the features of lipid-lowering therapy with rosuvastatin in high and very high cardiovascular risk patients in real outpatient practice.

Material and methods. Patients ≥ 30 years, visited internists or cardiologists of district outpatient clinics in the period from October 2013 to July 2014 were included into the study. Each patient fill in questionnaire. Determination of total cholesterol (TC) level was performed without special preparation of the patient using a portable photometric blood analyzer. Doctors prescribed rosuvastatin therapy when indicated, in accordance with the Guidelines, choosing the dose on their own. Repeated TC level was determined after 1 month.

Results. TC level was initially determined in 10547 patients. Rosuvastatin treatment was recommended for all patients. Repeated TC level determination was performed in 7897 patients in an average after 33 days. Baseline TC level in them was 6.37 ± 0.89 mmol/l, and after 1 month while taking rosuvastatin – 4.89 ± 0.81 mmol/l ($p < 0.001$). The change of TC level was -22% ($p < 0.001$). The average prescribed dose of rosuvastatin was 11.88 ± 5.1 mg per day. The most often (62.8%) rosuvastatin was prescribed in a dose of 10 mg per day, in 27.3% of patients – 20 mg per day, in 9.2% – 5 mg per day, and only 0.5% of patients took it in the maximal dose.

Conclusion. In real clinical practice, rosuvastatin for treatment of patients with high or very high cardiovascular risk is often prescribed in moderate doses and rarely in the maximum dose despite the proven lipid-lowering effect.

Keywords: dyslipidemia, total cholesterol, real practice, rosuvastatin.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):147–153

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153>

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

Сведения об авторах:

Ахмеджанов Набир Мигдатович – к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений ГНИЦ ПМ

Небиеридзе Давид Васильевич – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела

Сафарян Ануш Сергеевна – к.м.н., в.н.с. того же отдела

Выгодин Владимир Анатольевич – с.н.с. лаборатории медицинской биостатистики отдела эпидемиологии

хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Шураев Арсений Юрьевич – менеджер по препарату представительства Фармацевтический завод ЭГИС

Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела изучения процессов старения и профилактики

возраст-ассоциированных заболеваний ГНИЦ ПМ

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

Гиперхолестеринемия (ГХС) сохраняет одну из лидирующих позиций среди факторов, влияющих на преждевременную смертность в Российской Федерации, уступая лишь артериальной гипертензии (АГ) [1]. При этом ГХС входит в число основных факторов риска инфаркта миокарда и инсульта [1,2]. Снижение уровня холестерина сопровождается снижением и риска основных сердечно-сосудистых осложнений, а также улучшением прогноза [1,2]. Оценка уровня холестерина обязательно проводится при диспансеризации и служит одним из основных целевых параметров при контроле лечения [1,2].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ распространенность ГХС [общий холестерин (ОХС) $\geq 5,0$ ммоль/л] в РФ составила 62% [3], а выраженной ГХС (ОХС $> 6,2$ ммоль/л) – 44% [4]. При этом высокие и максимальные дозы статинов, как правило, назначаются редко, хотя это требуется в соответствии с рекомендациями для определенной категории пациентов – после перенесенного острого коронарного синдрома, реваскуляризации, ишемического инсульта [4]. Для получения всесторонней картины необходимы обследования различных когорт пациентов в практическом здравоохранении.

Целью данного исследования было изучение особенностей гиполипидемической терапии розувастатином у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике.

Материал и методы

В соответствии с протоколом в исследование включались пациенты в возрасте 30 лет и старше, обратившиеся к участковым терапевтам или кардиологам поликлиник в период с октября 2014 г. до июля 2015 г. по поводу следующих заболеваний:

- стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС)
- АГ
- любой вид реваскуляризации в анамнезе
- ишемический инсульт в анамнезе
- гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение периферических сосудов (сонные, бедренные артерии, аневризма аорты).

Исследование проводилось в 108 городах РФ: Адыгейск, Ангарск, Архангельск, Астрахань, Барнаул, Белгород, Белореченск, Бердск, Благовещенск, Боровск, Бронницы, Брюховецкая, Брянск, Владивосток, Владимир, Волгоград, Волгодонск, Волжский, Вологда, Воронеж, Воскресенск, Выселки, Егорьевск, Екатеринбург, Жуковский, Звенигород, Ижевск, Иркутск, Йошкар-Ола, Казань, Калининград, Калуга, Кемерово, Киров, Козьмодемьянск, Коломна, Кореновск, Красногорск, Краснодар, Красноярск, Кропоткин, Курган, Курск, Лобня, Люберцы, Магнитогорск, Минеральные Воды, Москва, Мурманск, Мытищи, Наро-Фоминск, Невинномысск, Нижний Новгород, Новокузнецк, Новомосковск, Новороссийск, Новосибирск, Омск, Орел, Орехово-Зуево, Петропавловск Камчатский, Пенза, Пермь, Петрозаводск, Подольск, Пушкино, Пятигорск, Реутов, Ростов-на-Дону, Рыбинск, Самара, Санкт-Петербург, Саратов, Севастополь, Северодвинск, Семилуки, Сергиев Посад, Серпухов, Симферополь, Смоленск, Ставрополь, Сыктывкар, Таганрог, Тверь, Тимашевск, Тихорецк, Тольятти, Томск, Тула, Тюмень, Улан-Удэ, Ульяновск, Усть-Лабинск, Уфа, Хабаровск, Химки, Чехов, Челябинск, Череповец, Чехов, Чита, Шахты,

Шелехов, Шуя, Щекино, Щелково, Электросталь, Ялта, Ярославль.

Участниками исследования были 880 врачей (большинство терапевты и кардиологи), работающих в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

Всем центрам, принимающим участие в исследовании, было рекомендовано включать в исследование пациентов, последовательно приходящих на прием и удовлетворяющих критериям включения, во избежание ошибок выборки.

В исследование не включались пациенты, отказавшиеся от определения уровня общего холестерина экспресс-методом в момент данного визита к врачу. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Определение ОХС проводилось без специальной подготовки пациента (голодание в течение 12 ч), в кабинете кардиолога или терапевта при помощи портативных биохимических анализаторов крови Аккутренд® Плюс (Roche Diagnostics, Германия). Система Аккутренд® Плюс представляет собой портативный фотометрический анализатор крови, позволяющий в течение 3 мин определить уровень ОХС. Капля капиллярной крови из пальца наносилась непосредственно на тест-полоску вне прибора, что позволяло его использовать в кабинете врача, и не требовало какой-либо специальной лабораторной подготовки. Встроенный режим проверки качества тестирования обеспечивает точность и надежность результатов [5].

При наличии показаний для гиполипидемической терапии всем пациентам рекомендовался прием розувастатина. Доза препарата определялась лечащим врачом в зависимости от клинической ситуации в соответствии с действующими рекомендациями РКО/НОА (2012) [1]. Контроль уровня ОХС проводился на повторном визите через 33 дня на фоне рекомендованной терапии.

Статистический анализ результатов настоящего исследования проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США). Применялись параметрические и непараметрические алгоритмы вариационной статистики, учитывающих шкалы измерений каждого показателя. В частности, для показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали средние значения, стандартные отклонения, ошибки среднего значения, медианы, интерквартильные расстояния и т.п. Для показателей, измеряемых по номинальной («наличие/отсутствие») или ранговой шкале, определяли частоту регистрации разных порядковых оценок показателя в процентах. При анализе межгрупповых различий для показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента

для независимых выборок по соответствующим формулам – в трех различных модификациях, учитывающих особенности статистического распределения конкретных показателей. Значимость внутригрупповой динамики таких показателей за период лечения оценивали по соответствующим t-критериям для парных измерений. В случае «бинарных» показателей, значимость различия частоты выявления фактора в двух сравниваемых группах больных оценивали также по t-критерию Стьюдента, но с учетом arcsin-преобразования Фишера. Корреляционные связи оценивали с помощью коэффициентов линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена, а также коэффициентов связи Tau-b Кендалла и коэффициентов сопряженности Крамера, статистическая значимость которых оценивалась системой SAS по соответствующим формулам. Связи между ранговыми и бинарными показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности, а значимость таких связей – на основе трех различных модификаций χ^2 -квадрат критерия Пирсона и критерия точной вероятности Фишера.

Результаты

Первоначально уровень ОХС был определен у 10986 пациентов. Розувастатин был назначен 10547 пациентам. На повторном визите через 33 дня на фоне приема розувастатина было проведено определение ОХС у 7897 пациентов, которые и были включены в окончательный анализ. При опросе пациентов было выявлено, что 99,4% из них принимали препарат Розулип (ЭГИС).

Основные параметры, изучавшиеся в ходе исследования у повторно обследованных пациентов, представлены в табл. 1.

Большинство обследованных были женщины (57,91%). Обращает на себя внимание, что исходный уровень ОХС значительно превышал рекомендованный для пациентов высокого ($\leq 4,5$ ммоль/л) и очень высокого ($\leq 4,0$ ммоль/л) сердечно-сосудистого риска уровень, и при этом большинство пациентов ответило в анкете, что им не назначались статины.

Распределение пациентов по исходному уровню холестерина представлено на рис. 1. Большинство пациентов (65%) имело уровень ОХС в диапазоне от 5,5 до 6,9 ммоль/л.

Назначенная доза розувастатина представлена на рис. 2. Наиболее часто назначались дозы 10 и 20 мг/сут – 62,8% и 27,3%, соответственно. Практически не назначалась максимальная доза 40 мг/сут – всего в 0,5% случаев. Средняя доза розувастатина составила 11,88 мг/сут.

Средний уровень ОХС через 33,32 $\pm$ 0,10 дня приема розувастатина снизился на 1,48 $\pm$ 0,009 ммоль/л и составил 4,89 $\pm$ 0,009 ммоль/л ($p < 0,009$).

На рис. 3 представлено снижение ОХС в зависимости от назначенной дозы. Выраженность эффекта закономерно нарастала по мере увеличения дозы препарата.

Большее снижение уровня ОХС отмечалось у пациентов с исходно более высокими уровнями ОХС (рис. 4)

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients during the initial and follow-up examination (while taking rosuvastatin) (n=7897)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов прошедших исходное и повторное обследование (на фоне приема розувастатина) (n=7897)

Параметр	Значение
Возраст, лет	60,82 $\pm$ 0,11
Мужчины, %	42,09
Возрастной фактор риска ССЗ (>55 лет для женщин;>45 лет для мужчин), %	81,26
Работает, %	42,3
Не работает, %	9,4
Пенсионер, %	33,7
Инвалид, %	14,46
Образование неполное среднее, %	3,56
Образование высшее, %	39,54
Женат/замужем, %	71,5
Не женат/не замужем, %	6,3
Разведен(а), %	7,4
Вдовец(а), %	14,77
ИБС, %	57,71
АГ, %	87,94
ИМ в анамнезе, %	20,87
КШ/стентирование в анамнезе, %	9,17
Сахарный диабет, %	21,91
Инсульт, %	8,78
Мерцательная аритмия, %	11,89
Периферический атеросклероз, %	12,65
Принимали ранее симвастатин, %	12,14
Принимали ранее аторвастатин, %	28,9
Принимали ранее розувастатин, %	4,39
Статины не назначались, %	76,39
ИМТ по Кетле, кг/м ²	28,43 $\pm$ 0,045
Ожирение ИМТ $\geq$ 30, %	30,53
Курение, %	24,46
Систолическое АД, мм рт.ст.	145,14 $\pm$ 0,189
Диастолическое АД, мм рт.ст.	87,29 $\pm$ 0,118
Наличие АГ (>140/90 мм рт.ст.), %	76,16
ОХС на исходном визите, ммоль/л	6,37 $\pm$ 0,010
Наличие гиперхолестеринемии на данном визите (>5 ммоль/л), %	94,91
Данные представлены в виде М $\pm$ т, если не указано иное	
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; КШ – коронарное шунтирование; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин	

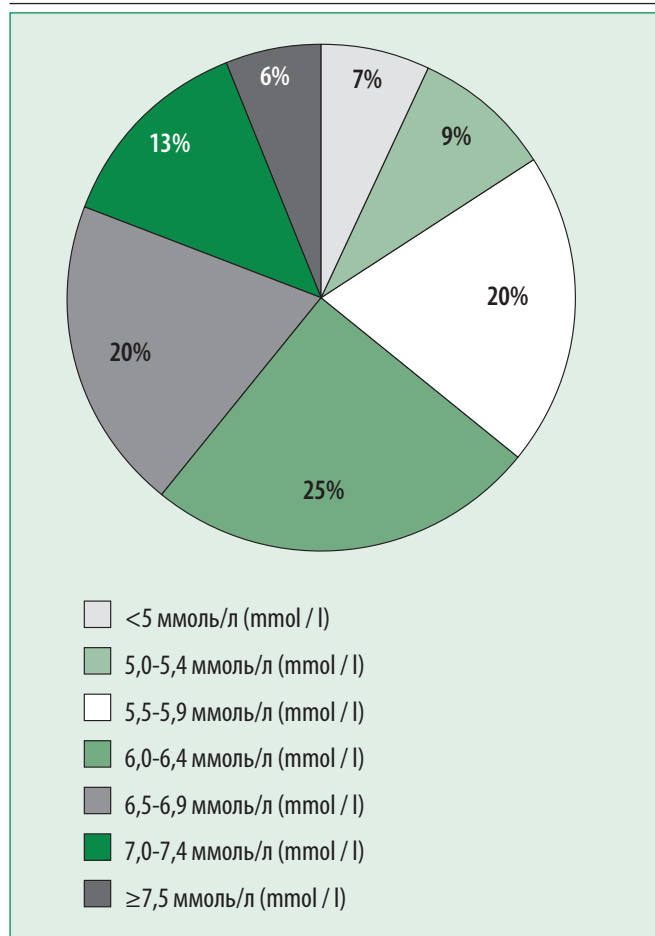


Figure 1. Division of patients by baseline levels of cholesterol (n=10547)

Рисунок 1. Распределение пациентов по исходному уровню холестерина (n=10547)

Более высокие дозы розувастатина назначались пациентам с исходно более высоким уровнем ОХС (рис. 5)

После приема розувастатина в течение одного мес значительно снизилось число пациентов с выраженным повышением уровня ОХС (рис. 6)

Обсуждение

Следует отметить достаточно высокую распространенность гиперхолестеринемии не только среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но даже и в общей популяции [3,6-8].

Однако в практическом здравоохранении, несмотря на доступность информации о необходимости применения статинов и достижения целевых уровней ОХС, выявлена крайне низкая частота последнего. При сравнении с другими регистрами и данными исследований отмечается совпадение по достаточно редкому использованию адекватных доз статинов, даже среди пациентов, нуждающихся в назначении их максимальных доз [4]. Схожая ситуация с распространенностью гиперхолестеринемии и ее лечением наблюдается не только в России, но и в других странах [9,10].

Рекомендации по рациональной фармакотерапии в кардиологии советуют при выборе конкретного препарата учитывать наличие его международной регистрации, особенно в Евросоюзе и США. В нашем исследовании пациентам был рекомендован прием препаратов розувастатина, одного из наиболее эффективных представителей своей группы. При этом основная доля пациентов принимала Розулип (ЭГИС, Венгрия).

Для данного препарата была ранее продемонстрирована биологическая и терапевтическая эквивалентность.

В 2009 г. исследовательской лабораторией Algorithm Pharma Inc. (Quebec, Canada) было проведено рандомизированное слепое перекрестное исследование биоэквивалентности препарата Розулип оригинальному препарату (код исследования МС-0129). По результатам исследования был сделан вывод, что изучаемый препарат розувастатина полностью биоэквивалентен оригинальному препарату по всем фармакокинетическим параметрам.

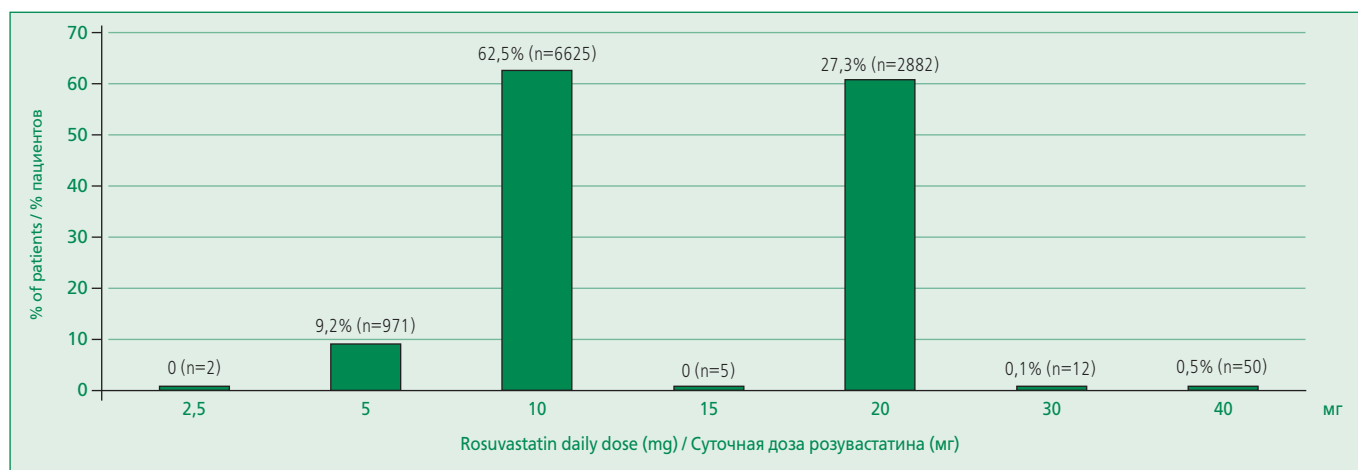


Figure 2. The frequency of rosuvastatin daily doses (n=7897)

Рисунок 2. Частота суточных доз розувастатина (n=7897)

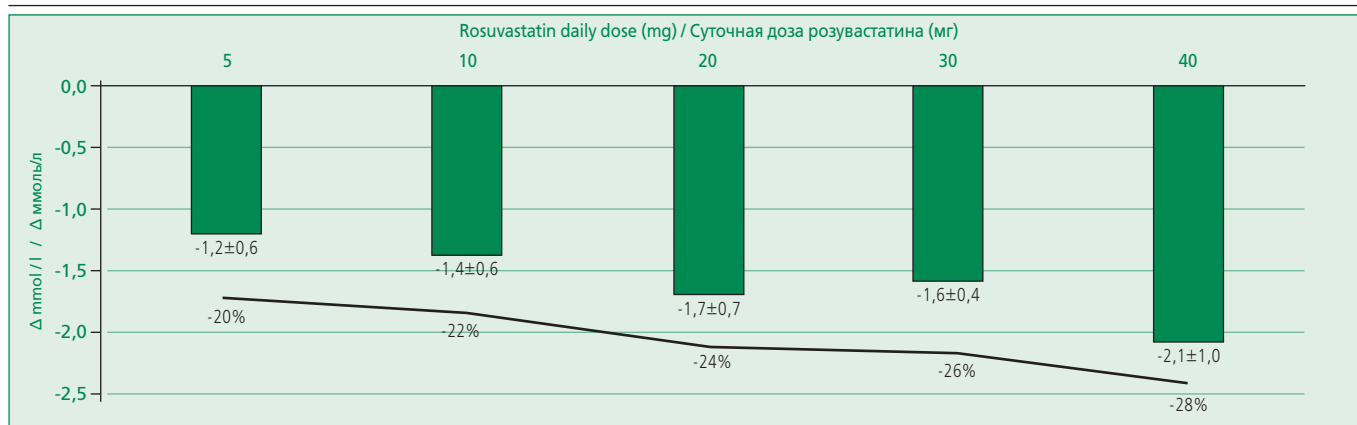


Figure 3. Changes in total cholesterol levels, depending on the prescribed dose of rosuvastatin (n=7897)

Рисунок 3. Динамика уровня ОХС в зависимости от назначенной дозы розувастатина (n=7897)

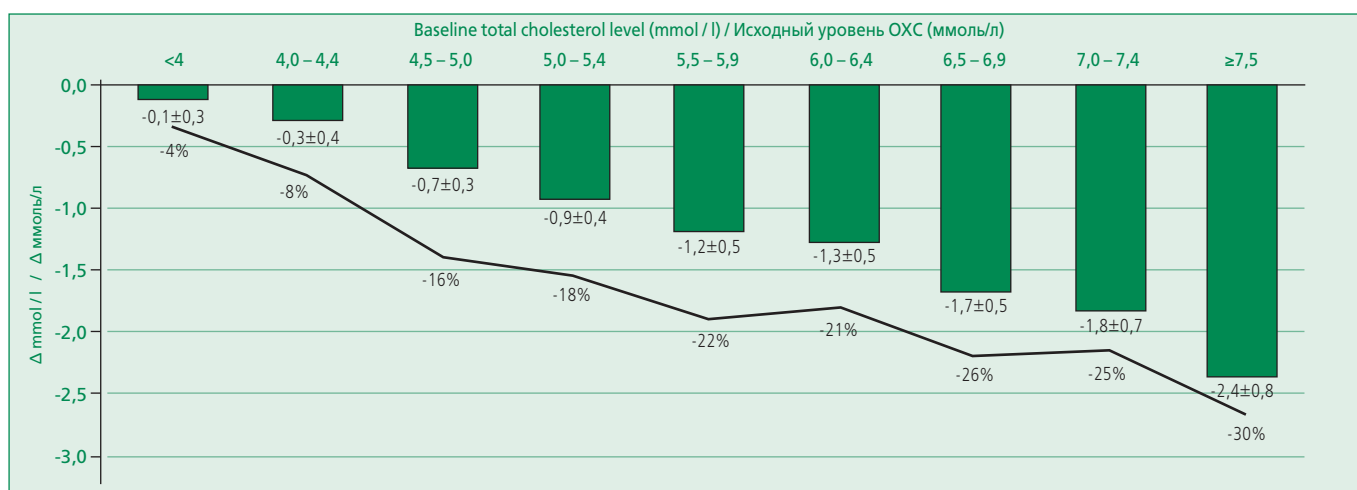


Figure 4. The level of cholesterol in the first admission and follow-up visit (n=7897)

Рисунок 4. Уровень холестерина на первом приеме и при контрольном визите (n=7897)

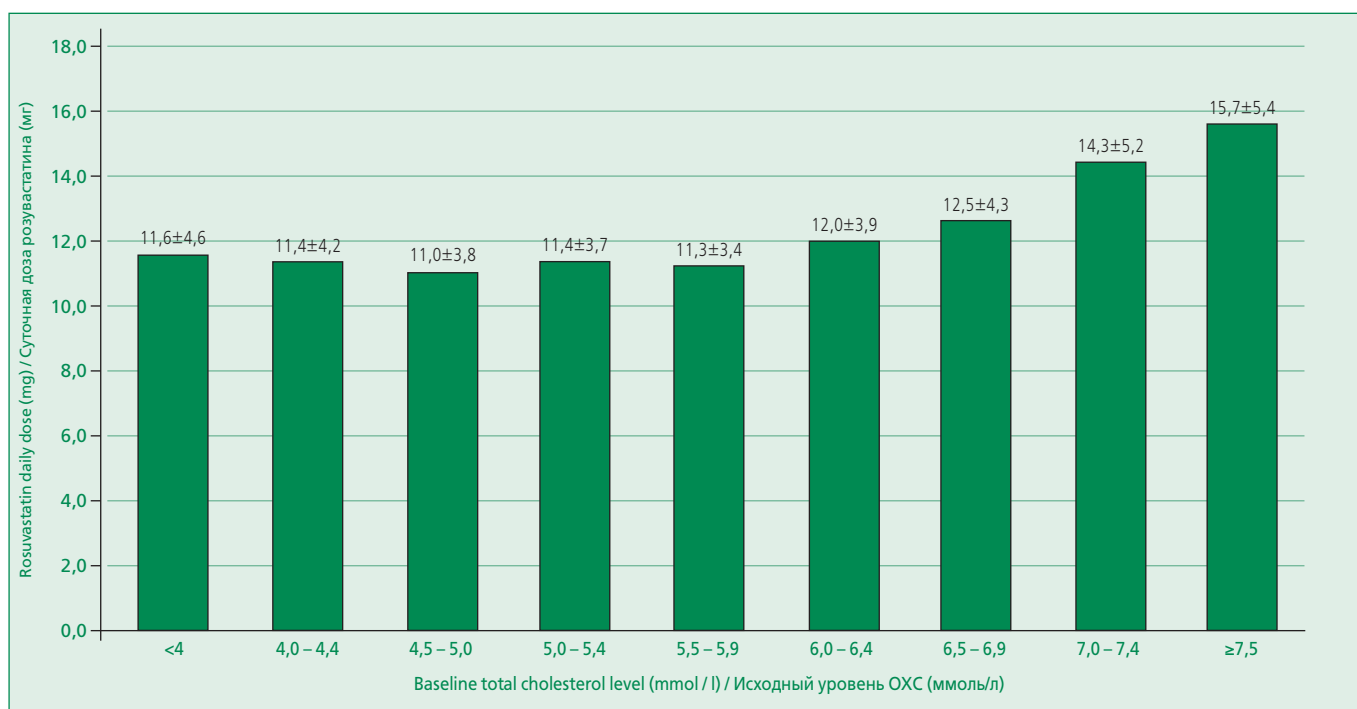


Figure 5. The average dose of rosuvastatin is assigned depending on the level of cholesterol (n=10547)

Рисунок 5. Средняя назначенная доза розувастатина в зависимости от уровня холестерина (n=10547)

В 2013 г. в Республиканском научно-практическом центре «Кардиология», Минск, Белоруссия было проведено открытое контролируемое рандомизированное клиническое исследование, с целью оценить сравнительную терапевтическую эффективность препаратов Розулип (ЗАО «Фармацевтический завод «Эгис») и Крестор (Астра Зенека) у пациентов с гиперхолестеринемией. Проведенное исследование свидетельствует о том, что оба препарата обладают сопоставимым гиполипидемическим действием [11]. При сравнительном анализе эффективности не обнаружено статистически значимых различий по данным липидограммы. По данным проведенного исследования безопасность этого лекарственного препарата и оригинального препарата розуастатина также сопоставимы [11].

Гиполипидемическая эффективность розуастатина доказана во многих исследованиях (COMETS, LUNAR, MERCURY-I, Solar, STELLAR, ANDROMEDA и др.), в том числе по сравнению с другими препаратами данной группы [12–16]. При этом влияние розуастатина как на уровень липидов, так и на клинический напрямую зависит от применяемых доз препарата [17, 18]. Важной особенностью розуастатина является его дозозависимая способность в большей степени, чем у других статинов, снижать триглицериды и повышать ХС ЛПВП [19], а также влиять на размер атеросклеротической бляшки [20]. Применение розуастатина в среднетерапевтической и максимальной дозировке может обеспечить рекомендованное снижение ХС ЛПНП на 40–50% от исходного уровня. Наглядны-

ми примером последнего может быть исследование STELLAR [15]. Основной целью этого 6-недельного открытого рандомизированного многоцентрового исследования с параллельными группами было сравнение различных доз розуастатина, аторвастатина, правастатина и симвастатина по снижению уровня ХС ЛПНП. Через 6 нед приема препаратов отмечено, что розуастатин в суточной дозе от 10 до 80 мг снижает уровень ХС ЛПНП в среднем на 8,2% больше, чем аторвастатин 10–80 мг, на 26% больше, чем правастатин 10–40 мг, и на 12–18% больше, чем симвастатин 10–80 мг/сут ($p < 0,001$ для всех). Средний рост уровня ХС ЛПВП в группе розуастатина составил 7,7–9,6% по сравнению с 2,1–6,8% во всех остальных группах. Прием розуастатина в данном диапазоне доз сопровождался более выраженным снижением уровня ОХС ($p < 0,001$) по сравнению с другими группами, а также уровня триглицеридов ($p < 0,001$) по сравнению с симвастатином и правастатином. Целевые уровни ХС ЛПНП были достигнуты у 82–89% пациентов, получавших розуастатин в дозе от 10 до 40 мг/сут по сравнению с 69–85% пациентов, получавших аторвастатин 10–80 мг/сут. Целевой уровень ХС ЛПНП цель $< 3,0$ ммоль/л был достигнут у 79–92% пациентов, принимавших розуастатин против 52–81% пациентов в группе аторвастатина. Переносимость проводимого лечения была сравнима во всех группах [15].

Однако хорошо известно, что реальная клиническая практика как в России, так и за рубежом может существенно отличаться от научно обоснованных реко-

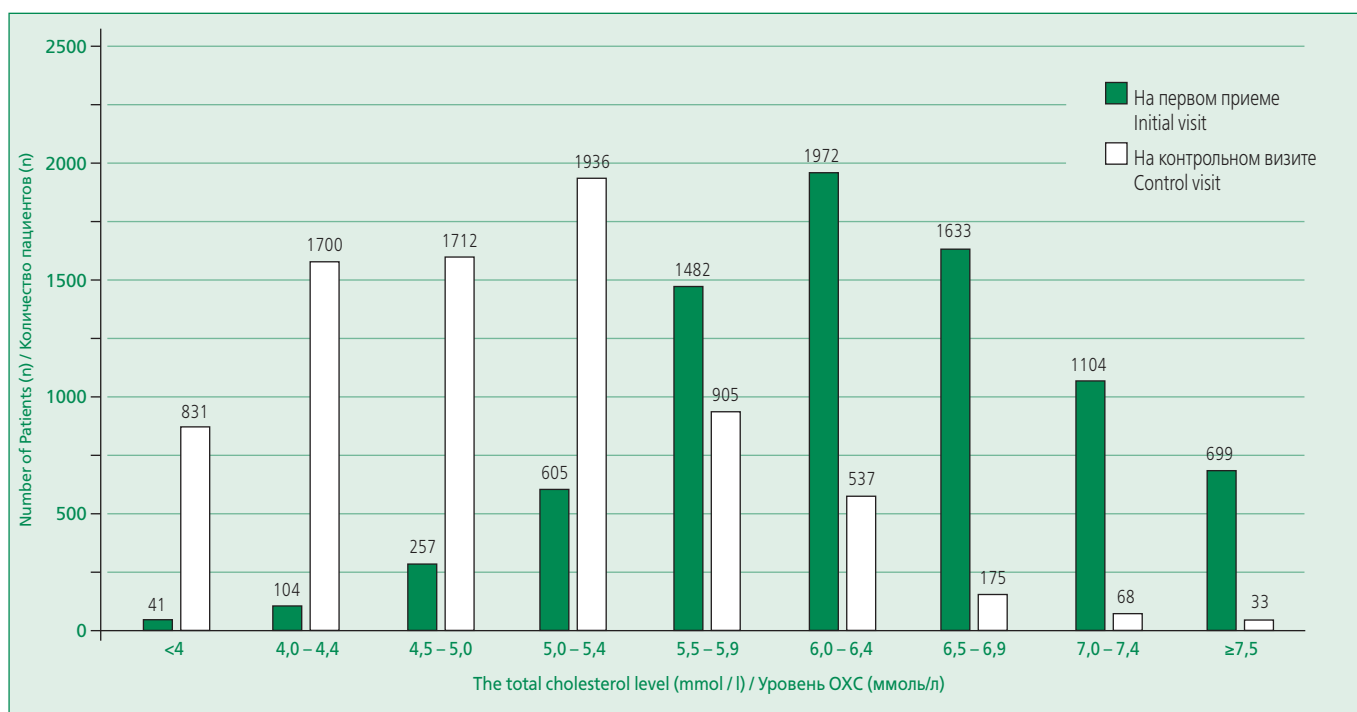


Figure 6. Changes in the number of patients with different levels of total cholesterol during therapy (n=7897)

Рисунок 6. Динамика количества пациентов с различными уровнями ОХС на фоне терапии (n=7897)

мендаций по выявлению и коррекции ГХС [4,5]. По данным исследования АРГО ГХС выявлена у 81,3% женщин и 78,9% мужчин, обращавшихся к участковым терапевтам или кардиологам поликлиник. Обращает на себя внимание, что во всех федеральных округах уровень ОХС был существенно выше целевого и колебался от 5,82 до 6,10 ммоль/л. При этом статины почти половине пациентов назначены не были. Но даже при предшествующем приеме статинов целевой уровень ОХС (<4 ммоль/л) имели 2,04-7,38% пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска и 8,65% пациентов с высоким риском [5].

Заключение

Наше исследование показало, что в реальной клинической практике, несмотря на доступность информации для врачей и пациентов, ситуация с лечением дислипидемий далека от идеальной. Даже у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска лечение розувастатином, несмотря на доказанный гиполипидемический эффект, назначается, как пра-

вило, в средних дозах, и крайне редко – в максимальной дозе. Задачами дальнейших работ должны стать изучение зависимости достижения целевых уровней ОХС от заболеваний пациентов, правильности исходного определения рисков врачами и подбора дозы статина, а также факторов, влияющих на эти компоненты.

Регулярное проведение научных и образовательных программ, выпуск национальных рекомендаций, доступных для каждого врача, должны способствовать повышению уровня и качества знаний медицинских работников и населения в борьбе с дислипидемиями и их последствиями.

Конфликт интересов. Исследование проведено при поддержке компании Эгис, что, однако, не повлияло на полученные результаты и собственное мнение авторов.

Disclosures. The study was conducted with the support of the company Egis, however, it did not affect the results and own opinion of the authors.

References / Литература

1. Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. 5 review. Available at: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. Accessed by 18/04/2016. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские Рекомендации. 5 пересмотр. Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. Проверено 18.04.2016)
2. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011; 32: 1769-818
3. Muromtseva G.A., Kontseva A.V., Konstantinov V.V. et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. The study ESSE-RF. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2014; 6: 4-11. Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2014; 6: 4-11)
4. Ershova AI, Meshkov AN, Yakushin SS, et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the register REKVAZA). *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (6): 612-6. Russian (Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С. и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10(6):612-6)
5. Accutrend Plus user manual. Roche Diagnostics; 2014.
6. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., Vygodin V.A., Shuraev A.Y., Tkacheva O.N., Lishuta A.S. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): PART I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11(3):253-260. Ахмеджанов Н.М., Небие-ридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Ткачева О.Н., Лишута А.С. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): ЧАСТЬ I. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015; 11(3):253-260.
7. Goff DC Jr, Bertoni AG, Kramer H et al. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. *Circulation* 2006; 113(5):647-56.
8. Sun GZ, Li Z, Guo L, Zhou Y, et al. High prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among rural Chinese adults. *Lipids Health Dis* 2014; 13:189
9. Viigimaa M, Erglis A, Latkovskis G, et al. Prevalence of dyslipidemia in statin-treated patients in the Baltic states (Estonia, Latvia, and Lithuania): results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS). *Medicina (Kaunas)* 2014; 50(1):44-53
10. Zhao S, Wang Y, Mu Y et al. Prevalence of dyslipidaemia in patients treated with lipid-lowering agents in China: results of the DYSIS International Study (DYSIS). *Atherosclerosis* 2014; 235(2): 463-9
11. Kovsh E.V., Bulgak A.G., Bel'skaya M.I. et al. Therapeutic Equivalence Rozulip drug in comparison with the original rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2013; 27: 1301-5. In Russian (Ковш Е.В., Булгак А.Г., Бельская М.И. и др. Терапевтическая эквивалентность препарата Розулип в сравнении с оригинальным розувастатином у пациентов с гиперхолестеринемией. *Русский Медицинский Журнал* 2013; 27: 1301-5).
12. Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C, et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005; 26(24):2664-72.
13. Pitt B, Loscalzo J, Monyak J, et al. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *Am J Cardiol* 2012; 109(9):1239-46.
14. Stender S, Schuster H, Barter P, et al. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(4):430-8.
15. Insull W Jr, Ghali JK, Hassman DR, et al. Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in high-risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial. *Mayo Clin Proc*. 2007 May; 82(5):543-50.
16. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92(2): 152-60.
17. Furie KL. High-dose statins should only be used in atherosclerotic strokes. *Stroke*. 2012 Jul; 43(7): 1994-5.
18. Sardella G, Lucisano L. High dose statins should be used in all patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2014; 172(1):e139.
19. Talavera J.O., Martinez G., Cervantes J.L. et al. A Double Blind, Double Dummy, Randomized, Placebo Control Trial to Evaluate the Effect of Statin Therapy on Triglycerides Levels in Mexican Hypertriglyceridemic Patients. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(4): 379-86.
20. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, et al. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation* 2008; 117(19):2458-66.

Поступила: 18.04.2016
Принята в печать: 25.04.2016

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ И БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Н.Э. Закирова*, З.А. Казиева, А.Н. Закирова

Башкирский государственный медицинский университет. 450000, УФА, ул. Ленина, 3

Цель. Изучить особенности ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у больных инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом (ИМпST) и без подъема сегмента ST (ИМбпST). **Материал и методы.** Обследованы 99 больных острым ИМ, из них у 48 установлен ИМпST, у 51 пациента – ИМбпST. Диагноз ИМ верифицирован на основе динамики маркеров повреждения миокарда, данных клиники и изменений электрокардиограммы. Группу сравнения составили 33 пациента со стабильной стенокардией II ФК. В контрольную группу включены 35 здоровых мужчин. Оценка структурно-функционального состояния миокарда и типов ремоделирования ЛЖ проведено методом эхокардиографии.

Результаты. Установлено, что у больных ИМпST преобладала эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, зарегистрированы нарушения сократительной функции (фракция выброса $40,2 \pm 5,49\%$ против $61,4 \pm 3,91\%$ в контроле; $p < 0,05$) и дилатация ЛЖ (конечный систолический объемный индекс $54,1 \pm 5,27$ против $25,2 \pm 2,22$ мл/м² в контроле; $p < 0,05$) при наименьшей толщине его стенок (относительная толщина стенок $0,36 \pm 0,01$ против $0,44 \pm 0,01$ в контроле; $p < 0,05$), отмечено возрастание миокардиального стресса ($168,3 \pm 20,17$ против $108,6 \pm 9,82$ дин/см² в контроле; $p < 0,05$) и сферификация ЛЖ. У большинства пациентов с ИМбпST выявлено сочетание концентрического и эксцентрического типов ремоделирования ЛЖ, гемодинамические параметры превышали данные контроля, но были сопоставимы с показателями при стабильной стенокардии.

Заключение. У пациентов с острым ИМ выраженность процессов ремоделирования ЛЖ взаимосвязана с глубиной и обширностью поражения миокарда, наиболее существенные гемодинамические сдвиги установлены при ИМпST.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST, ремоделирование левого желудочка.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):154-159

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-154-159>

Left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction with and without ST segment elevation

N.E. Zakirova*, Z.A. Kazieva, A.N. Zakirova

Bashkir State Medical University. Lenina ul. 3, Ufa, 450000 Russia

Aim. To study the remodeling of the left ventricle (LV) in patients with ST segment elevation (STEMI) and non-ST segment elevation (non-STEMI) myocardial infarction (MI).

Materials and methods. Patients ($n=99$) with acute MI (48 – with STEMI, 51 – with non-STEMI) were examined. Diagnosis of MI was set on the basis of the dynamics of myocardial damage markers, data of clinical and electrocardiogram examination. The comparison group consisted of 33 patients with stable angina functional class 2. The control group included 35 healthy men. Structural and functional state of the LV myocardium and types of its remodeling were assessed by echocardiography.

Results. It was found that the LV eccentric hypertrophy was the predominated type of LV remodeling in patients with STEMI. Besides, these patients demonstrated disorders of the LV contractile function (LV ejection fraction $40.2 \pm 5.49\%$ vs. $61.4 \pm 3.91\%$ in control; $p < 0.05$), the LV dilatation (end-systolic volume index 54.1 ± 5.27 vs. 25.2 ± 2.22 ml/m² in the control; $p < 0.05$), the lowest LV wall thickness (relative wall thickness 0.36 ± 0.01 vs. 0.44 ± 0.01 in control; $p < 0.05$), increase in the LV myocardial stress (168.3 ± 20.17 vs. 108.6 ± 9.82 dynes/cm² in control; $p < 0.05$), and LV spherification. The majority of patients with non-STEMI revealed combination of concentric and eccentric types of LV remodeling. Their hemodynamic parameters were comparable to those in patients with stable angina, but exceed the control data.

Conclusion. In patients with acute MI severity of the LV remodeling correlated with the depth and vastness of myocardial damage. The most significant hemodynamic changes were observed in STEMI.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction, non-ST segment elevation myocardial infarction, left ventricle remodeling.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):154-159

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-154-159>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): a.n.zakirova@yandex.ru

Сердечно-сосудистые заболевания и, в первую очередь, острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом и без подъема сегмента ST (ИМпST, ИМбпST) занимают ведущее место в структуре смертности населения экономически развитых стран [1]. Важное значение в исходе и клиническом течении ИМ придается процессам ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), включающим гипертрофию и дилатацию сердца с изменением его геометрии и переходом в сферическую форму, нарушениями систолической и диастолической функции ЛЖ [2, 3].

Сведения об авторах:

Закирова Нэлли Эриковна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики Института

дополнительного профессионального образования БашГМУ

Казиева Зилля Амировна – аспирант кафедры клинической кардиологии того же института

Закирова Аляра Нурмухаметовна – д.м.н., профессор, зав. той же кафедрой

Структурно-функциональные изменения сердечной мышцы, затрагивающие одновременно пораженные и интактные участки миокарда, характеризуются фазовым течением адаптивных, а в дальнейшем и дезадаптивных процессов [4, 5].

Установлено, что ишемическое ремоделирование ЛЖ наиболее часто развивается вследствие гибели кардиомиоцитов при ИМ, а также может являться результатом острой ишемии с развитием «оглушенного» миокарда или взаимосвязано с наличием зон хронической ишемии миокарда («гибернация») [6, 7]. Несмотря на то, что вклад процессов ремоделирования миокарда в развитие острого ИМ и хронической сердечной недостаточности установлен, тем не менее, недостаточно определены особенности структурно-геометрической перестройки ЛЖ у пациентов с острым ИМ в зависимости от глубины и обширности поражения миокарда.

Цель исследования: установить особенности ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИМпST по сравнению с гемодинамическими параметрами больных с ИМбпST и стабильной стенокардией.

Материал и методы

В исследование включены 99 больных острым ИМ, все пациенты – мужчины моложе 60 лет (48 с ИМпST, 51 с ИМбпST). Диагностические критерии ИМ: характерная динамика маркеров повреждения миокарда – тропонинов Т и I, креатинфосфокиназы и ее кардиоспецифического изофермента MB в сочетании с хотя бы одним из следующих критериев: 1) ангинозный приступ более 20 мин; 2) изменения на электрокардиограмме (ЭКГ):

а) для ИМпST – подъем сегмента ST в двух смежных отведениях на уровне точки J на 0,2 мВ и более в отведениях V_2 - V_3 и на 0,1 мВ и более в отведениях I, II, III, AVL, AVF, V_4 - V_6 ; образование патологического зубца Q: любого в отведениях V_1 - V_3 и продолжительностью 0,03 сек и более – в отведениях I, II, III, AVL, AVF, V_4 - V_6 ;

б) для ИМбпST – горизонтальное и косонисходящее снижение сегмента ST на 0,1 мВ и более, косовосходящее снижение ST на 0,2 мВ и более, инверсия зубца T > 1 мм в отведениях I, II, III, AVL, AVF, V_1 - V_6 .

ИМ с формированием зубца Q установлен у 46 (95,8%) пациентов с ИМпST, а у 2 (4,2%) больных с ИМпST и у 51 (100%) пациента с ИМбпST диагностирован не Q-образующий ИМ. При оценке локализации ИМ у 30% (62,5%) пациентов с ИМпST определен передний ИМ, у 16 (33,3%) – нижний ИМ, а у 2 (4,2%) – установлен циркулярный ИМ. При ИМбпST у 24 (47%) больных диагностирован передний ИМ, а у 27 (52,9%) – нижний ИМ.

У наблюдаемых больных ИМ оценивали некоторые традиционные факторы риска. Гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина > 5 ммоль/л) выявлена у 65 (65,6%) мужчин, артериальная гипертензия (АГ) – у 71 (71,7%) пациента, сахарный диабет 2 типа установлен у 12 (12,1%), избыточная масса тела (индекс массы тела > 25 кг/м²) определена у 58 (58,6%), курили 54 (54,5%) пациента. Отягощенный по ишемической болезни сердца (ИБС) анамнез выявлен у 33 (33,3%), ИМ в анамнезе установлен у 28 (28,3%) пациентов. Статистически значимых различий по наличию факторов риска между группами больных с ИМпST и ИМбпST не выявлено.

Группу сравнения составили 52 пациента (мужчины) со стабильной стенокардией II функционального класса (ФК) (средний возраст $54,8 \pm 7,3$ года). При постановке диагноза стабильной стенокардии обращалось внимание на типичность ангинозного синдрома (дискомфорт за грудиной характерного качества и длительности; провоцируется нагрузкой или эмоциональ-

ным стрессом; проходит в покое и/или через несколько мин после приема нитратов), специфичность изменений ЭКГ при стресс-ЭКГ с физической нагрузкой (горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST > 0,1 мВ, сохраняющаяся в течение не менее 0,06-0,08 сек после точки j), данные стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) на фоне физической нагрузки или добутами-на (стресс-индуцированные нарушения локальной сократимости, зоны гипокинеза, дисфункция ЛЖ), коронароангиографии (однососудистое или двухсосудистое поражение коронарных артерий со стенозом 70% или умеренным стенозом (от 50 до 69%) в 2-х и более крупных артериях в проксимальных отделах), данные анамнеза (перенесенный ИМ или хирургические вмешательства по реваскуляризации миокарда).

Больные с нестабильной стенокардией, АГ III степени, ХСН III-IV ФК, пороками сердца, сложными нарушениями ритма сердца, тяжелыми заболеваниями печени, почек, легких, крови, требующими коррекции, в исследование не включались.

Лечение пациентов в остром периоде ИМ проводилось согласно стандартам и включало антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор), антикоагулянты, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), статины. Реперфузионная терапия была проведена у 48 (100%) больных с ИМпST и 36 (70,6%) пациентов с ИМбпST. Эффективность реперфузии оценивали по редукции сегмента ST, превышающей 50% от максимальной, через 90 мин от начала тромболитической терапии (ТЛТ) и эволюции изменений ЭКГ после механической реперфузии. Об успешности проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и восстановлении кровотока в инфаркт-связанной артерии судили по данным шкалы TIMI.

ТЛТ была выполнена у 9 (18,7%) больных с ИМпST в первые 6 час от начала ИМ. У 3 (6,25%) пациентов с ИМпST через 90 мин после начала ТЛТ отмечена 50% редукция сегмента ST: тромболизис расценен как эффективный. Через 3-24 час после успешной ТЛТ этим больным выполняли «подготовленные» ЧКВ (фармакоинвазивный подход). У 6 (12,5%) пациентов с ИМпST имелись электрокардиографические критерии безуспешной ТЛТ в виде редукции сегмента, не достигающей 50% от максимальной, на ЭКГ преобладал устойчивый подъем сегмента ST и имелись рецидивы ишемии миокарда, что явилось показанием к проведению немедленных «спасающих» ЧКВ.

У 39 (81,3%) пациентов с ИМпST и 36 (70,6%) с ИМбпST выполнены ранние и отсроченные первичные ЧКВ, которые были успешными и сопровождалась ускоренной редукцией сегмента ST и снижением депрессии в реципрокных отведениях. Независимо от вида и сроков применения ЧКВ во всех случаях у пациентов

достигнуто восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии. (TIMI 2/3).

Больные стабильной стенокардией получали антиагреганты, статины, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, по показаниям – ИАПФ.

В контрольную группу вошли 35 здоровых мужчин-добровольцев без гиперлипидемии и признаков ИБС, которым проведены велоэргометрия для исключения скрытой коронарной недостаточности, ЭхоКГ – для исключения поражения миокарда, дуплексное сканирование сонных артерий – для исключения атеросклероза некоронарной локализации, анализ липидов крови.

На 8-10 день ИМ при стабилизации состояния пациентов проводили двухмерную ЭхоКГ. Исследование структурно-функциональных параметров сердца проведено на аппарате VINGMED System Five (General Electric, США). Измеряли линейные (конечный диастолический (КДР) и конечный систолический размер (КСР) и объемные [конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы] показатели, массу миокарда (ММ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ [8]. Полученные объемные параметры и ММ ЛЖ индексировались по отношению к площади поверхности тела [индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и др.]. В качестве верхней границы нормы ИММЛЖ использовались рекомендованные значения (115 г/м^2) для мужчин [9].

Оценивали параметры ремоделирования ЛЖ: индекс сферичности (ИС) в диастолу и систолу, относительную толщину стенок (ОТС), миокардиальный стресс (МС) в

систолу, интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР) ЛЖ. Выделяли типы ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия ($\text{ИММЛЖ} \leq N$; $\text{ОТС} < 0,45$); концентрическое ремоделирование ($\text{ИММЛЖ} \leq N$; $\text{ОТС} \geq 0,45$); концентрическая гипертрофия ЛЖ ($\text{ИММЛЖ} > N$; $\text{ОТС} \geq 0,45$); эксцентрическая гипертрофия ЛЖ ($\text{ИММЛЖ} > N$; $\text{ОТС} < 0,45$) [10].

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Данные представляли в виде $M \pm SD$. Значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов с ИМ составил $51,2 \pm 8,3$ год, добровольцев – $49,9 \pm 6,2$ лет.

При анализе внутрисердечной гемодинамики выявлены наименьшие линейные и объемные показатели ИММЛЖ у больных стабильной стенокардией по сравнению с данными пациентов с ОИМ. Основные параметры, характеризующие сократимость и выраженность ремоделирования ЛЖ, у больных стабильной стенокардией находились в пределах контрольных величин. Однако показатель ОТС ЛЖ был увеличен по сравнению с контролем и достигал $0,47$ ($p < 0,05$). Наличие у пациентов со стабильной стенокардией значимого повышения ОТС на фоне тенденции к увеличению ИММЛЖ, по-видимому, отражает преобладание у этих лиц концентрических типов ремоделирования ЛЖ.

Table 1. LV remodeling in patients with acute myocardial infarction and stable angina

Таблица 1. Ремоделирование ЛЖ у пациентов с острым ИМ и стабильной стенокардией

Параметр	Контроль (n=35)	Стабильная стенокардия (n=52)	ИМбпСТ (n=51)	ИМнСТ (n=48)
КДР, см	$4,52 \pm 0,23$	$5,13 \pm 0,22$	$5,69 \pm 0,43^*$	$6,18 \pm 0,48^{*+}$
КСР, см	$2,86 \pm 0,35$	$3,38 \pm 0,23$	$4,30 \pm 0,46^*$	$5,01 \pm 0,64^{*+}$
КДОИ, мл/м ²	$52,2 \pm 3,21$	$58,8 \pm 4,12$	$72,4 \pm 7,83^*$	$86,5 \pm 10,05^{*+}$
КСОИ, мл/м ²	$25,2 \pm 2,22$	$29,2 \pm 3,18$	$37,8 \pm 5,92^*$	$54,1 \pm 5,27^{*+}$
ИММЛЖ, г/м ²	$88,2 \pm 9,87$	$108,6 \pm 10,24$	$142,3 \pm 21,43^*$	$170,8 \pm 25,66^{*+}$
ФВ, %	$61,4 \pm 3,91$	$58,1 \pm 4,02$	$46,8 \pm 5,21^{*+}$	$40,2 \pm 5,49^{*+}$
ОТС	$0,44 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,01^*$	$0,41 \pm 0,02^*$	$0,36 \pm 0,01^{*+}$
ИС	$0,59 \pm 0,02$	$0,61 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,02^*$	$0,71 \pm 0,02^{*+}$
МС, дин/см ²	$108,6 \pm 9,82$	$120,0 \pm 10,28$	$142,4 \pm 13,01$	$168,3 \pm 20,17^{*+}$
ИСИР	$103,2 \pm 8,21$	$94,5 \pm 6,44$	$70,9 \pm 5,75^{*+}$	$55,6 \pm 4,38^{*+}$

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем; $^+p < 0,05$ по сравнению со стабильной стенокардией; $^{\#}p < 0,05$ по сравнению с ИМбпСТ
КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДОИ – конечный диастолический объемный индекс; КСОИ – конечный систолический объемный индекс; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ – фракция выброса; ОТС – относительная толщина стенок; ИС – индекс сократимости; МС – миокардиальный стресс; ИСИР – интегральный систолический индекс ремоделирования

У больных ИМбпST линейные размеры, а также объемные показатели КДОИ и КСОИЛЖ были значимо увеличены по сравнению с данными здоровых лиц (38,7; 50%; $p<0,05$), но были сопоставимы с параметрами при стабильной стенокардии ($p<0,05$).

Наибольшие величины линейных и объемных параметров ЛЖ установлены при ИМпST. Так, параметры КДОИ и КСОИЛЖ, зарегистрированные у пациентов с ИМпST, были не только значимо в 1,7 раза больше данных контроля, но и значимо отличались от показателей при стабильной стенокардии (47,1; 85,2%; $p<0,05$). Значение КСОИ ЛЖ у больных ИМпST было максимальным и существенно превышало не только данные контроля и при стабильной стенокардии, но и показатели ИМбпST (43,1%; $p<0,05$).

Сократительная функция миокарда у всех больных острым ИМ значимо снизилась по сравнению с данными здоровых лиц. Наиболее выраженное уменьшение ФВЛЖ отмечено при ИМпST, ее величины были значимо ниже данных при стабильной стенокардии и ИМбпST ($p<0,05$). При оценке ИММЛЖ выявлено, что у больных ИМ наблюдается превышение его значений по сравнению с контролем, наиболее существенный рост его параметров зарегистрирован при ИМпST. Показатели ИММЛЖ у пациентов с ИМпST почти в 2 раза были выше данных контроля и на 57,3% отличались от параметров при стабильной стенокардии ($p<0,05$).

Увеличение ИММЛЖ у больных ИМ развивалось на фоне уменьшения ОТС и возрастания ИС ЛЖ. Величина ОТС у пациентов с ИМпST была минимальной, ее значение не только существенно отличалось от контроля, но и было значимо меньше показателей при стабильной стенокардии и ИМбпST (24,4; 12,2; $p<0,05$). Параметр ИСЛЖ у больных ИМ был достаточно высоким: его значение при ИМбпST превышало данные здоровых лиц, а при ИМпST имела выраженная сферификация ЛЖ в виде существенного увеличения ИСЛЖ по сравнению с контролем, данными при стабильной стенокардии и ИМбпST ($p<0,05$).

Таким образом, у пациентов с ИМпST зарегистрирован существенный рост ИММЛЖ при наименьшей толщине его стенок и наиболее выраженной сферификации ЛЖ, что свидетельствует о преобладании в этой группе пациентов эксцентрической гипертрофии ЛЖ, развивающейся на фоне нарушений сократительной функции ЛЖ и перегрузки его объемом.

Эти результаты подтверждаются данными оценки геометрии ЛЖ у больных ИМ в зависимости от глубины и обширности поражения миокарда. Установлено, что 75% пациентов с ИМпST имели эксцентрическую гипертрофию ЛЖ, и только у 20% выявлены концентрические типы ремоделирования ЛЖ.

У больных ИМбпST отмечено сочетание концентрической гипертрофии (33,3%) и концентрического ре-

моделирования (11,8%) с эксцентрической гипертрофией ЛЖ (41,2%).

Только у 13,7% пациентов с ИМбпST установлена нормальная геометрия ЛЖ.

Известно, что процесс дилатации ЛЖ взаимосвязан с величиной МС, обусловленного повышением внутрижелудочкового давления [4, 11]. Показатель МС ЛЖ у больных ИМпST был существенно увеличен, и в 1,6 раза превышал данные контроля, и в 1,4 раза – показатели при стабильной стенокардии ($p<0,01$). ИСИР ЛЖ, позволяющий оценить контрактильную способность миокарда в зависимости от степени его сферификации, был минимальным при ИМпST. Его значения почти в 2 раза были ниже контроля, а также значимо меньше показателей при стабильной стенокардии и ИМбпST (41,2; 21,6%; $p<0,05$). Представляется вероятным, что низкие параметры ИСИР, характерные для ИМпST, отражают неблагоприятное соотношение низкой сократительной функции ЛЖ при наибольшей его сферификации, между тем как контрольные его величины, зарегистрированные при стабильной стенокардии, свидетельствуют о сохранной систолической функции ЛЖ при его эллипсоидной форме.

Таким образом у пациентов с ОИМ выраженность процессов ремоделирования ЛЖ взаимосвязана с глубиной и обширностью поражения миокарда, наиболее существенные гемодинамические сдвиги установлены при ИМпST.

Обсуждение

Структурно-геометрические изменения, происходящие в сердце после перенесенного ИМ, впервые были охарактеризованы М. Pfeffer и Е. Braunwald [12] как процессы ремоделирования ЛЖ.

Ишемическое ремоделирование ЛЖ наиболее часто развивается вследствие гибели кардиомиоцитов при ИМ [4, 13], а также может являться результатом острой ишемии с развитием «оглушенного» миокарда или связано с наличием зон хронической ишемии («гибернация») [5, 6]. Известно, что «оглушенный» миокард ассоциируется с резким падением (на 50% и более) уровня АТФ и подавленным метаболизмом, сократимость такого миокарда значимо снижена [7, 14]. Если кровоток в пораженной артерии не восстанавливается и потребность миокарда в кислороде не удовлетворена, «оглушенные» клетки миокарда могут погибнуть вследствие апоптоза, так называемой «программируемой смерти» кардиомиоцитов [6]. Представляется вероятным, что повреждение ЛЖ с развитием «оглушенного» миокарда, который присутствует при ИМ, может привести к существенной структурно-геометрической перестройке и систолической дисфункции ЛЖ.

Ранее нами показано, что у больных хронической ИБС формирование процессов ремоделирования ЛЖ ас-

социруется с тяжестью течения стенокардии и частотой перенесенного ИМ, при этом гемодинамические сдвиги наиболее существенны у пациентов с высоким ФК стенокардии [15]. В развитии процессов ремоделирования ЛЖ у больных с тяжелой стабильной стенокардией, большинство из которых ранее перенесли крупноочаговый ИМ, существенная роль отводится выраженности миокардиального повреждения с формированием рубцовой ткани в бассейне инфаркт-связанной артерии, а также принадлежит развитию «гибернации» миокарда вследствие значительного ограничения кровотока при гемодинамически значимых стенозах [5, 14, 16].

В настоящей работе установлено, что у пациентов с острым ИМ выраженность гемодинамических сдвигов взаимосвязана с глубиной и обширностью поражения миокарда. У пациентов с ИМбпST выявлено сочетание концентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования с эксцентрической гипертрофией ЛЖ, а гемодинамические параметры превышали данные контроля, но были сопоставимы с показателями при стабильной стенокардии.

Наиболее существенные изменения гемодинамических величин зарегистрированы у пациентов с ИМпST, у большинства которых выявлена эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, преобладание которой свидетельствует о наличии дезадаптивной формы ремоделирования миокарда. Формирование процессов ремоделирования ЛЖ при ИМпST развивалось на фоне нарушений сократительной функции и дилатации ЛЖ, при наименьшей толщине стенок, возрастания МС и выраженной сферификации ЛЖ, параметры которых существенно отличались от данных контроля, а также показателей при стабильной стенокардии и ИМбпST.

Обсуждая механизмы развития процессов ремоделирования у больных острым ИМ следует отметить, что на ранних этапах структурно-геометрическую перестройку миокарда в виде дилатации и гипертрофии ЛЖ рассматривают как адаптивную реакцию и гемодинамический ответ на дисфункцию ЛЖ, возникшую в результате миокардиального повреждения. Однако компенсаторные механизмы оказываются неадекватными при поражении более 20% миокарда ЛЖ, что имеет место при ИМпST.

С другой стороны, дилатация ЛЖ может провоцировать повышение внутрижелудочкового давления и усугубление МС, тем самым стимулируя дальнейшее расширение ЛЖ и повышение потребности миокарда в кислороде [4, 11]. Острое увеличение напряжения стенки ЛЖ способно поддержать порочный круг, при котором высокий МС индуцирует процессы дезадаптивного ремоделирования с переходом ко все более сферической форме ЛЖ. Следствием этого процесса является дальнейшее повышение МС [4, 11].

В свою очередь, увеличение напряжения стенок ЛЖ в процессе ремоделирования еще более повышает потребность миокарда в кислороде и провоцирует развитие ишемической контрактильной дисфункции миокарда.

Выраженность прогрессирования процессов ремоделирования ЛЖ также зависит от наличия жизнеспособного миокарда, который определяется как феномен «миокардиальной оглушенности» («stunning»), возникающий при острой коронарной окклюзии с последующей реперфузией миокарда [6, 7, 14]. Исследованиями R.A. Kloner [14, 16] показано, что даже кратковременная ишемия миокарда, продолжающаяся 15 мин и более, вызывает реперфузионные изменения в миокарде («оглушенность»), способствующие развитию длительной постишемической контрактильной дисфункции миокарда. При повторных ишемических приступах развитие реперфузионного синдрома приводит к повторному «оглушению» кардиомиоцитов и завершается необратимыми изменениями кардиомиоцитов или их некрозом [7, 17].

«Stunning» также может быть причиной развития ишемической кардиомиопатии, в которой повторяющиеся эпизоды ишемии и реперфузии миокарда играют решающую роль [14]. Кроме того, имеются сведения, что феномены «stunning» и «hibernation» представляют собой две стороны одной медали [7, 18, 19]. Показано, что «гибернация» может быть следствием повторных эпизодов «stunning», которые по мере накопления способны вызвать выраженную ишемическую дисфункцию и ремоделирование миокарда [14, 16, 20].

Ведущими в механизмах развития повреждения при «stunning» считают образование свободных радикалов, перегрузку клеток кальцием, эндотелиальную дисфункцию и нарушения метаболизма кардиомиоцитов [6, 16, 19, 20].

Эти представления согласуются с результатами наших исследований, в которых установлено, что прогрессирование ИБС ассоциируется с активацией процессов перекисного окисления липидов и падением активности антиоксидантных ферментов, сопряжено с гиперэкспрессией провоспалительных и снижением синтеза противовоспалительных цитокинов [21]. Эти биохимические и иммунологические сдвиги, характерные для дестабилизации течения ИБС, развиваются на фоне нарушений вазодилатирующей функции эндотелия и избыточной продукции эндотелина-1, гиперэкспрессии молекул межклеточной адгезии и сопровождаются формированием дезадаптивной формы ремоделирования миокарда [21].

Результаты исследований указывают на существенный вклад активации иммунновоспалительных ре-

акций и эндотелиальной дисфункции в развитие процессов ремоделирования ЛЖ и течение ОИМ [6, 16, 19-21].

Заключение

У пациентов с острым ИМ выраженность процессов ремоделирования ЛЖ взаимосвязана с глубиной и обширностью поражения миокарда, наиболее существенные гемодинамические сдвиги установлены при ИМнСТ.

Развитие ИМнСТ ассоциируется с дезадаптивной формой ремоделирования с преобладанием эксцентрической гипертрофии ЛЖ, развивающейся на фоне нарушений сократительной функции и дилатации ЛЖ, при

наименьшей толщине его стенок, возрастания МС и выраженной сферификации ЛЖ.

При ИМбпСТ имеется сочетание концентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования с эксцентрической гипертрофией ЛЖ, а гемодинамические параметры превышают данные контроля, но сопоставимы с показателями при стабильной стенокардии.

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

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

References / Литература

1. Mc Manus D.D., Gore J., Varzebski J. et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am. J Med* 2011; 124 (1): 40-7.
2. Belenkov YN Coronary artery disease as the main cause of heart failure. *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2004; 5 (2): 77-85. In Russian (Беленков Ю.Н. ИБС как основная причина сердечной недостаточности. *Сердечная Недостаточность* 2004; 5(2): 77-85).
3. Opie L.H., Commerford F.J., Gerch B.J., Pfeffer M.A. Controversies in ventricular remodeling. *Lancet* 2006; 367 (9507): 356-67.
4. Belov YV, Varaksin VA. Structural and geometric changes of the myocardium and features central hemodynamics in the post-infarction left ventricular remodeling. *Kardiologiya* 2003; 1: 19-23. In Russian (Белов Ю.В., Вараксин В.А. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка. *Кардиология* 2003; 1:19-23).
5. Bolognese L., Cerisano G. Early predictors of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138; 2:79-83.
6. Kapelko VI. The evolution of the concept and the metabolic basis of ischemic myocardial dysfunction. *Kardiologiya* 2005; 9: 55-61. In Russian (Капелько В.И. Эволюция концепции и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда. *Кардиология* 2005; 9:55-61).
7. Tsypenko VG. Critical notes on the paradigm of "hibernating and stunned myocardium". *Kardiologiya* 2005; 9: 43-6. In Russian (Цыпенкова В.Г. Критические заметки по поводу парадигмы «гибернирующий и огушенный миокард». *Кардиология* 2005; 9: 43-6).
8. ACC/AHA/AHA 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2003; 108(9): 146-62.
9. Lang R., Biering M., Devereux R.B. et al. Recommendations of chambers quantification. *Eur.J Echocardiog* 2006; 7(2): 79-108.
10. Canau A., Devereux R.B., Roman M. J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(7):1550-8.
11. Smart S.C., Knickelbine T., Malik E., Sagar K.B. Dobutamine-atropine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in patients with left ventricular hypertrophy, importance of chamber size and systolic wall stress. *Circulation* 2000; 101(3): 258-63.
12. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implication. *Circulation* 1990; 81(4): 77-8.
13. Martynov AI, Vasyuk YA, Kopeleva MV, Krikunov PV. Postinfarction remodeling of the left ventricle: the possibility of β -blockers. *Kardiologiya* 2001; (3): 79-82. In Russian (Мартынов А.И., Васюк Ю.А., Копелева М.В., Крикунов П.В. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: возможности β -адреноблокаторов. *Кардиология* 2001; (3): 79-82).
14. Kloner R.A., Arime R.B., Kay G.L. et al. Evidence for stunned myocardial in humans: a 2001 update. *Coron Artery Dis* 2001; 12(5): 349-56.
15. Zakirova AN, Oganov RG, Zakirova NE et al. Remodeling of the myocardium in patients with coronary heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2009; (1): 42-5. In Russian (Закирова А.Н., Оганов Р.Г., Закирова Н.Э. и др. Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2009; (1):42-5).
16. Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning and their clinical implications: part 1. *Circulation* 2001; 104(24): 2981-9.
17. Verma S., Fedak P.W.M., Weisel R. et al. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105:2332-8.
18. Dutka D.P., Camici P.G. Hibernation and congestive heart failure. *Heart Fail Rev* 2003; 8: 167-73.
19. Rinaldi C.A., Hall R.J. Myocardial stunning and hibernation in clinical practice. *Int J Pract* 2000; 54: 569-604.
20. Carden D.L., Granger D.N. Pathophysiology of ischemia – reperfusion injury. *J. Pathol* 2000; 190:255-66.
21. Zakirova NE, Zakirova AN. The role of the immune and inflammatory responses of endothelial dysfunction in myocardial remodeling and progression of coronary heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10 (5): 487-93. In Russian (Закирова Н.Э., Закирова А.Н. Роль иммунно-воспалительных реакций и дисфункции эндотелия в ремоделировании миокарда и прогрессировании ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10(5): 487-93).

Поступила: 23.03.2016
Принята в печать: 07.04.2016

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ТРОМБОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

Е.С. Мазур¹, Р.М. Рабинович^{2*}, В.В. Мазур¹, Н.С. Кузнецова¹,
Е.А. Кудряшова², С.В. Веселов¹

¹ Тверской Государственный Медицинский Университет. 170100, Тверь, ул. Советская, 4

² Областная клиническая больница. 170036, Тверь, Петербургское ш., 105

Цель. Оценить эффективность тромболитического препарата Фортелизин при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике.

Материал и методы. Фортелизин вводился 38 пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с последующей оценкой ЭКГ и коронарного кровотока. Учитывались кровотечения, аллергические реакции и общая летальность.

Результаты. Снижение сегмента ST на 70% через 180 мин было достигнуто у 66% больных, кровотоки TIMI 2-3 – у 60% пациентов, частота крупных кровотечений составила 2,6%, аллергические реакции – 0%, общая летальность – 10,5%. В группе неэффективной тромболитической терапии чаще встречались ЭКГ-варианты ишемии 3 градации и визуализировался коллатеральный кровоток.

Заключение. Интегральная эффективность Фортелизина в реальной клинической практике составила 73%. Оклюзия коронарной артерии после тромболизиса встречается чаще у пациентов с ишемией 3 градации и наличием коллатерального кровотока.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболитический, коронарный кровоток.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):160-165

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-160-165>

The results of use of new native thrombolytic in clinical practice

E.S. Mazur¹, R.M. Rabinovich^{2*}, V.V. Mazur¹, N.S. Kuznetsova¹, E.A. Kudryashova², S.V. Veselov¹

¹Tver State Medical University. Sovetskaya ul. 4, Tver, 170100 Russia

²Regional Clinic Hospital. Sankt-Peterbugskoe shosse 105, Tver, 170036 Russia

Aim. To assess the efficacy of thrombolytic Fortelyzin in ST elevation myocardial infarction (STEMI) in real clinical practice.

Material and methods. Fortelyzin was administered intravenously to 38 patients with STEMI with follow-up assessment of reperfusion success by ECG and angiographic criteria. Bleedings, anaphylaxis and total mortality were considered.

Results. The ST-segment resolution up to 70% in 180 min was reached in 66% of patients and angiographic effect TIMI 2-3 – in 60% of patients. The major bleeding rate was 2.6%, allergic reactions – 0%, total mortality – 10.5%. Unsuccessful reperfusion was observed more frequently in patients with ECG ischemia of grade 3 and with angiographic visualization of the collateral blood flow.

Conclusion. The general efficacy of Fortelyzin in real clinical practice was 73%. ECG ischemia of grade 3 and the presence of angiographic collateral blood flow predict unsuccessful reperfusion of the infarct-related artery.

Keywords: ST elevation myocardial infarction, fibrinolysis, coronary blood flow.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):160-165

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-160-165>

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

В настоящее время одним из основных методов лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST является тромболитическая терапия (ТЛТ), эффективность которой в значительной мере зависит от используемых тромболитических средств. На сегодняшний день наиболее изученными тромболитическими препаратами остаются рекомбинантные производные алтеплазы [1], однако даже эти препараты по своим характери-

стикам не соответствуют критериям «идеального» тромболитического средства, чем объясняется активное исследование эффективности и безопасности ряда относительно новых субстанций [2-4].

Развитие фармацевтической промышленности России делает актуальным изучение эффективности нового отечественного тромболитического препарата Фортелизин – рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы было показано, что частота реперфузии коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ (ИМnST) после ТЛТ, проведенной Фортелизином® и алтеплазой, не различалась, и составила в обеих группах по ЭКГ-критериям 85%, а по данным коронароангиографии (КАГ) – 83 и 77%, соответственно. Частота реперфузии 3-й степени по критериям TIMI после введения отечественного тромболитика оказалась выше, чем после алтеплазы, составив 54% против 31% ($p=0,03$) [5].

Сведения об авторах:

Мазур Евгений Станиславович – д.м.н., профессор,

зав. кафедрой госпитальной терапии Тверского ГМУ

Рабинович Роберт Михайлович – к.м.н., зав. кардиологическим отделением с палатой реанимации и интенсивной терапии Тверской областной клинической больницы

Мазур Вера Вячеславовна – д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней Тверского ГМУ

Кузнецова Наталья Сергеевна – аспирант той же кафедры
Кудряшова Елена Александровна – врач кардиолог Тверской областной клинической больницы

Веселов Сергей Владимирович – к.м.н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Тверского ГМУ

Однако нельзя не отметить, что объем выборки в указанном РКИ был невелик – 54 человека. Кроме того, зная особенности постмаркетинговых исследований, представляется целесообразным оценить эффективность применения отечественного тромболитика в реальной клинической практике в условиях совместной работы инвазивных и неинвазивных стационаров.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность Фортелизина при ИМпСТ при проведении фармакоинвазивной реперфузии в реальной клинической практике и выявить факторы, влияющие на эффективность ТЛТ.

Материал и методы

В постмаркетинговое неэкспериментальное открытое исследование включено 38 пациентов с ИМпСТ, которым проводилась ТЛТ Фортелизином. Контрольная группа отсутствовала.

Критерии включения: возраст от 18 лет; подъем сегмента ST ЭКГ на 0,1 mV в 2 смежных отведениях; возможность начать ТЛТ не позднее 6 час от первых симптомов; невозможность выполнения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в течение 1 час от первого медицинского контакта. Критериями невключения были абсолютные противопоказания к ТЛТ [6].

Тромболитическая терапия проводилась на базе первичных сосудистых центров и Регионального сосудистого центра г. Твери. Изучаемый тромболитический препарат вводили по зарегистрированной госпитальной схеме: 10 мг болюсом, далее 5 мг инфузией в течение 30 мин, при условии возможности перевода пациента в регионарный сосудистый центр (РЦ) для проведения КАГ. Всем пациентам вводился гепарин: 60 ЕД/кг (не более 4000 ЕД) болюсом, далее внутривенно в дозе 12 ЕД/кг/ч (не более 1000 ЕД/ч). После успешного ЧКВ гепарин отменялся, в остальных случаях его инфузия продолжалась не менее 48 час. Назначение сопутствующей терапии проводилось в соответствии с последними рекомендациями ESC [6].

Эффективность ТЛТ оценивалась по клиническим (купирование болевого синдрома) и ЭКГ-критериям (снижение сегмента ST более 50% и 70% через 90 и 180 мин, соответственно). При отсутствии ЭКГ-признаков эффективности пациенты переводились в РЦ немедленно, при эффективной ТЛТ – не позднее 24 час от начала заболевания [6].

После проведения КАГ оценивались ангиографические критерии эффективности ТЛТ (уровень кровотока по критериям группы TIMI, кадровый счет TFC – количество кадров, необходимых для заполнения артерии) [7, 8] и характеристики коллатерального кровотока по Rentrop [9].

Для оценки безопасности препарата учитывались: гипотензия, не связанная с кардиогенным шоком; отек Квинке, бронхоспазм; снижение гемоглобина менее 100 г/л или на 50% от исходного значения; потребность в переливании кровезаменителей; малые, средние и большие кровотечения по критериям GUSTO [10]. Длительность наблюдения составила 30 дней с момента включения в исследование.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 15.0. В качестве описательных статистик для качественных признаков использовались проценты (%), для количественных – средние величины и их стандартные отклонения ($M \pm SD$) в случае нормального распределения, а также медианы (Me), 25-75-й процентиля (при непараметрическом распределении). Для оценки связи качественных признаков применялся критерий χ^2 . Статистическая значимость различий средних значений количественных признаков оценивалась по критерию Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Как следует из представленных в табл. 1 данных, средний возраст пациентов соответствовал трудоспособному, количество пациентов преклонного возраста не превышало 10%. До 3/4 исследуемых были мужчинами, ожирение и курение встречалось у каждого третьего пациента, ИБС ранее диагностировалась более чем у половины и сахарный диабет – у 1/4 больных.

Показатели системной гемодинамики в среднем соответствовали нормальным значениям, однако, около 30% пациентов имели признаки острой сердечной недостаточности Killip 2, еще у 10% больных до проведения ТЛТ была диагностирована тяжелая острая сердечная недостаточность с альвеолярным отеком легких и/или кардиогенным шоком Killip 3-4.

Время от появления первых симптомов до введения препарата (боль-игла) варьировало от 114 до 265 мин. Болевой синдром был купирован у 74% пациентов к 90 мин от начала тромболитической терапии.

Анализ первой ЭКГ (табл. 2) выявил преобладание нижних и передних инфарктов над боковыми. Достаточно частой оказалась трансмуральная ишемия 3 градации по классификации Sclarovsky-Birnbaum – до 1/3 пациентов, кроме того, у половины пациентов уже на первой ЭКГ регистрировался патологический Q. После ТЛТ снижение ST на 50% к 90 мин отмечалось менее чем в половине, а к 180 мин – не более чем в 2/3 случаев. Проявления реперфузионного синдрома в виде идиовентрикулярного ритма регистрировались у 42%, в то время как злокачественные тахикардии – менее чем у каждого десятого пациента, и

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Значение
Возраст, лет	56,7±10,2
65 лет и старше, n (%)	6 (15,8)
75 лет и старше, n (%)	3 (7,9)
Женский пол, n (%)	10 (26)
Масса тела, кг	84,6±12,0
Ожирение, n (%)	12 (32)
Курение, n (%)	15 (39)
Артериальная гипертензия, n (%)	31 (82)
ИБС в анамнезе, n (%)	22 (58)
в т.ч. ИМ, n (%)	7 (18)
Сахарный диабет, n (%)	9 (24)
Систолическое АД, мм рт.ст.	146±28,5
Диастолическое АД, мм рт.ст.	86,0±13,5
ЧСС, мин ⁻¹	79,0±13,3
ЧДД, мин ⁻¹	17,9±1,8
SpO ₂ , %	94,8±13,3
Killip II/III/IV, n (%)	12 (31)/2 (5,3)/2 (5,3)
Боль-Игла, мин	150 [114;265]
Данные представлены в виде M±SD или Me [25%; 75%], если не указано иное	
ИБС – ишемическая болезнь сердца; АД – артериальное давление;	
ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений;	
SpO ₂ – сатурация капиллярной крови кислородом	

Table 2. ECG before and after thrombolytic therapy

Таблица 2. ЭКГ до и после тромболитической терапии

Параметр	Значение
Локализация ИМ:	
• передний, n (%)	15 (40)
• боковой, n (%)	7 (18)
• задний, n (%)	17 (42)
Максимальный подъем ST, мм	2,68±1,7
Ишемия 3 градации, n (%)	12 (32)
Патологический Q до ТЛТ, n (%)	19 (50)
Снижение сегмента ST:	
• 50% на 90 мин, n (%)	17 (45)
• 70% на 180 мин, n (%)	25 (66)
Реперфузионные нарушения ритма:	
• идиовентрикулярный ритм, n (%)	16 (42)
• желудочковая экстрасистолия, n (%)	34 (90)
• желудочковая тахикардия/фибрилляция, n (%)	3 (7,9)
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное	
ИМ – инфаркт миокарда; ТЛТ – тромболитическая терапия	

Table 3. Coronary anatomy and angiographic results of thrombolytic therapy

Таблица 3. Коронарная анатомия и ангиографические результаты ТЛТ

Параметр	Значение
Количество выполненных КАГ, n (%)	33 (87)
Инфаркт-связанная артерия:	
• Передняя нисходящая, n (%)	13 (39)
• Правая коронарная, n (%)	13 (39)
• Огибающая, n (%)	6 (18)
• Коронарный шунт, n (%)	1 (3,0)
Достигнутый кровоток по TIMI:	
• 2, n (%)	7 (21)
• 3, n (%)	13 (39)
Коллатерали по Rentrop:	
• 1 градации, n (%)	4 (12)
• 2–3 градации, n (%)	3 (9,1)

только при окклюзированной инфаркт-связанная артерии.

Коронарная анатомия (табл. 3) характеризовалась преимущественно правым типом кровоснабжения, инфаркт-связанными чаще были правая и передняя нисходящая коронарные артерии. Окклюзия ИСА встречалась в 27%, еще в 12% наблюдались субокклюзионные поражения, при этом в 1/5 этих случаев визуализировались удовлетворительно работающие коллатерали (Rentrop 2-3), а на ЭКГ – снижение сегмента ST до изолинии, то есть, была достигнута удовлетворительная перфузия миокарда при отсутствии антеградного кровотока. Ангиографический эффект (TIMI 2-3) был достигнут у 60% пациентов. После получения ангиографических данных коронарная ангиопластика и стентирование были выполнены у 28 (84%) пациентов, из них: удовлетворительный результат был достигнут в 86% случаев, неполный (феномен slow-reflow, дистальная эмболизация) – в 7%, еще в 7% ЧКВ оказались неэффективными.

Использование Фортелизина ассоциировалось с достижением всех критериев эффективности ТЛТ в 21 случае (55%). Частичная эффективность (TIMI 1+снижение ST через 180 мин на 70%+Rentrop 1-3) отмечалась в 7 случаях (18%), а суммарная (интегральная) эффективность – в 28 (73%).

Отмечено 4 летальных исхода, при этом 2 из них – в результате осложнений инфаркта миокарда (кардиогенный шок и наружный разрыв сердца), 1 – в результате геморрагического инсульта у пациентки в возрасте 76 лет (масса тела 75 кг), еще 1 случай – в результате ишемического инсульта на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий. Желудочно-кишечных кровотечений не наблюдалось, в 3 случаях за-

Table 4. Clinical, electrocardiographic and angiographic characteristics depending on the level of the coronary blood flow

Таблица 4. Клинические, электрокардиографические и ангиографические характеристики в зависимости от уровня коронарного кровотока

Параметр	TIMI 2-3 (n=20)	TIMI 0+1 (n=13)
Возраст, лет	55,4±9,3	53,7± 7,7
Мужской пол, n (%)	15 (75)	12 (92)
Масса тела, кг	84,5 ± 10,9	86,7 ± 12,5
Курение, n (%)	9 (45)	6 (46)
ИМ в анамнезе, n (%)	4(20)	3 (23)
Боль-Игла, мин	142 [90;296]	140 [117;240]
ПодъемST, мм	2,48± 0,97	3,0 ± 2,59
ЭКГ-ишемия 3 градации, n (%)	3 (15)	7 (54)*
Передняя локализация, n (%)	7 (35)	6 (46)
Коллатерали по Rentrop:		
• 1, n (%)	0 (0)	4 (31)*
• 2-3, n (%)	0 (0)	3 (23)

Данные представлены в виде M±SD или Me [25%; 75%], если не указано иное
 *p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе

регистрировано развитие анемии 1 степени (гемоглобин >90 г/л) на фоне постпункционных гематом (при бедренном ангиографическом доступе). Аллергические реакции отсутствовали.

В табл. 4 представлена характеристика больных с различным достигнутым уровнем коронарного кровотока. Установлено, что у пациентов в группе с достигнутым уровнем коронарного кровотока TIMI 2-3 на исходной ЭКГ реже регистрировалась ишемия 3 градации ($p=0,018$), а при выполнении ангиографии не обнаруживались коллатерали ($p=0,001$). Другие факторы, включенные в анализ, в том числе масса тела, курение и локализация инфаркта не имели взаимосвязи с ангиографическими критериями эффективности ТЛТ.

Обсуждение

Изучение результатов постмаркетинговых исследований представляет определенный интерес с позиции сопоставления данных с предыдущими РКИ. В ходе данного исследования удалось установить, что в реальной клинической практике эффективность препарата Фортелизин оказалась несколько ниже, чем в ранее проведенном РКИ, в котором ЭКГ-признаки реперфузии к 180 мин отмечались у 85% пациентов, а частота достижения кровотока TIMI 2-3 составила 86% [5]. В нашем исследовании клинические критерии эффективности отмечались у 74% пациентов, электрокардиографические – у 66% через 180 мин., а кровоток TIMI 2-3 был достигнут у 60%. Суммарная эффективность препарата составила 73%. В целом безопасность

препарата оказалась приемлемой, не отмечено аллергических реакций, риск крупных кровотечений/геморрагического инсульта составил 2,6%.

При сравнительном анализе исследуемых выборок в данном исследовании и в РКИ не было установлено существенных различий по возрастному-половому составу, массе тела, наличию инфаркта миокарда в анамнезе или по статусу курения. Интервал задержки с проведением ТЛТ оказался значимо меньше (более 90 мин), однако, как известно, время задержки не оказывает значимого эффекта в отношении проходимости инфаркт-связанной артерии [11]. Следовательно, обнаруженные различия эффективности препарата в реальной практике в сравнении с РКИ обусловлены не столько влиянием популяционных факторов или особенностями лечебной тактики, сколько показателями тяжести течения инфаркта миокарда.

В этой связи отдельного обсуждения заслуживают выявленные предикторы неэффективности ТЛТ. В предыдущих работах было установлено, что ЭКГ-проявления ишемии 3 градации ассоциируются с более быстрым распространением зоны некроза и более высоким риском неблагоприятных исходов в сравнении с менее выраженными вариантами [12]. По данным нашего исследования ишемия 3 градации явилась, в первую очередь, предиктором неэффективности ТЛТ, что было подтверждено и ангиографически. Возможно, в данном случае ишемия 3 градации выступает не только показателем глубины поражения миокарда, но и маркером массивного тромбоза коронарной артерии, как это было показано в работах других авторов [13].

К сожалению, нам не удалось оценить феномен большой массы тромба с применением доступной классификации TIMI [14] у пациентов до проведения ТЛТ. Использование в будущих исследованиях дополнительных ангиографических критериев большой массы тромба, таких как значительный диаметр сосуда, протяженный сгусток после введения проводника в коронарную артерию [15] позволит оценить роль величины тромбообразования как предиктора неэффективности ТЛТ.

Что касается более частого выявления коллатерального кровотока при неэффективном тромболитическом лечении, то интерпретация этого факта может носить двоякий характер. Конечно, отсутствие работающих коллатералей при эффективном тромболитическом лечении может объясняться удовлетворительным антеградным кровотоком. В то же время, несмотря на доказанное благоприятное влияние коллатерального кровотока на риск осложнений инфаркта миокарда и прогноз пациентов [16, 17], можно предположить, что наличие коллатералей при неэффективном тромболитическом лечении указывает не только на более длительный стаж атеросклеротической болезни и феномен ишемического прекодиционного поражения, но и на более тяжелое исходное анатомическое поражение коронарного русла пациентов, включенных в данное исследование, предопределившее в ряде случаев не только неудачу реперфузионной терапии, но и более высокую летальность в сравнении с данными РКИ. Наконец, нельзя исключить и возможный благоприятный потенцирующий эффект проведенной тромболитической терапии в отношении функционирования коллатералей и восстановления в конечном счете перфузии миокарда, что подтверждается еще и снижением сегмента ST на ЭКГ до изолинии даже в отсутствие антеградного кровотока по инфаркт-связанной артерии.

Ограничения исследования

Наше исследование содержит ряд ограничений, характерных для постмаркетинговых испытаний. В первую очередь – отсутствие контрольной группы. Не менее значимыми являются такие факторы, как малая продолжительность наблюдения (до 30 дней) и небольшой объем выборки, в связи с чем оказалась возможной только оценка госпитальной и ранней амбулаторной летальности, а выявление редких побочных эффектов – маловероятным. В то же время отсутствие контроля делает исследуемую выборку однородной и не оказывает влияния на понимание предсказательной ценности ишемии 3 градации на ЭКГ как предиктора неэффек-

тивности тромболитической терапии, а также – роли коллатерального кровотока как маркера не только сохраняющейся окклюзии и более тяжелого атеросклеротического поражения коронарного русла, но и восстановления перфузии миокарда в отсутствие достижения эффективности тромболитического лечения.

Заключение

При проведении ТЛТ препаратом Фортелизин в реальной клинической практике в рамках фармакоинвазивного подхода при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST интегральная эффективность препарата в отношении восстановления коронарного кровотока и перфузии миокарда составила 73%, общая летальность – 10,5%, частота крупных кровотечений – 2,6%.

Электрокардиографическим предиктором неэффективности ТЛТ изучаемого тромболитика по данным исследования являлась трансмуральная ишемия 3 градации. Проведение коронароангиографии позволило исключить окклюзию инфаркт-связанной артерии, при этом наличие коллатералей 2-3 градации по Rentrop ассоциировалось с достижением удовлетворительной перфузии миокарда, даже в отсутствии антеградного кровотока, что подтверждается данными ЭКГ.

Конфликт интересов. Исследование проведено в рамках НИОКР (регистрационный номер 115052010009). Помощь в публикации статьи оказана ООО СупраГен, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The study was performed as part of R & D (registration number 115 052 010 009). Help to publish of the article provided LLC SupraGen, but it did not affect his own opinion of the authors.

Благодарности

Платонову Дмитрию Юрьевичу, главному внештатному кардиологу Тверской области; Бобкову Владимиру Владимировичу, руководителю РСЦ ГБУЗ ОКБ, главному внештатному сердечно-сосудистому хирургу Тверской области;

Буяновой Елене Владимировне, зав. кардиологическим отделением, ГБУЗ Клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Тверь;

Жукову Николаю Игоревичу, зав. кардиологическим отделением, ГБУЗ Городская клиническая больница №7, г. Тверь.

References / Литература

1. Libby P., Braunwald E. Braunwald's heart disease. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008.
2. Inoue T., Nishiki R., Kageyama M., et al. Long-term benefits of alteplase before coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 2005;95(4):506-8.
3. Vachharajani N., Raymond R., Shyu W., et al. The effects of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects of the plasminogen activator, lanoteplase. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2011;72(5):775-86.
4. Pannell R., Li S., Gurewich V. Highly Effective Fibrinolysis by a Sequential Synergistic Combination of Mini-Dose tPA plus Low-Dose Mutant proUK. *PLOS ONE* 2015;10(3):e0122018.
5. Markin S.S., Semenov A.M., Arzamashev E.V. et al. Fortelyzin in patients with acute myocardial infarction. *Meditinskiy Akademicheskij Zhurnal* 2012;12(1):80-86 (Маркин С.С.; Семенов А.М.; Арзамасцев Е.В. и др. Доклиническое и клиническое исследование фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин. *Медицинский Академический Журнал* 2012;12(1):80-86).
6. Steg P., James S., Atar D., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2012;33(20):2569-619.
7. Gibson C., Cannon C., Daley W., et al. TIMI Frame Count: A Quantitative Method of Assessing Coronary Artery Flow. *Circulation* 1996;93(5):879-88.
8. Pérez de Prado A, Fernández-Vázquez F, Cuellas-Ramón J, Gibson C. Coronary Angiography: Beyond Coronary Anatomy. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2006;59(6):596-608.
9. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips R. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *Journal of the American College of Cardiology* 1985;5(3):587-92.
10. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* 1993;329(10):673-82.
11. Lundergan C., Reiner J., McCarthy W., et al. Clinical predictors of early infarct-related artery patency following thrombolytic therapy: importance of body weight, smoking history, infarct-related artery and choice of thrombolytic regimen: the GUSTO-I experience. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;32(3):641-7.
12. Billgren T., Maynard C., Christian T., et al. Grade 3 ischemia on the admission electrocardiogram predicts rapid progression of necrosis over time and less myocardial salvage by primary angioplasty. *Journal of Electrocardiology* 2005;38(3):187-94.
13. Kurt M., Karakas M., Buyukkaya E., et al. Relation of Angiographic Thrombus Burden With Electrocardiographic Grade III Ischemia in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2013;20(1):31-6.
14. Gibson C., de Lemos J., Murphy S., et al. Combination Therapy With Abciximab Reduces Angiographically Evident Thrombus in Acute Myocardial Infarction: A TIMI 14 Substudy. *Circulation* 2001;103(21):2550-4.
15. Yip H., Chen M., Chang H., et al. Angiographic Morphologic Features of Infarct-Related Arteries and Timely Reperfusion in Acute Myocardial Infarction. *Chest* 2002;122(4):1322-32.
16. Yaylak B., Altintas B., Ede H., et al. Impact of Coronary Collateral Circulation on In-Hospital Death in Patients with Inferior ST Elevation Myocardial Infarction. *Cardiol Res Pract* 2015;2015:242686.
17. Meier P., Hemingway H., Lansky A., et al. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *European Heart Journal* 2011;33(5):614-21.

Поступила: 08.04.2016

Принята в печать: 11.04.2016

ВЗАИМОСВЯЗЬ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ С НАЛИЧИЕМ ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНОСЯЩИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

И.С. Скопец^{1*}, Н.Н. Везикова¹, И.М. Марусенко¹, О.Ю. Барышева¹,
А.В. Малафеев², А.Н. Малыгин²

¹Петрозаводский государственный университет. 185910, Петрозаводск, пр. Ленина, 33

²Республиканская больница им. В.А. Баранова. 185019, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3

Эпидемиологическая ситуация с сердечно-сосудистыми заболеваниями определяет высокий интерес в изучении патогенеза атеросклероза и поиске новых факторов риска, коррекция которых позволит повысить эффективность первичной и вторичной профилактики. Большое внимание уделяется изучению взаимосвязи уровня биомаркеров воспаления у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца и наличием/отсутствием традиционных факторов риска (ТФР).

Цель. Изучить взаимосвязь между наличием ТФР и уровнем биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов, переносящих острый коронарный синдром (ОКС).

Материал и методы. В исследование включено 62 пациента в возрасте от 24 до 50 лет (средний возраст $43,98 \pm 4,73$), госпитализированных по поводу ОКС. Проведена оценка ТФР и концентрации в сыворотке следующих биомаркеров: высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), гомоцистеин, растворимые сосудистые (sVCAM-1) и внутриклеточные (iCAM-1) молекулы адгезии 1 типа, растворимый Е-селектин (sE-селектин), нитрат, неоптерин, матриксная металлопротеиназа 3 типа (MMP-3).

Результаты. В исследуемой группе выявлена высокая распространенность ТФР, в том числе корригируемых. Установлена взаимосвязь между рядом ТФР и повышенной концентрацией определенных биомаркеров воспаления. Так, у пациентов с отягощенной наследственностью по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям содержание sVCAM-1 оказалось достоверно выше ($1047,78 \pm 516,98$ нг/мл) в сравнении с пациентами без данного ТФР ($705,57 \pm 239,28$ нг/мл), $p=0,017$, высокое содержание MMP-3 ($9,31 \pm 3,63$ нг/мл) было ассоциировано с наличием артериальной гипертонии, тогда как у пациентов без данного ТФР концентрация MMP-3 была достоверно ниже ($5,02 \pm 3,66$ нг/мл), $p=0,011$. Кроме того, у пациентов, страдающих абдоминальным ожирением, концентрация нитрата в плазме была выше в сравнении с пациентами без данного ТФР как при ОКС ($208,45 \pm 91,85$ нг/мл vs $154,53$ нг/мл, $p=0,028$), так и в отдаленном периоде ($193,53 \pm 40,02$ нг/мл vs $173,48$ нг/мл, $p=0,028$).

Заключение. Исследование продемонстрировало значимую взаимосвязь между наличием ряда ТФР и повышенными концентрациями определенных биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов, переносящих ОКС, что, вероятно, ассоциировано с высокими темпами прогрессирования атеросклероза, повышенным риском атеротромботических событий, осложненного течения ишемической болезни сердца и неблагоприятным исходом.

Ключевые слова: биомаркеры воспаления, традиционные факторы риска, острый коронарный синдром, эндотелиальная дисфункция.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):166-170

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-166-170>

Correlation of inflammation biomarkers with the traditional risk factors in patients with acute coronary syndrome

I.S. Skopets^{1*}, N.N. Vezikova¹, I.M. Marusenko¹, O.Yu. Barysheva¹, A.V. Malafeev², A.N. Malygin²

¹Petrozavodsk State University. Lenina pr. 33, Petrozavodsk, 185910 Russia

²Republican Hospital named after V.A. Baranov. Pirogova ul. 3, Petrozavodsk, 185019 Russia

Actuality of cardiovascular diseases today determines the high interest to study pathogenesis of atherosclerosis and to searching new risk factors which could help to optimize primary and secondary prevention. Study the correlation between biomarkers of inflammation and traditional risk factors (TRF) in patients with different forms of ischemic heart disease is really important today.

Aim. To determine the correlation between TRF and the level of biomarkers of the inflammation and endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. Patients ($n=62$) aged from 24 to 50 years (mean age 43.98 ± 4.73), who were admitted to the hospital due to ACS, were included into the study. Correlations between TRF and the levels of biomarkers of the inflammation and endothelial dysfunction were assessed. The following biomarkers levels were determined: high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), homocysteine, soluble vascular cell (sVCAM-1) and intracellular (iCAM-1) adhesion molecule type 1, soluble E-selectin (sE-selectin), nitrate, neopterin, matrix metalloproteinase type 3 (MMP-3).

Results. TRF, including modifiable ones, were often revealed in patients of the studied group. Some correlations between TRF and high concentrations of inflammatory biomarkers were determined. Patients with the family history of early cardiovascular diseases had higher concentration of sVCAM-1 (1047.78 ± 516.98 ng/ml) in comparison with the patients without this TRF (705.57 ± 239.28 ng/ml), $p=0.017$. Patients with arterial hypertension had higher level of MMP-3 (9.31 ± 3.63 ng/ml) versus patients without hypertension (5.02 ± 3.66 ng/ml), $p=0.011$. Patients with abdominal obesity compared with patients without this TRF demonstrated higher concentration of nitrate in acute (208.45 ± 91.85 ng/ml vs 154.53 ng/ml, $p=0.028$) and long-term (193.53 ± 40.02 ng/ml vs 173.48 ng/ml, $p=0.028$) periods of ASC.

Conclusion. The study showed the significant correlation between TRF and high levels of some biomarkers of inflammation and endothelial dysfunctions in patients with ACS. So it is probably associated with more rapid progression of the atherosclerosis, higher risk of atherothrombotic events, complicated course of ischemic heart disease and unfavorable outcomes.

Keywords: biomarkers of inflammation, traditional risk factors, acute coronary syndrome, endothelial dysfunction.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):166-170

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-166-170>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ingas@karelia.ru

Сведения об авторах:

Скопец Инга Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ПетргУ

Везикова Наталья Николаевна – д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Марусенко Ирина Михайловна – д.м.н., профессор той же кафедры

Барышева Ольга Юрьевна – д.м.н. профессор той же кафедры
Малыгин Александр Николаевич – зав кардиологическим отделением Республиканской больницы им. В.А. Баранова
Малафеев Андрей Викторович – врач-кардиолог того же отделения

Введение

Несмотря на определенные успехи в области изучения патогенеза атеросклероза, модернизацию системы здравоохранения, внедрения современных методов медикаментозного и инвазивного лечения заболеваемости и смертность от болезней системы кровообращения в последние полвека остается высокой [1, 2]. В 2014 г. болезни системы кровообращения стали причиной смерти практически миллиона россиян (430,9 тыс. мужчин и 509,6 тыс. женщин) [3].

В течение нескольких десятилетий здравоохранение развитых и развивающихся стран изучает и внедряет стратегию первичной профилактики, основанной на выявлении факторов риска развития атеротромботического события и их возможной коррекции с целью снижения индивидуального риска [4]. Результаты исследования INTERHEART убедительно продемонстрировали роль таких традиционных факторов риска (ТФР), как курение, дислипидемия (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение (АО), психосоциальные факторы и сахарный диабет (СД) в увеличении риска развития кардиоваскулярных событий [4]. В то же время в ряде исследований продемонстрировано, что ТФР не только увеличивают первичный риск, но и ассоциированы с повышенным числом осложнений при остром коронарном синдроме (ОКС) [5]. При этом на протяжении многих лет обсуждается проблема самостоятельной роли ТФР, либо их ассоциации с другими, в первую очередь, биохимическими параметрами. Полученные данные об ассоциативной взаимосвязи ТФР и биомаркеров позволяют приблизиться к изучению патогенетических аспектов профилактики и лечения атеросклероза. Определение биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции (вЧСРБ, молекулы адгезии, матриксные металлопротеиназы, неоптерин и пр.) используется с целью повышения эффективности определения сердечно-сосудистого риска в рамках первичной профилактики [6, 7], а также для оценки риска развития осложнений, отдаленных клинических последствий и прогноза при ОКС [8-10].

В настоящее время получено большое количество данных о роли ТФР [11-14] и биомаркеров воспаления [8, 9, 15] в риск-стратификации при ОКС, однако взаимосвязь ТФР и маркеров воспаления у пациентов, переносящих ОКС, требует изучения.

Цель: определение взаимосвязи между наличием ТФР и уровнем биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов, переносящих ОКС

Материал и методы

В группу исследования включено 62 пациента мужского пола в возрасте от 24 до 50 лет, госпитализированных по поводу ОКС в ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова» (г. Петрозаводск). ОКС диаг-

ностирован на основании общепринятых критериев [16]. Во всех случаях было проведено стандартное клиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, оценку объективного статуса.

У всех обследованных была выполнена оценка распространенности следующих ТФР: пол, возраст, ДЛП, АГ, отягощенная по ИБС наследственность, курение, АО, СД.

Определение показателей липидного спектра было выполнено в лаборатории ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова». Дислипидемия определялась как любое из следующего: повышение уровня общего холестерина (ОХС) $>4,0$ ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) $>1,8$ ммоль/л, триглицериды (ТГ) $>1,7$ ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) $<1,0$ ммоль/л (для мужчин) или $<1,2$ ммоль/л (для женщин).

Под АГ понималось повышение АД $>140/90$ мм рт.ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов. Абдоминальное ожирение диагностировалось при окружности талии (ОТ) ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин и/или индексе массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². Также учитывался анамнез курения (по данным личного опроса пациентов) и семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин).

Кроме того, всем пациентам выполнены клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиограмма в 12 отведениях по стандартной методике. Лабораторные исследования выполнены в лаборатории ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова».

У пациентов с ОКС при поступлении (острый период), а также через 9-12 мес были определены уровни следующих биомаркеров: высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), гомоцистеина, растворимых сосудистых (sVCAM-1) и внутриклеточных (sICAM-1) молекул адгезии 1 типа, растворимого Е-селектина (sE-селектин), нитрата, неоптерина, матриксной металлопротеиназы 3 типа (MMP-3) в сыворотке крови. Исследования проведены методом иммуноферментного анализа. Для определения концентраций sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектина, неоптерина использованы наборы для количественного определения иммуноферментным методом указанных биомаркеров («eBioscience», Bender MedSystems GmbH, Австрия). Для изменения концентрации MMP-3 использован иммуноферментный набор для количественного определения человеческой MMP-3 в человеческих культуральной среде, сыворотке, гепаринизированной плазме или синовиальной жидкости («Invitrogen», BioSource, Europe S.A.). Концентрация СРБ определена с использованием набора для иммуноферментного анализа с высокой чувствительностью (Biomerica, США). Определение

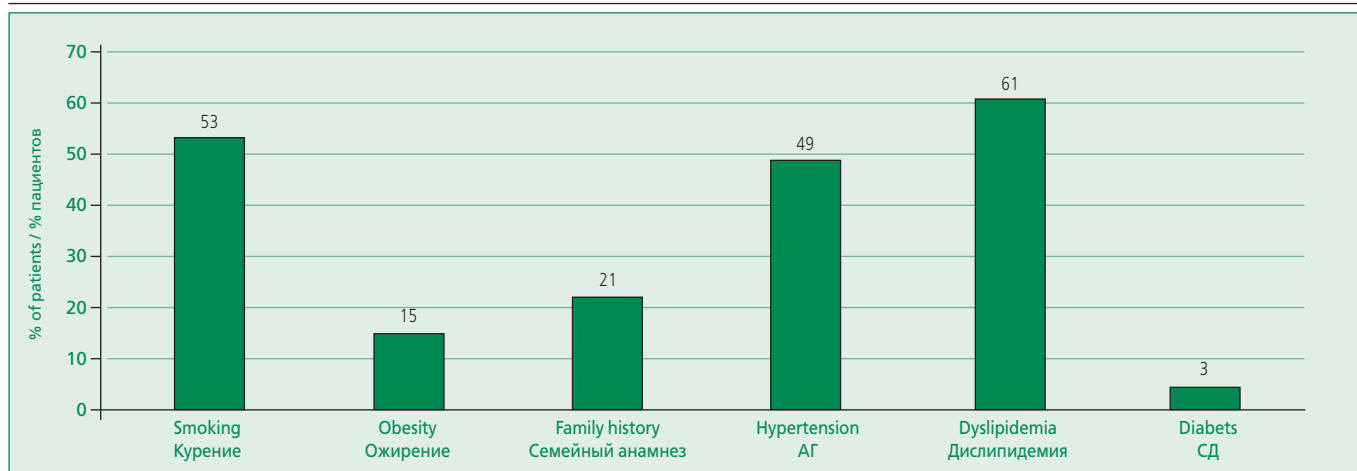


Figure 1. Prevalence of traditional risk factors in the study group (n=62)

Рисунок 1. Распространенность ТФР в исследуемой группе (n=62)

содержания гомоцистеина проведено с использованием набора для проведения иммуноферментного количественного определения концентрации гомоцистеина («Axis-Shield», Шотландия). Концентрация нитрата определена с использованием набора для количественного определения окиси азота в культуральной среде, сыворотке, плазме и моче (R&D Systems, Великобритания).

Результаты описательной статистики представлены в форме среднее (M) ± стандартное отклонение (σ) для числовых (измеряемых) величин и в форме абсолютных (n) и относительных (%) частот для качественных (счетных) показателей. Распределения всех исследуемых числовых показателей статистически достоверно отличались от нормального закона распределения (критерий Шапиро-Уилка), поэтому для проверки статистической достоверности различия уровня биомаркеров между группами с отсутствием и наличием признака использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения выборок первичного и повторного исследований уровней биомаркеров использовался непараметрический критерий Вилкоксона для парных сравнений. Уровень значимости для всех результатов статистической обработки данных и проверки статистических гипотез был принят равным 0,05 ($p < 0,05$). Статистический анализ проводился с помощью статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США), StatTools 1.0 (ИнтелТек Лаб, Россия).

Результаты

Средний возраст пациентов составил $43,98 \pm 4,73$ лет. В исследуемой группе 66,1% (n=41) пациентов переносили ОКС с подъемом ST, 33,9% (n=21) – ОКС без подъема ST. Большинство ТФР выявлялось с высокой частотой. Анамнез курения выявлен у 53 пациентов (85,5%), отягощенная по ранним ССЗ наследственность – у 21 пациента (33,9%), ДЛП – у 61 пациента (98,4%),

АГ – у 40 пациентов (64,5%), 15 человек (24,2%) страдали абдоминальным ожирением, 3 человека (4,8%) – СД. Результаты представлены на рис. 1.

В ходе работы был проведен сравнительный анализ концентрации у пациентов, перенесших ОКС, следующих биомаркеров: вЧСРБ, гомоцистеин плазмы, sICAM-1, sVCAM-1, MMP-3, неоптерин и нитрат, sE-селектин. Определение уровней биомаркеров проведено в остром периоде ОКС и через 9-12 мес (табл. 1). Установлено, что в отдаленном периоде значительно снижается уровень вЧСРБ, неоптерина и sVCAM-1 (различия достоверны), тогда как уровень MMP-3 возрастает ($p = 0,0004$). Значимых отличий по уровню sICAM-1, гомоцистеина и нитрата получено не было. Динамика концентраций биомаркеров в остром и отдаленном периодах представлена в табл. 1.

В ходе исследования проанализирована взаимосвязь между повышенным уровнем ряда биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции и наличием ТФР. Установлено, что у пациентов с отягощенной наследственностью по ранним ССЗ содержание sVCAM-1 оказалось значимо выше в сравнении с пациентами без данного ФР ($1047,78 \pm 516,98$ против $705,57 \pm 239,28$ нг/мл; $p = 0,017$).

Высокое содержание MMP-3 было ассоциировано с наличием АГ, тогда как у пациентов без данного ФР концентрация MMP-3 была значимо ниже ($9,31 \pm 3,63$ против $5,02 \pm 3,66$ нг/мл; $p = 0,011$).

У пациентов с абдоминальным ожирением концентрация нитрата в плазме была выше в сравнении с пациентами без данного ФР как при поступлении по поводу ОКС ($208,45 \pm 91,85$ против $154,53$ нг/мл; $p = 0,028$), так и в отдаленном периоде ($193,53 \pm 40,02$ против $173,48$ нг/мл; $p = 0,028$).

Значимого различия концентраций других биомаркеров в зависимости от наличия или отсутствия ТФР выявлено не было.

Table 1. Changes in biomarker levels in acute and remote periods (n=62)

Таблица 1. Динамика уровней биомаркеров в остром и отдаленном периодах (n=62)

Параметр	При поступлении	Через 9–12 мес	p
вЧСРБ, нг/мл	13,38±10,89	3,99±5,34	0,0003
Гомоцистеин, мкмоль/л	16,51±5,26	15,77±5,34	>0,05
sVCAM-1, нг/мл	816,25±347,48	575,83±192,25	0,003
sICAM-1, нг/мл	284,88±91,61	284,79±81,81	>0,05
MMP-3, нг/мл	7,70±4,14	12,16±3,85	0,0004
Неоптерин, нг/мл	12,69±4,33	8,97±3,95	0,005
sE-селектин, нг/мл	78,98±75,84	Не проводился	-
Нитрат, нг/мл	163,52±87,58	176,82±104,38	>0,05

вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; sVCAM-1 – растворимые сосудистые молекулы адгезии 1 типа; sICAM-1 – растворимые внутриклеточные молекулы адгезии 1 типа; MMP-3 – матриксная металлопротеиназа 3 типа

Обсуждение

Распространенность ТФР в исследуемой группе

В исследуемой группе ТФР встречались с высокой частотой: у всех пациентов было выявлено не менее 2 ФР, у 80% – 4 или более ФР. Наиболее распространенными ТФР в исследуемой группе оказались следующие: ДЛП (96,1%), АГ (78,4%), курение (69,4%), т.е. корригируемые ФР, что свидетельствует о неэффективной первичной профилактике. Похожая ситуация наблюдается в России в целом [1, 2]. Так, по данным Федерального регистра больных с ОКС [1] у пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, в анамнезе с высокой частотой встречаются следующие ТФР: АГ (у 83,9% – при ОКС с подъемом ST, 89,8% – при ОКС без подъема ST), СД (у 17,4% – при ОКС с подъемом ST, 17,2% – при ОКС без подъема ST). Высокая распространенность ТФР является одной из причин развития ОКС у пациентов молодого возраста, вошедших в исследование.

Взаимосвязь биомаркеров воспаления и ТФР

В проведенном исследовании выявлена достоверная взаимосвязь между наличием ряда ТФР и повышенными концентрациями определенных биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов, переносящих ОКС.

Изучению взаимосвязи уровня биомаркеров у пациентов с различными формами ИБС и наличия/отсутствия ТФР уделяется в настоящее время большое внимание [8, 9]. По ряду ФР получена положительная корреляция с уровнем воспалительной активности, которая, в свою очередь, ассоциирована с высокими темпами прогрессирования атеросклероза, риском атеротромботических событий, осложненного течения ИБС и неблагоприятным исходом [8].

В ходе нашего исследования проведенная оценка уровня биомаркеров в зависимости от наличия/отсутствия ТФР выявила следующие особенности.

У пациентов с отягощенной по ранним ССЗ наследственностью выявлено достоверно более высокое содержание sVCAM-1 в сравнении с пациентами без данного ФР. Таким образом, отягощенный семейный анамнез, вероятно, обусловлен генетическими нарушениями, которые реализуются в повышении факторов, играющих ключевую роль в развитии атеросклероза и атеротромбоза. Определение уровня данных биомаркеров позволяет уточнить реальный риск ССЗ и минимизировать недооценку риска, которая зачастую имеет место как при первичной риск-стратификации [16], так и при оценке риска неблагоприятного исхода у пациентов, переносящих атеротромботическое событие [9, 17].

Кроме того, в ходе исследования выявлена взаимосвязь между уровнем MMP-3 и наличием анамнеза АГ. У пациентов с АГ содержание MMP-3 в плазме оказалось достоверно более высоким по сравнению с пациентами без АГ в анамнезе. Взаимосвязь активности матриксных металлопротеиназ и АГ активно изучается. Так, по данным Закировой А.Н. с соавт., высокий уровень MMP не только коррелирует с анамнезом АГ, но концентрация АГ пропорциональна степени гипертрофии ЛЖ, которая развивается вследствие АГ. Кроме того, установлена взаимосвязь между активностью MMP и степенью ожирения [18]. Известно, что высокие уровни MMP-3 ассоциированы с неблагоприятным течением ОКС, поэтому дальнейшее изучение роли этого фермента при атеротромботических событиях особенно важно [19, 20].

Кроме того, было установлено, что наличие ожирения ассоциировано с более высокой концентрацией нитрата в плазме в сравнении с концентрацией у пациентов без данного ФР как при ОКС, так и в отдаленном периоде, что соответствует литературным данным [21]. Повышенные концентрации нитрата отмечаются у пациентов с ТФР, в частности, при наличии метаболического синдрома, АГ, анамнеза курения [21], нарушения толерантности к глюкозе [22].

рантности к глюкозе, что свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции. В то же время в работе Kleinbongard P. с соавт. было продемонстрировано, что концентрация метаболитов азота снижается обратно пропорционально увеличению количества ТФР.

Заключение

В настоящее время активно изучается роль не только традиционных, но и «новых» факторов риска в рамках первичной профилактики, а также риск-стратификации при атеротромботических событиях. В настоящее время большинство биомаркеров воспаления (вчСРБ, ММР, интерлейкины и пр.) расцени-

ваются как независимые предикторы высокого риска сердечно-сосудистых событий. Однако их роль в патогенезе атеросклероза, взаимосвязь с ТФР и ценность в повышении эффективности риск-стратификации у пациентов, переносящих ОКС, требуют дальнейшего изучения.

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

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

References / Литература

1. Shalnova SA, Conradi AO, Karpov YuA, et al. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 Russian regions participating in the study, "Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia". Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal 2012; 5 (97): 6-11. In Russian (Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский Кардиологический Журнал 2012; 5 (97): 6-11).
2. Shalnova SA, Oganov RG, FG Steg, Ford J. Coronary heart disease. Modern reality according to the World CLARIFY registry. Kardiologija 2013; (8): 28-33. In Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд Дж. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. Кардиология 2013; (8): 28-33).
3. Demographic Yearbook of Russia. Moscow: Rosstat; 2015. In Russian (Демографический ежегодник России. Москва: Росстат; 2015).
4. National guidelines for cardiovascular prevention. Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika 2011; 10 (6) suppl 2: 1-64. In Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2011; 10 (6) Приложение 2: 1-64).
5. Skopets IS, Vezikova NN, Marusenko IM et al. The relationship of traditional risk factors with the severity of acute coronary syndrome and long-term prognosis. Kardiosomatika 2015; (4): 13-5. In Russian (Скопец И.С., Везикова Н.Н., Марусенко И.М. и др. Взаимосвязь традиционных факторов риска с тяжестью течения острого коронарного синдрома и отдаленным прогнозом. Кардиосоматика 2015; (4): 13-5).
6. Veljkov VV. Highly sensitive cardiac markers and classification of cardiovascular risk: the issue price and the price response. Kliniko-laboratornyj Konsilium 2012; 3 (43): 40-55. In Russian (Вельков В.В. Высокочувствительные кардиальные маркеры и реклассификация сердечно-сосудистого риска: цена вопроса и цена ответа. Клинико-лабораторный Консилиум 2012; 3 (43): 40-55).
7. Villablanca A.C., Warford C., Wheeler K. Inflammation and Cardiometabolic Risk in African American Women Is Reduced by a Pilot Community-Based Educational Intervention. J Womens Health (Larchmt) 2016; 25(2):188-99.
8. Ponomar EG, Sirkin AL, Gusev DE, Andreev DA. Markers of inflammation and long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome and stable form of coronary heart disease. Kardiologija i Serdechno-sosudistaja Hirurgija 2011; (6): 10-5. In Russian (Пономарь Е.Г., Сыркин А.Л., Гусев Д.Е., Андреев Д.А. Маркеры воспаления и долгосрочный прогноз у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца. Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия 2011; (6): 10-5).
9. Gaikovaya LB, Kucharczyk GA, Nesterova NN. Et al. Modern laboratory markers in determining prognosis in acute coronary syndrome and therapy monitoring. Vestnik Aritmologii 2009; 58: 52-9. In Russian (Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н. и др. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии. Вестник Аритмологии 2009; 58: 52-9).
10. Aldous S.J. Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2013; 164(3): 282-94.
11. Chung S.C., Gedeberg R., Nicholas O. Myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and the UK. Lancet 2014; 383(9925):1305-12.
12. Abdi-Ali A., Shaheen A., Southern D. et al. Relation Between Family History of Premature Coronary Artery Disease and the Risk of Death in Patients With Coronary Artery Disease. Medicine (Baltimore) 2015; 94(50):e2313.
13. Bundhun P.K., Wu Z.J., Chen M.H. Impact of Modifiable Cardiovascular Risk Factors on Mortality After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of 100 Studies. Medicine (Baltimore) 2015; 94(50):e2313.
14. Gámez J.M., Ripoll T., Barrios V. et al. The clinical profile of women with stable ischaemic heart disease in Spain. More effort is needed in secondary prevention. SIRENA study. Rev Clin Esp 2016; 216(1):1-7.
15. Odeberg J., Freitag M., Forsell H. et al. Influence of pre-existing inflammation on the outcome of acute coronary syndrome: a cross-sectional study. BMJ Open 2016; 6(1):e009968.
16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction Circulation 2012; 126: 2020-35.
17. Gusev DE, Paltseva EM, Potievskiy BG, et al. Adhesion molecule sVCAM-1 and sICAM-1 in different forms of coronary heart disease. Kardiologija i Serdechno-sosudistaja Hirurgija 2009; (2): 11-4. In Russian (Гусев Д.Е., Пальцева Е.М., Потиевский Б.Г., и др. Молекулы адгезии sVCAM-1 и sICAM-1 при различных формах ишемической болезни сердца. Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия 2009; (2): 11-4).
18. Zakirova A.N., Fatkulina E.Z., Zakirova N.E. The role of the matrix metalloproteinases in the development of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2014; 10(1):37-42. In Russian (Закирова А.Н., Фаткулина Е.З., Закирова Н.Э. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10(1):37-42).
19. Pechorina TB, Gruzdeva OV, Kashtalov VV, Barbarash OL. The role of matrix metalloproteinases in the assessment of prognosis in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation during the hospital stay. Kardiologija 2013; 6: 18-24. In Russian (Печерина Т.Б., Груздева О.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре. Кардиология 2013; 6: 18-24).
20. Lu HH, Sheng ZQ, Wang Y, Zhang L. Levels of soluble adhesion molecules in patients with various clinical presentations of coronary atherosclerosis. Chinese Medical Journal 2010; 123(21): 3123-6.
21. Cairni G., Hopps E., Montana M. et al. Nitric oxide metabolites (nitrite and nitrate) in several clinical condition. Clin Hemorheol Microcirc 2014; 56(4):359-69.

Поступила: 21.03.2016

Принята в печать: 11.04.2016

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА И ВЛИЯНИЕ НА ГЕМОДИНАМИКУ ОРИГИНАЛЬНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ПРЕПАРАТОВ НЕБИВОЛОЛА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Е.И. Бамбышева^{1*}, К.В. Исаева¹, М.М. Махинова¹, Д.Т. Гуранда², В.Г. Белолипецкая¹

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

² Общество с ограниченной ответственностью «Фарм ИннТех»
143005, Московская область, Одинцово, Можайское шоссе, 71 оф. 3.

Бета-адреноблокаторы являются неотъемлемой частью современной фармакотерапии в кардиологии. Внедрение в клиническую практику воспроизведенных препаратов требует четкой доказательной базы их биоэквивалентности оригинальному препарату.

Цель. Изучить фармакокинетику и влияние на параметры гемодинамики оригинального и воспроизведенного препарата небиволола у здоровых добровольцев при приеме натощак.

Материал и методы. В открытое рандомизированное исследование по перекрестной сбалансированной схеме включены 18 здоровых добровольцев, принимающих однократно натощак сравниваемые препараты небиволола в дозировке 5 мг. Концентрацию неизмененного небиволола в плазме крови добровольцев определяли методом тандемной хромато-масс-спектрометрии. Произведен расчет фармакокинетических параметров и оценка гемодинамики.

Результаты. Концентрации небиволола при приеме оригинального и воспроизведенного препарата небиволола ни в одной временной точке значимо не отличались ($AUC_{0-\infty}$ 41,09±46,82 против 47,16±66,58 нг·ч/мл и $T_{1/2}$ 30,84±10,78 против 29,59±12,08 час, соответственно). Снижение АД было несколько более выраженным при приеме воспроизведенного небиволола, а снижение ЧСС через 2 и 4 час – после приема оригинального препарата.

Заключение. Сравнительное фармакокинетическое исследование воспроизведенного препарата небиволола показало его биоэквивалентность оригинальному препарату. Влияние на параметры гемодинамики при однократном приеме воспроизведенного и оригинального препаратов небиволола у здоровых добровольцев в дозе 5 мг сопоставимо.

Ключевые слова: небиволол, фармакокинетика, здоровые добровольцы, биоэквивалентность.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):171-175

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-171-175>

Comparative pharmacokinetics and effect on the hemodynamics of original and generic nebivolol in healthy volunteers

E.I. Bambysheva^{1*}, K.V. Isaeva¹, M.M. Makhinova¹, D.T. Guranda², V.G. Belolipetskaya¹

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

² Limited liability company "Farm InnTeh". Mozhayskoe shosse 71 office 3, Odintsovo, Moscow Region, 143005 Russian

Beta-blockers are an important part of modern pharmacotherapy in cardiology. The introduction of generics into clinical practice requires clear evidence of bioequivalence to the original drug.

Aim. To study the pharmacokinetics and effect on hemodynamic parameters of the original and a generic nebivolol in healthy volunteers in the fasting state.

Material and methods. 18 healthy volunteers were included into the randomized open study on cross-balanced design. They received single dose (5 mg) of two compared preparations of nebivolol under fasting condition. The concentration of unchanged nebivolol in blood plasma was determined by gas chromatography-tandem mass spectrometry. Calculation of pharmacokinetic parameters and assessment of the hemodynamic were performed.

Results. The concentrations of nebivolol after the original and generic drugs intake did not differ significantly in any time point ($AUC_{0-\infty}$ 41.09±46.82 vs 47.16±66.58 ng·hr/mL and $T_{1/2}$ 30.84±10.78 vs 29.59±12.08 hours, respectively). Blood pressure reduction was slightly more pronounced when taking generic nebivolol, while the reduction in heart rate at 2 and 4 hours – after original nebivolol intake.

Conclusion. A comparative pharmacokinetic study of the generic nebivolol showed its bioequivalence to the original drug. The effect on hemodynamic parameters with single dose (5 mg) of generic and original nebivolol in healthy volunteers was comparable.

Keywords: nebivolol, pharmacokinetics, healthy volunteers, bioequivalence.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):171-175

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-171-175>

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

Современную клиническую кардиологию невозможно представить без препаратов группы бета-адреноблокаторов (БАБ), которых в настоящее время из-

вестно более 30. За последние полвека клинической практики БАБ заняли прочные позиции в профилактике осложнений и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии (АГ). При всех этих состояниях БАБ снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности, в том числе внезапной смерти [1].

Исторически в зависимости от избирательности (селективности) действия на β_1 - и β_2 -адренорецепторы БАБ делят на три поколения [2]:

- I поколение: неселективные (пропранолол, пиндолол, надолол, алпренолол);

Сведения об авторах:

Бамбышева Елена Ильинична – н.с. лаборатории фармакокинетики ГНИЦ ПМ

Исаева Ксения Викторовна – лаборант-исследователь отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Махинова Мария Михайловна – м.н.с. лаборатории профилактики атеросклероза и тромбоза, отдела реабилитации и вторичной профилактики ГНИЦ ПМ

Гуранда Дорел Теодорович – к.х.н., начальник лаборатории экспертизы качества лекарственных средств ООО «Фарм ИннТех»

Белолипецкая Вера Геннадьевна – к.б.н., руководитель лаборатории фармакокинетики ГНИЦ ПМ

- II поколение: селективные/кардиоселективные (метопролол, атенолол, бисопролол);
- III поколение: с дополнительным вазодилатирующим эффектом (карведилол, небиволол)

Механизмы сосудорасширяющего действия БАБ III поколения различны, поэтому их также называют препаратами с множественными механизмами действия. Одним из распространенных представителей третьего поколения БАБ с выраженной β_1 -селективностью является небиволол [3, 4]. Он снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) в состоянии покоя и при нагрузке, уменьшает конечное диастолическое давление левого желудочка, снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), улучшает диастолическую функцию сердца (снижает давление наполнения), увеличивает фракцию выброса; обладает антиангинальным эффектом у больных ИБС.

Наличие убедительной доказательной базы эффективности действия небиволола при лечении больных с АГ, ИБС и ХСН объясняет появление на фармацевтическом рынке все большего числа его воспроизведенных препаратов [5-7].

Их количество в настоящее время превысило два десятка, однако данные об их биоэквивалентности, не говоря уже о терапевтической эквивалентности, практически не публикуются. Между тем, известны случаи, когда воспроизведенные препараты не были биоэквивалентными [8]. В литературе есть сведения о биоэквивалентности оригинального препарата небиволола и воспроизведенного препарата Бинелола (Салютас Фарма ГмбХ, BELUPO d.d., Республика Хорватия) [9]. Для этих же препаратов в ходе последующего клинического исследования у больных мягкой и умеренной АГ показана терапевтическая эквивалентность [10]. Однако, таких примеров немного, чаще всего фармакокинетические характеристики новых дженерических препаратов остаются недоступными широкому кругу клиницистов, что не позволяет им быть уверенными в адекватности замены оригинально лекарственного препарата воспроизведенным.

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение фармакокинетики и влияния на параметры гемодинамики оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола у здоровых добровольцев при однократном приеме натошак.

Материал и методы

Этические и административные аспекты. Исследование выполнялось с соблюдением принципов, заложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г. с последующими дополнениями), а также в соответствии с международными требованиями к проведению клинических испытаний (ICH GCP), Федеральным законом от 12.04.2010

№ 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» [11-14]. До начала исследования было получено одобрение независимого Этического комитета. Все добровольцы подписали информированное согласие на участие в исследовании. В обязанности добровольцев входило сообщать врачу-исследователю о любых изменениях режима и самочувствия во время проведения исследования.

Препараты. Тестируемый препарат – Небиволол, таблетки по 5 мг (ЗАО «Березовский фармацевтический завод», Россия) – группа 1. Референтный препарат – Нибилет, таблетки по 5 мг (Berlin-Chemie/Menarini Group, Германия) – группа 2.

Участники исследования. В исследование было включено 18 здоровых добровольцев, 8 (44,4%) мужчин и 10 (55,6%) женщин. За 7-14 дней до первой госпитализации добровольцы были подвергнуты стандартному клиническому и лабораторному обследованию с целью дальнейшего допуска к участию в исследовании. Критерии включения в исследование и исключения из него соответствовали требованиям [12, 13].

Дизайн исследования. Исследование выполняли открытым рандомизированным методом по сбалансированной перекрестной схеме. Образцы крови отбирались в дискретные интервалы времени в соответствии с утвержденным протоколом: до приема и через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 7; 10; 24 и 48 час после приема препарата. Отмывочный период составил 14 дней.

Помимо отбора образцов крови для фармакокинетического анализа оценивали влияние сравниваемых препаратов на параметры гемодинамики (систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и ЧСС) до приема и через 1, 2, 4, 7, 24 и 48 час после приема препарата.

Аналитический метод. Концентрацию неизмененного небиволола в плазме крови добровольцев определяли методом тандемной хромато-масс-спектрометрии на жидкостном хроматографе «Perkin Elmer 2000» (Perkin Elmer, США) с масс-спектрометрическим детектором 3200 Q TRAP LC/MS/MS (AB SCIEX, США). Пробоподготовка – жидкостная экстракция. Предел количественного обнаружения небиволола составлял 0,03 нг/мл.

Расчет фармакокинетических параметров и статистическую обработку результатов выполняли с помощью программ «Phoenix™ WinNonlin®» и MS Excel. Рассчитывали параметры описательной статистики (среднее арифметическое, среднее геометрическое, медиана, стандартное отклонение, коэффициент вариации, максимальные и минимальные значения), а также в соответствии с Методическими указаниями «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» (Москва, 2004) [14] выполняли

многофакторный дисперсионный анализ. Для обычной рандомизированной перекрестной схемы, используемой в настоящем исследовании, статистическая модель дисперсионного анализа включала следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: различия между препаратами, различия между испытуемыми, периоды и последовательность приема препаратов. Процедура статистического сравнения состояла в вычислении параметрических, двусторонних 90%-ных доверительных интервалов для отношений соответствующих средних значений для исследуемого препарата и препарата сравнения. В статистических расчетах был принят наиболее распространенный в медицинских исследованиях уровень значимости $\alpha=5\%$, рекомендованный Методическими указаниями.

Критерии биоэквивалентности. Препараты признавали биоэквивалентными, если границы рассчитанного доверительного интервала для площади под фармакокинетической кривой (f), максимальной концентрации (f') и скорости всасывания (f'') полностью располагались внутри установленных Методическими указаниями интервалов эквивалентности: $80 \leq f(\%) \leq 125$, $75 \leq f'(\%) \leq 133$, $75 \leq f''(\%) \leq 133$.

Результаты

Фармакокинетический анализ. Средний возраст здоровых добровольцев составил $26,9 \pm 6,0$ лет, средний рост – $173,8 \pm 9,6$ см, средняя масса тела – $63,9 \pm 13,4$ кг. Средние фармакокинетические профили небиволола у здоровых добровольцев после приема оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола представлены на рис. 1. Концентрации небиволола при приеме обоих препаратов ни в одной временной точке значимо не отличались, что хорошо видно из рисунка.

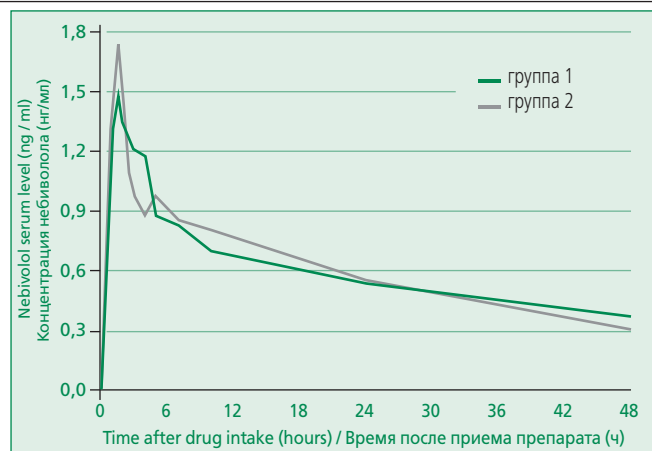


Figure 1. Mean pharmacokinetic profiles of original and generics nebivolol (5 mg) in healthy volunteers after a single dose intake on an empty stomach ($n = 18$)

Рисунок 1. Средние фармакокинетические профили небиволола у здоровых добровольцев после однократного приема натощак оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола в дозе 5 мг ($n=18$)

Средние значения основных фармакокинетических параметров оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола представлены в табл. 1.

Полученные результаты хорошо согласуются с данными литературы [15-17]. Для всех параметров значимых различий сравниваемых величин не отмечалось.

Значения параметров биоэквивалентности (отношений площадей под фармакокинетическими кривыми и максимальный концентраций) и рассчитанных доверительных интервалов представлены в табл. 2. Хорошо видно, что рассчитанные 90%-ные доверительные интервалы не выходят за установленные пределы [14], что позволяет сделать вывод о биоэквивалентности

Table 1. Mean values of pharmacokinetic parameters of original and generic nebivolol

Таблица 1. Средние значения фармакокинетических параметров оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола

Препарат	M±SD			
	AUC _{0-∞} (нг·ч /мл)	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	T _{1/2} (час)
Группа 1	47,16±66,58	1,44±1,14	2,166±1,602	29,59±12,08
Группа 2	41,09±46,82	1,42±1,11	1,972±1,514	30,84±10,78

Table 2. Calculated bioequivalence criteria for original and generic nebivolol

Таблица 2. Рассчитанные критерии биоэквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола

Параметр	M±SD (%)	C.I. (%)	Мощность теста (%)
f : AUC _{0-∞, группа 1} / AUC _{0-∞, группа 2}	102,8±27,3	89,9-110,6	96,9
f' : C _{max, группа 1} / C _{max, группа 2}	118,5±36,1	97,8-129,5	84,0

Comparison of original and generic drugs of nebivolol in healthy volunteers
Сравнение препаратов оригинального и генерического небиволола у здоровых добровольцев

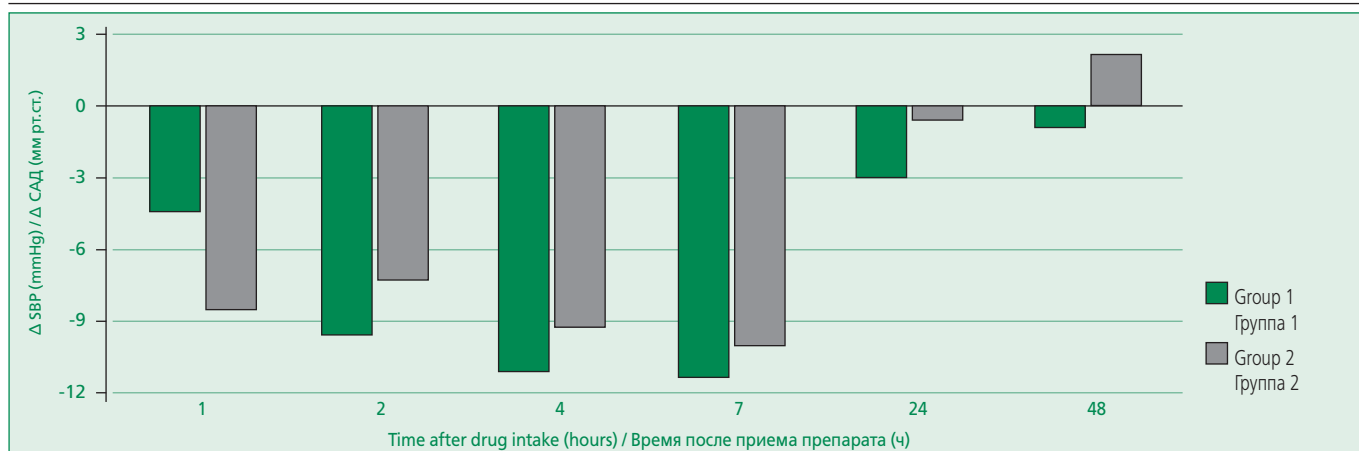


Figure 2. Changes in SBP in healthy volunteers after a single dose of original or generics nebivolol (5 mg) on an empty stomach (n = 18)

Рисунок 2. Динамика изменения САД у здоровых добровольцев после однократного приема натощак оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола в дозе 5 мг (n=18)

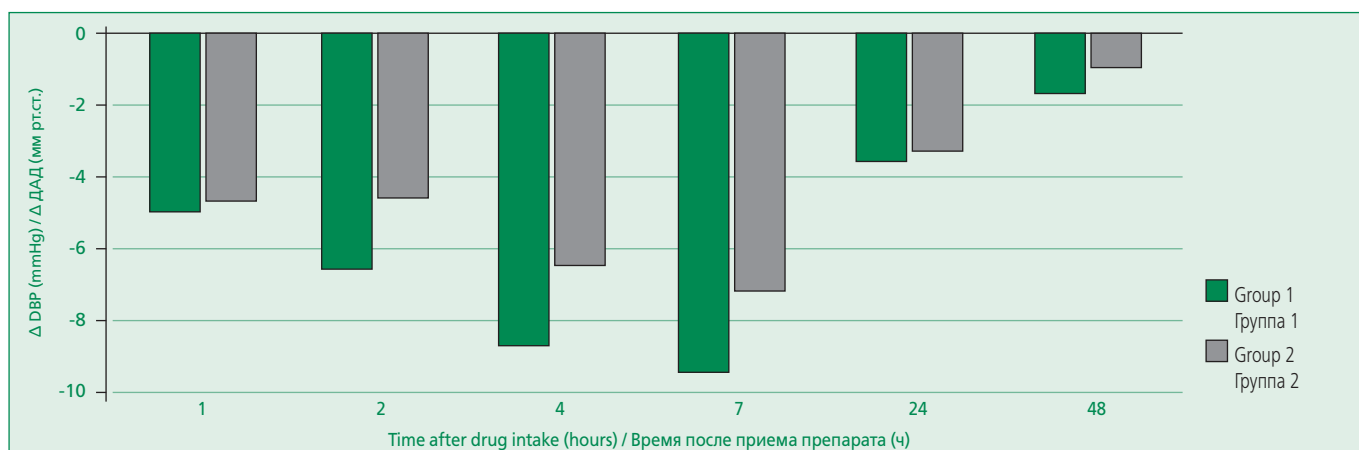


Figure 3. Changes in DBP in healthy volunteers after a single dose of original or generics nebivolol (5 mg) on an empty stomach (n = 18)

Рисунок 3. Динамика изменения ДАД у здоровых добровольцев после однократного приема натощак оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола в дозе 5 мг (n=18)

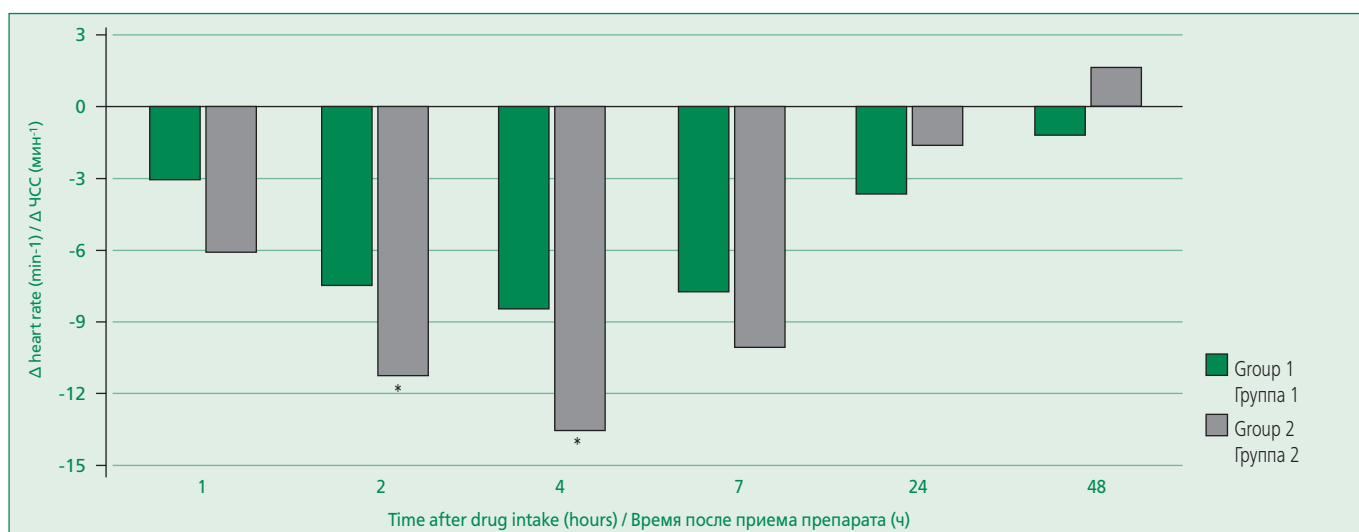


Figure 4. Changes in heart rate in healthy volunteers after a single dose of original or generics nebivolol (5 mg) on an empty stomach (n = 18)

Рисунок 4. Динамика изменения ЧСС у здоровых добровольцев после однократного приема натощак оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола в дозе 5 мг (n=18).

* P < 0,05 vs to comparable group / *p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

сравниваемых препаратов. Результаты дисперсионного анализа позволили для параметров биоэквивалентности принять нулевую гипотезу о том, что различия средних значений изучаемых фармакокинетических показателей не вызваны различиями между сравниваемыми препаратами.

Фармакодинамический анализ. На фоне приема как оригинального препарата небиволола, так и воспроизведенного, у здоровых добровольцев в течение 7 час наблюдалось значимое снижение САД, ДАД и ЧСС по сравнению с исходным значением перед приемом препарата. Снижение АД было несколько более выраженным при приеме воспроизведенного небиволола, а ЧСС – при приеме оригинального препарата, при этом значимое различие между препаратами регистрировалось только для ЧСС через 2 и 4 час после приема препарата (рис. 2-4). Таким образом, результаты наблюдения за гемодинамикой участников исследования подтвердили вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов.

Обсуждение

Обеспечение населения качественными доступными лекарственными препаратами – одна из первоочередных задач на сегодняшний день. По словам В.В. Путина, «к 2020 г. на территории России должно производиться не менее 90% препаратов, входящих в пе-

речень жизненно необходимых и важнейших лекарственных». Воспроизведенным препаратам в решении этой задачи, безусловно, принадлежит ведущая роль. К сожалению, не всегда препараты, признанные биоэквивалентными, обладают и терапевтической эквивалентностью. Возможно, в некоторых случаях это может быть связано с особенностями проведения исследований биоэквивалентности, поэтому публикация результатов сравнительных исследований воспроизведенных препаратов поможет практическим врачам сделать правильный выбор при назначении терапии.

Заключение

Воспроизведенный препарат небиволола, исследование которого проводилось в рамках данной работы, продемонстрировал биоэквивалентность оригинальному препарату. Кроме того, влияние на параметры гемодинамики обоих препаратов небиволола у здоровых добровольцев при приеме натошак в дозе 5 мг оказалось сопоставимым.

Конфликт интересов. Исследование проведено при поддержке ЗАО "Березовский фармацевтический завод".

Disclosures. The study was financed by JSC "Berezovsky Pharmaceutical Factory".

References / Литература

1. Makolkin V.I., Zjabrev F.N. Beta-adrenergic blocking agents application with chronic impaired cardiac function: focusing on bisoprolol. *Lechaschi Vrach* 2012; (2): 7-12. In Russian (Маколкин В.И., Зябрев Ф.Н. Применение бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности: фокус на бисопролол. *Лечащий врач* 2012; (2): 7-12)
2. Bristow MR, Roden RL, Lowes BD. The role of third-generation beta-blocking agents in chronic heart failure. *Clin Cardiol* 1998;21(12 Suppl 1):13-13.
3. Colasanti M., Hisanori S. The dual personality of NO. *TIPS* 2000; 21: 249-52
4. Shilov A.M., Mel'nik M.V., Avshalumov A.Sh. Beta-blockers III generation in the treatment of cardiovascular diseases. *Lechaschi Vrach* 2010; (2): 17-20. In Russian (Шилов А.М., Мельник М.В., Авшалумов А.Ш. Бета-адреноблокаторы III поколения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Лечащий врач* 2010; (2): 17-20).
5. Wang Y., Zhang M.S., Liu Y. Nebivolol treatment improves resistant arterial function and reduces ventricular hypertrophy: a randomized open blinded end-point (PROBE) trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 14 (2): 146-55.
6. Soanker R, Naidu MU, Raju SB, et al. Effect of beta-1-blocker, nebivolol, on central aortic pressure and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Indian J Pharmacol* 2012; 44 (3): 407-11.
7. Calar N, Dincer I. Comparison between nebivolol and ramipril in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a randomized open blinded end-point (PROBE) trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15 (12): 1359-68.
8. Sokolov A.V., Belousov Yu.B., Tishchenko I.F. A comparative pharmacokinetic bioequivalence study of two long-acting formulations of metoprolol. *Klinicheskaya farmakokinetika* 2004; 1; 27-33. In Russian (Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Тищенко И.Ф. Сравнительное фармакокинетическое исследование биоэквивалентности двух пролонгированных лекарственных форм метопролола. *Клиническая фармакокинетика* 2004; 1; 27-33).
9. Evdokimova A.G., Ol'hin V.A., Evdokimov V.V., et al. Binelol® - modern β -blocker for the treatment of cardiovascular diseases. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* 2009; 11: 17-21. In Russian (Евдокимова А.Г., Ольхин В.А., Евдокимов В.В., и др. Бинелол® – современный β -адреноблокатор для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Справочник поликлинического врача* 2009;11:17-21).
10. Spasskaja M.B., Kulieva G.R., Chirejkin L.V. et al. New β_1 -blocker with vasodilating effect Binolol: antihypertensives, microcirculatory and metabolic effects. *Sistemnye gipertenzii* 2010; 4; 67-70. In Russian (Спасская М.Б., Кулиева Г.Р., Чирейкин Л.В. и др. Новый β_1 -адреноблокатор с вазодилатирующим эффектом Бинелол: антигипертензивные, микроциркуляторные и метаболические эффекты. *Системные гипертензии* 2010; 4; 67-70)
11. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Available at: www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/. Checked by 20.02.2016.
12. The Federal Law of the Russian Federation on April 12, 2010 N 61-FZ "Circulation of Medicines". In Russian (Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств").
13. Russian National Standard GOST R 52379-2005 "Good Clinical Practice". In Russian (Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика" (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005г. N232-ст)).
14. Bondareva I.B., Gerasimov V.B., Drozhzhin A.P., et al. Conducting qualitative studies of bioequivalence of drugs (guidelines of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 10.08.2004). Moscow: MZRF; 2004. In Russian (Бондарева И.Б., Герасимов В.Б., Дрозжин А.П., и др. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.08.2004. Москва: МЗ РФ; 2004).
15. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a β -adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67: 1097-107
16. Kuroedov A., Cosentino F., Luscher T. F. Pharmacologic mechanisms of clinically favorable properties of a selective β_1 -adrenoceptor antagonist, nebivolol. *Cardiovasc Drug Rev* 2004; 22 (3): 155-68.
17. Prisant L.M. Nebivolol: pharmacologic profile of an ultrasensitive, vasodilating β_1 -blocker. *J Clin Pharmacol* 2008; 478: 225-39.

Поступила: 15.02.2016
Принята в печать: 15.02.2016

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ ВРАЧЕЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Р.Р. Кушхова*, А.Г. Автандилов, А.А. Пухаева

Российская медицинская академия последиplomного образования. 123242, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Цель. Изучить осведомленность врачей о критериях резистентной артериальной гипертензии (РАГ) и оценить особенности комбинированной терапии в амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях.

Материал и методы. Проведен анализ амбулаторных карт пациентов с артериальной гипертензией (n=1000) в 5 поликлиниках Москвы. Была выделена группа больных (n=126) с трудноконтролируемой АГ 2-3 степени, которых врачи-терапевты отнесли к группе РАГ. Также проведено анкетирование врачей-терапевтов (n=78) этих поликлиник при помощи специального опросника, включавшего вопросы по диагностике и ведению больных с РАГ.

Результаты. 47% врачей не смогли дать четкого определения РАГ. Около 75% врачей-терапевтов предпочитают последовательное увеличение дозы препарата при его низкой исходной эффективности. 20% врачей-терапевтов использовали 3-компонентную терапию на начальном этапе лечения РАГ. Более 40% пациентов получили недостаточно эффективные комбинации препаратов.

Заключение. Осведомленность врачей-терапевтов о диагностических критериях РАГ и тактике ее ведения остается низкой. Лечение РАГ осуществляется с использованием недостаточно эффективных антигипертензивных комбинаций с применением низких доз.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, осведомленность, комбинированная терапия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):176-179

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-176-179>

Resistant hypertension: the awareness of doctors and the effectiveness of the combination therapy

R.R. Kushkhova*, A.G. Avtandilov, A.A. Pukhaeva

Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123242 Russia

Aim. To study the doctor awareness of the criteria of resistant hypertension (RHT) and to evaluate the features of the combination therapy of RHT patients in outpatient clinics.

Material and methods. An analysis of medical records of patients with hypertension (n=1000) in 5 outpatient clinics in Moscow was made. A group of patients (n=126) with difficult to control hypertension 2-3 degrees, that internists considered as RHT, was specified. A survey of internists (n=78) of these outpatient clinics was also performed using a special questionnaire, which included questions on diagnosis and management of patients with RHT.

Results. 47% of doctors were not able to give a clear RHT definition. About 75% of internists prefer to increase the drug doses consistently in spite of its low initial efficacy. 20% of physicians used triple combination in the initial treatment of RHT. More than 40% of patients received not enough effective drug combinations.

Conclusion. Doctor awareness of RHT diagnostic criteria and management remained insufficient. RHT treatment is carried out with the use of not enough effective antihypertensive combinations and with low doses of drugs.

Keywords: resistant hypertension, awareness, combined therapy

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):176-179

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-176-179>

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

Проблема артериальной гипертензии (АГ) остается значимой в мире. Распространенность АГ в Российской Федерации составляет около 40%, а контроль над ней остается недостаточным, эффективную терапию получают не все пациенты, что связано с нерациональным выбором лекарственных средств, ошибками в режиме их применения и подборе их приоритетных комбинаций [1]. Резистентная артериальная гипертензия (РАГ) определяется как офисное артериальное давление (АД), которое остается выше целевого уровня, несмотря на одновременное использование трех антигипертензивных препаратов в оптимальных дозах, одним из которых является диуретик [2,3].

Сведения об авторах:

Автандилов Александр Георгиевич – д.м.н., профессор,

зав. кафедрой терапии и подростковой медицины РМАПО

Кушхова Рузана Руслановна – аспирант той же кафедры

Пушаева Алена Алексеевна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Несмотря на согласованное заявление американской ассоциации сердца (ААС), подчеркивающее важность РАГ, заболеваемость и прогноз этого состояния в значительной степени неизвестны [4]. На сегодняшний день распространенность РАГ по данным разных авторов из разных стран составляет от 5 до 20%. В основном это пациенты с хроническими заболеваниями почек, ожирением, сахарным диабетом, гипертрофией миокарда левого желудочка, изолированной систолической гипертензией [5,6].

Большинство врачей считает нецелесообразным соблюдение ряда положений рекомендаций по лечению АГ и не реализует их в своей практической деятельности [7]. Практические действия врачей по усилению терапии у пациентов, имеющих прямые показания и относящихся к группе высокого риска, не соответствуют принятым рекомендациям. Отсутствие мероприятий, направленных на усиление терапии,

называется врачебной инертностью [8,9]. Врачебная инертность ответственна за 19% трудноконтролируемой АГ у пациентов, тогда как успешная борьба с ней может привести к быстрому и существенному повышению доли больных с целевым АД [10]. В одном из крупных исследований, проведенных Garg et al. (1281 пациент с АГ) было выявлено, что у большинства из них антигипертензивная терапия была неадекватной, и только у 9,1% пациентов с недостижимым целевым значением АД имелись критерии РАГ [11].

Учитывая изложенное, складывается впечатление, что определенная часть врачей-терапевтов имеют достаточно слабое представление о РАГ и современных требованиях к ее диагностике и лечению.

В настоящее время вопрос осведомленности врачей о формировании у пациентов РАГ и ее отличий от псевдорезистентной АГ при проведении диагностических мероприятий остается малоизученным. Кроме того, по данным многочисленных исследований, проведенных в прошлые годы (ALLHAT, HOPE и др.), отмечено, что комбинированная терапия АГ требуется более 70% пациентам с АГ.

Использование в широкой клинической практике низкодозовых комбинированных препаратов имеет как положительные, так отрицательные стороны. Вместе с тем, у пациентов с трудноконтролируемой АГ низкодозовая комбинация препаратов не приводит к достижению целевых уровней АД, при этом практически отсутствует органопротективное влияние препаратов на органы-мишени. Также отсутствие положительного эффекта от проводимой антигипертензивной терапии может быть связано с использованием врачами-терапевтами неэффективных и не рекомендованных комбинаций препаратов.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение осведомленности врачей о критериях РАГ и оценка особенностей комбинированной терапии, проводимой в условиях амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ).

Материал и методы

Проведен анализ амбулаторных карт пациентов с АГ (n=1000), наблюдение которых проводилось в 5-ти поликлинических учреждениях г. Москвы. Была выделена группа больных (n=126 человек) с трудноконтролируемой АГ 2-3 степени, которых врачи-терапевты отнесли к группе РАГ. При этом часть врачей не учитывали, что основными критериями РАГ являются не только отсутствие достижения целевых уровней АД, но и обязательная для этой формы АГ трехкомпонентная терапия, включающая диуретик.

Критерии исключения: перенесенный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 мес, симптоматическая АГ (эн-

докринного и васкулярного генеза), хроническая сердечная недостаточность IIA стадии (ЗФК по NYHA), тахикардия.

Предварительно в исследование было включено 78 врачей-терапевтов вышеуказанных амбулаторных ЛПУ, для которых был составлен специальный опросник с вопросами по особенностям диагностики и ведения больных с РАГ. Стаж работы врачей составил в среднем 15 лет и колебался от 11 до 25 лет. Все врачи были сертифицированы.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Анализ анкетирования врачей-терапевтов показал, что 47% врачей не смогли дать четкого определения РАГ. При проведении антигипертензивной терапии около 75% врачей-терапевтов предпочитают последовательное увеличение дозы препарата при его низкой исходной эффективности. Только 20% врачей-терапевтов использовали при лечении трехкомпонентную терапию на начальном этапе лечения РАГ. Также российская программа АРГУС выявила, что, несмотря на отсутствие достижения целевых значений АД, лишь в каждом пятом случае проводится усиление терапии [12].

Отобранные 126 пациентов были расценены врачами как имеющие РАГ. Из них 16,7% пациентов получали четырехкомпонентную терапию, включавшую ингибитор АПФ+β-адреноблокатор+антагонист кальция+диуретик (8,7%) или АРА II+β-адреноблокатор+антагонист кальция+диуретик (8%).

Комбинации антигипертензивных препаратов, входящих в состав трехкомпонентной терапии, были не

Table 1. Clinical characteristics of patients with hypertension (n=126)

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с АГ (n=126)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	57 (45,2)
Возраст, лет	56,5±1,07
Длительность АГ, лет	17,2±0,5
Индекс массы тела, кг/м ²	31,7±0,6
Систолическое АД, мм рт.ст.	157±1,12
Диастолическое АД, мм рт.ст.	94±0,7
Избыточная масса тела, n (%)	31 (15,7)
Ожирение, n (%)	34 (17,2)
1 степень	28 (14,1)
2 степень	11 (5,6)
3 степень	
Курение, n (%)	52 (26,3)
Сахарный диабет, n (%)	38 (19,2)
Хронический пиелонефрит, n (%)	33 (26,2)
АД – артериальное давление	

Table 2. The prescription rate of antihypertensive combinations in patients with resistant hypertension (n=126)

Таблица 2. Частота назначений комбинаций антигипертензивных препаратов для лечения пациентов с РАГ (n=126)

Комбинация антигипертензивных препаратов	Частота назначения (%)
иАПФ+АКК+Д	23
иАПФ+БАБ+Д	21,4
АРА II+БАБ+Д	12,7
АРА II+Д+АКК	12,7
иАПФ+БАБ+АКК+Д	8,7
АРА II+Д+БАБ+АКК	8
БАБ+АКК+Д	6,3
иАПФ+Д+ЦД	4
АРА II+АКК+БАБ	0,8
АКК+иАПФ	0,8
АРА II+Д	0,8
иАПФ+АКК	0,8
и-АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; АКК – антагонисты кальциевых каналов; БАБ – β-блокаторы, Д – диуретики	

всегда эффективными (табл. 2). Отмечено, что 21,4% назначений составили комбинации ингибитор АПФ β-адреноблокатор+диуретик, и 12,7% случаев – антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II)+β-адреноблокатор+диуретик. Данные комбинации в настоящее время определяются как возможные (допустимые), но

не являются комбинациями антигипертензивных препаратов первого выбора.

Таким образом, из табл. 2 следует, что более 40% пациентов получали возможные (допустимые) комбинации препаратов. Следует отметить, что β-адреноблокаторы получали 95 пациентов из 126 (58,1%), среди которых 24,6% составляли больные АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) стабильного течения. В то же время у 33,5% пациентов с АГ без ИБС и нарушений ритма β-адреноблокаторы рассматривались врачами-терапевтами как базисные антигипертензивные препараты и включались в комплексное лечение пациентов с РАГ. Указанный подход, естественно, приводил к неэффективному снижению АД. Кроме того, среди β-адреноблокаторов в 8% случаев использовался атенолол в качестве базисного средства.

Анализ лекарственных препаратов из группы ингибиторов АПФ показал, что в качестве базисных антигипертензивных средств применялись ингибиторы АПФ, не обладающие максимальной тканевой аффинностью (например, эналаприл; табл. 3). Практически 1/3 пациентов получали эналаприл. В то же время сегодня известно, что более выраженный органопротективный эффект (снижение риска неблагоприятных исходов АГ) оказывают препараты с максимальной тканевой активностью. Среди последних частота назначения периндоприла составила 12%, а квинаприла – 0,8%.

В группе пациентов, получавших антагонисты рецепторов ангиотензина II в максимальном количестве случаев (35,7%) врачами-терапевтами использовался лозартан (табл. 3), использовавшийся в неэффективных дозах для данной категории больных.

Table 3. The average daily dose and its prescription rate in patients with resistant hypertension (n=126)

Таблица 3. Среднесуточные дозы и частота назначения препаратов у пациентов с РАГ (n=126)

Препараты		Средняя доза (мг/сут)	Частота назначения (%)
Ингибиторы АПФ	Эналаприл	19	32,5
	Периндоприл	6,6	12
	Лизиноприл	7,5	6,3
	Квинаприл	20	0,8
АРА II	Лозартан	62,7	35,7
	Ирбесартан	150	0,8
АКК	Амлодипин	5,5	46,03
	Нифедипин	46	41
	Фелодипин	10	2,3
	Верапамил	80	2,3
БАБ	Бисопролол	5,74	43
	Атенолол	80	8
	Метопролола тартрат	50	7,1
Диуретики	Индапамид	2,1	46,8
	Гидрохлоротиазид	21,05	45,2
	Торасемид	5	2
АI ¹ Р	Моксонидин	0,4	н.д.
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; АКК – антагонисты кальциевых каналов; БАБ – бета-адреноблокаторы; АI ¹ Р – агонисты I ¹ -имидазолиновых рецепторов; н.д. – нет данных			

Среди антагонистов кальция модальным классом являлась дигидропиридинная группа, в структуре которой амлодипин получали 46,03%, препараты нифедипина – 41%, фелодипин – 2,3%. Также следует отметить, что дозировки вышеуказанных препаратов оставались низкими и, как следствие, неэффективными (табл. 3).

При использовании в лечении мочегонных препаратов предпочтение врачами-терапевтами было отдано индапамиду – 46,8% и гидрохлоротиазиду – 45,2% случаев (табл. 3).

Одним из требований в лечении резистентной АГ при отсутствии достижения целевых значений АД при проведении 3-компонентной терапии является добавление к получаемой схеме антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона. Эффективность применения последнего при резистентной АГ была показана в исследовании Ramsey L.E. с соавт. [13]. Также в исследованиях (ASCOT-BPLA, ASPIRANT) показано, что добавление к комбинации препаратов спиронолактона приводит к дополнительному снижению АД у пациентов с резистентной АГ [14, 15]. Вместо рекомендованной тактики врачи-терапевты использовали в качестве четвертого препарата агонисты имидазолиновых рецепторов (препараты центрального действия).

Таким образом, проведенное исследование показало низкую осведомленность врачей-терапевтов о диаг-

ностических критериях резистентной АГ и ее тактике ведения. Это связано с отсутствием систематических знаний, недостаточным вниманием к этой проблеме на циклах повышения квалификации, что приводит к назначению препаратов, комбинации которых в течение последних 5 лет не рассматривались как эффективные.

Закключение

Таким образом, осведомленность врачей-терапевтов о РАГ и критериях ее диагностики и ведения по данным нашей работы составила 47%. Лечение резистентной АГ осуществлялось с использованием недостаточно эффективных комбинаций лекарственных препаратов с применением низких доз. С учетом изложенного для преодоления врачебной инертности возрастает роль дополнительного непрерывного образования врачей-терапевтов в рамках программы профилактики АГ по расширению их информированности о РАГ, ее диагностики и современных подходов к лечению.

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

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

References / Литература

1. Shalnova SA, Balanova YuA, Konstantinov VV, et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive drugs and the effectiveness of treatment among the Russian population. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2006; 4: 45-50. In Russian (Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский Кардиологический Журнал* 2006; (4): 45-50).
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51:1403-19.
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for management of arterial hypertension *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357.
4. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients. *Circulation* 2012;125:1635-42.
5. Sarafidis P. A. Epidemiology of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13: 523-8.
6. Kaplan N. M. Resistant hypertension. *J Hypertens* 2005; 23:1441-4.
7. Emelyanov IV, Protasov KV, Konradi AO. The ratio of practitioners to achieve target blood pressure levels and following the recommendations for the treatment of hypertension. The problem of medical inertia. *Arterial'naya Gipertenziya* 2012; 18 (3): 191-8. In Russian (Емельянов И.В., Протасов К. В., Конради А.О. Отношение практических врачей к достижению целевого уровня артериального давления и следованию рекомендациям по лечению артериальной гипертензии. Проблема врачебной инертности. *Артериальная Гипертензия* 2012;18(3):191-8).
8. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001; 135:825-34.
9. O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Johnson PE, et al. Clinical inertia and outpatient medical errors. *Advances in Patient Safety* 2005;2:293-308.
10. Egan BM, Basile JN. Controlling blood pressure in 50% of all hypertensive patients: an achievable goal in the Healthy People 2010 Report? *J Investig Med* 2003;51: 373-85.
11. Garg J., Elliot W.J., Folker A. et al. RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005; 18:619-26.
12. Kobalava ZD, Kotovskaya JV, Starostina EG, et al. The problem of interaction between doctor and patient, and control of arterial hypertension in Russia. The main results of the scientific-practical program ARGUS-2. *Kardiologiya* 2007; 47 (3): 38-47. In Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. с соавт. Проблема взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты научно-практической программы АРГУС-2. *Кардиология* 2007;47(3):38-47).
13. Ramsey L.E., Silas J.E., Freestone S. Diuretic treatment of resistant hypertension. *Br Med J* 1980; 281: 1101-3.
14. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839-45.
15. Vlachavik J, Sedlak R, Plachy M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT). *Hypertension* 2011; 57: 1069-75.

Поступила: 24.02.2016
Принята в печать: 29.03.2016

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ: ПОДВОДНЫЕ КАМНИ МЕТОДОВ

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

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

В связи с появлением колоссального количества исследований и публикаций в самых различных областях медицины, существенным увеличением объема однотипной информации, неспособностью выявить в отдельных исследованиях слабо выраженные эффекты – все больший интерес и популярность приобретают методы, позволяющие систематизировать накопленную информацию по конкретно сформулированным вопросам, проанализировать ее и сделать достоверные выводы. Поэтому использование систематических обзоров и мета-анализов высокого качества, составляющих основу аналитической базы доказательной медицины, является очень ценным инструментом при принятии решений как на уровне практикующего врача, так и на уровне организаторов здравоохранения и экспертов при подготовке рекомендаций и законодательных актов, касающихся применения наиболее эффективных и безопасных методов лечения, планирования будущих исследований, выработки общей, наиболее рациональной политики здравоохранения. В статье рассматриваются особенности методов систематического обзора и мета-анализа, их сильные и слабые стороны, приводятся исторические факты образования Кокрановского сотрудничества – организации, основной задачей которой является систематизация и анализ накопленной в разных областях медицины исследовательской информации, а также оценивается вклад российских ученых в этом направлении медицинской науки.

Ключевые слова: систематический обзор, мета-анализ, публикации.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):180-185

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-180-185>

Systematic review and meta-analysis: pitfalls of methods

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

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

Methods that allow to systematize the accumulated information on specifically formulated questions, analyze it and make reliable findings are of great interest and popularity with the emergence of a huge number of studies and publications in various fields of medicine, a significant increase in information, failure to identify weak effects in the individual studies. The use of systematic reviews and high-quality meta-analysis is an analytical basis of evidence-based medicine, it is a very valuable tool for decision-making at the level of practitioner, health care leaders and experts in the preparation of guidelines and legislation concerning the use of the most effective and safe treatments, when planning future research, in the development of rational health policy. Features of methods of systematic review and meta-analysis and their strengths and weaknesses are discussed in the article. The authors present the historical facts of occurrence of the Cochrane Collaboration, whose main task is to systematize and analyze accumulated information from a variety of medical research. The contribution of Russian researchers into this field of medical science is also assessed.

Keywords: systematic review, meta-analysis, a scientific paper.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):180-185

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-180-185>

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

Введение

Современные условия, в которых практический врач должен искать ответы на возникающие клинические вопросы и принимать клинические решения, весьма непросты. Глобализация информационных процессов и колоссально возросший объем биомедицинской информации, нуждающейся в критической оценке, огромное количество проводимых клинических исследований, имеющих различную доказательную ценность, чрезвычайно широкий спектр лекарственных

препаратов, также обладающих разной доказательной базой, нередко ставят под сомнение действия «старых» врачей, ориентирующихся исключительно на собственный опыт, и часто заводит в тупик «молодых» докторов, теряющихся в море многоплановой информации из разных источников, часто противоречащих друг другу. Кроме того, остаются актуальными вопросы рационального расходования средств, выделенных на здравоохранение, принятия верных управленческих решений, для которых также чрезвычайно важна конкретная корректная проверенная информация об эффективности различных методов профилактики, лечения и диагностики заболеваний.

Иерархия доказательной медицины

Поиски ответов на поставленные вопросы привели к возникновению нового течения медицинской науки – доказательной медицины, основа которой – опора на

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 того же отдела

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

самые современные и достоверные с научной точки зрения факты, позволяющие принять наиболее правильное решение.

Иерархию доказательств, на которых зиждется доказательная медицина, возглавляют систематизированный обзор и мета-анализ – интеграционные аналитические методы, включающие самую полную и надежную информацию (из исследований, стоящих на более низких ступенях иерархической «лестницы доказательств»: рандомизированных клинических испытаний, когортных исследований и т.д.) по рассматриваемому конкретному вопросу [1,2].

Систематические обзоры, в отличие от обычных литературных обзоров, проводятся в соответствии со строгой методологией, позволяющей уменьшить вероятность систематической ошибки. В систематических обзорах формулируется определенный клинический вопрос, поиск и отбор литературных источников проводится по четким критериям, результатом систематического обзора являются научно-обоснованные выводы, помогающие практическому врачу в принятии правильного клинического решения. Систематические обзоры, выполненные в строгом соответствии с разработанной методикой, как правило, лишены недостатков обычных литературных обзоров, в которых сведения об источниках и их отборе часто не указаны, а сами источники, в основном, подобраны таким образом, чтобы подтвердить определенную точку зрения, близкую автору литературного обзора. В результате этого полученные данные многих литературных обзоров достаточно субъективны и трудно воспроизводимы.

Количественный систематический обзор, дополненный статистическим анализом результатов включенных в обзор исследований, называется мета-анализом.

Данные систематических обзоров и мета-анализов могут отличаться по методологическому качеству. Следует помнить, что при низком методологическом качестве и накоплении систематических ошибок, при недостаточно полном поиске данных и включении в анализ исследований низкого качества, при высокой гетерогенности отобранных исследований результаты систематического обзора и мета-анализа могут быть недостоверны, а их использование в клинической практике – потенциально опасно [2,3].

Для чего нужны систематические обзоры и мета-анализы?

По разным данным ежегодно в мире публикуется около 40000 биомедицинских периодических изданий, содержащих более двух миллионов статей. С появлением интернета доступность многих публикаций стала шире для большого числа читателей. Однако еще в начале 70-х годов прошлого столетия стало ясно, что на-

копившаяся биомедицинская информация нуждается в качественной систематизации и выводах по многим клиническим вопросам. Помимо этого, обнажилась проблема, связанная с отсутствием систематизированной информации, – значительная временная задержка от открытия эффективного метода лечения или диагностики до его широкого внедрения в практику [3-5].

Одним из наиболее показательных примеров является кумулятивный мета-анализ, включивший данные 33 исследований эффективности стрептокиназы при остром инфаркте миокарда (ОИМ). Исследования, включенные в данную работу, были выполнены с 1959 по 1988 гг. Результаты подтвердили эффективность препарата по снижению смертности от ОИМ. Однако авторы мета-анализа отмечают, что выявить значимое снижение смертности при использовании в лечении ОИМ стрептокиназы можно было еще в 1973 г. по результатам выполненных к тому времени 8 исследований, включивших данные 2432 пациентов – т.е. если бы мета-анализ был выполнен в 1973 году, то эффективный метод лечения мог бы быть внедрен в практику на 20 лет раньше [6]!

Таким образом, систематические обзоры и мета-анализы, обобщающие большие объемы информации по выделенному клиническому вопросу, позволяют сформулировать правильное представление о вреде или пользе того или иного медицинского метода и являются ценным инструментом для принятия верного клинического решения. Установлено, что постоянно обновляемые мета-анализы позволяют существенно сократить время между научным открытием и широким внедрением его результатов в практику здравоохранения [2,3].

Необходимость регулярного обновления базы данных мета-анализов и систематических обзоров подтверждается, к примеру, результатами мета-анализа Bangalore S. и соавт., обнаруживших существенное снижение роли бета-адреноблокаторов (ББ) у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) в эру реперфузионных вмешательств. До реперфузионной эры применение бета-адреноблокаторов при ОИМ обеспечивало снижение общей и сердечно-сосудистой смертности [отношение рисков (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,79-0,94 и ОР=0,87; 95% ДИ 0,78-0,98, соответственно]. В настоящее время, в эру методов реперфузии миокарда эффективность использования ББ существенно снизилась, и значимого влияния на смертность уже не обнаруживается (ОР=0,98; 95% ДИ 0,92-1,05). Авторы считают, что результаты проведенного мета-анализа требуют пересмотра клинических рекомендаций по лечению ОИМ [7].

Кокрановское сотрудничество

В 1972 г. английский эпидемиолог Арчи Кокрейн сформулировал главный постулат будущего Кокрановского сообщества, библиотека которого на настоя-

щий момент включает все основные методологически качественные систематические обзоры и мета-анализы, проведенные в медицине: «Общество до сих пор пребывает в неведении относительно истинной эффективности лечебных вмешательств». А. Кокрейн предложил создать общую международную полную базу – регистр всех клинических исследований, выполненных и проводимых в мире.

Первый Кокрановский центр был открыт в 1992 г. в Оксфорде. В настоящее время активно функционирует Кокрановское сотрудничество, объединяющее, преимущественно, медиков-добровольцев, которые создают Кокрановскую библиотеку. Эта библиотека включает регистр контролируемых испытаний, базу данных систематических обзоров, базу рефератов обзоров эффективности, базу данных по методологии обзоров, учебную, методическую и справочную информацию. Основная цель Кокрановского сотрудничества – поиск достоверной и надежной информации о результатах медицинских вмешательств, дающих достаточную базу для принятия клинического решения специалистами в самых различных областях медицины [1, 2].

Проблемы методов систематического обзора и мета-анализа

Методология проведения систематического обзора и выполнения мета-анализа предполагает максимальную объективизацию объединенных и анализируемых данных. Однако ряд моментов обнаруживает слабые места и сложности этих методов.

Во-первых, вопрос, на который с помощью систематического обзора и мета-анализа ищется ответ, должен быть сформулирован максимально четко и лаконично. Этот же вопрос должен стать критерием включения исследований в анализ, хотя изначально поставленных вопросов в отбираемых исследованиях может быть много, но для каждого из этих вопросов следует выполнять отдельный мета-анализ. Самый лучший вариант включает качественные исследования с одинаковой нулевой гипотезой, однако на практике он встречается далеко не всегда [8].

Близкой к этой является проблема множественности данных: обычна ситуация, когда в отдельных исследованиях обнаруживается влияние независимой переменной (фактора) сразу на несколько зависимых переменных или на несколько аспектов зависимой переменной. Следует учитывать, что заманчивое решение объединить такие результаты из разных исследований, бесспорно, увеличит мощность мета-анализа, однако таит высокую вероятность ошибочных, ненадежных, а иногда парадоксальных выводов по причине концептуальной путаницы: ведь не все включенные в анализ данные будут независимыми. Поэтому предпочтительней в отдельных мета-анализах изучать диффе-

ренциальное влияние независимого фактора на зависимую переменную (или однородную группу зависимых переменных) [2-4].

Во-вторых, поиск данных должен быть максимально полным, что весьма затруднительно. Прежде всего, это связано с тем, что печати, как правило, подлежат только положительные результаты, а отрицательные данные не публикуются – проблема «картотечного ящика» («file drawer problem»), чреватая систематической ошибкой публикаций, смещением результата в сторону положительного эффекта («publication bias») [2, 8]. Поэтому при поиске очень важно исследовать не только доступные базы данных, но и рефераты неопубликованных статей, «серую литературу»: тезисы конференций, доклады, не реферируемые и нерецензируемые журналы, данные фармацевтики и т.д. Конечно, в идеальном мета-анализе следовало бы провести статистическую обработку первичных данных пациентов (включенных в отобранные исследования) через запрос, переписку с авторами исследований – но как все идеальное, такой анализ практически не достижим, хотя за рубежом создаются банки первичных данных пациентов по некоторым медицинским проблемам [9]. Обычно мета-анализ включает объединенные и уже обработанные данные каждого исследования, результаты первичного статистического анализа. К сожалению, предвзятость редакторов журналов и выработанный комплекс авторов по поводу отрицательных результатов, которые чаще всего не публикуются, приводит к смещению (bias) результатов, систематической ошибке, и снижает надежность выводов в результате такого мета-анализа.

В то же время обнаруживается так называемый эффект «проклятия победителя» («winner's curse» – аукционный, финансовый термин), т.к. обычно первым на публикацию решается автор, получивший самый большой и значимый положительный эффект [10]. Остальные авторы, проводившие исследования раньше, но не получавшие значимо выраженного эффекта, свои результаты не публикуют. Поэтому нередко ситуация, когда именно первая публикация вызывает неоднородность (гетерогенность) данных: в остальных работах эффект, как правило, тоже есть, но существенно меньший.

Помимо проблемы «первой публикации», существуют другие камни преткновения: согласно методологии, для мета-анализа должны быть отобраны только качественные исследования: работы без рандомизации, с некорректно сформулированными задачами, с неправильно выполненным статистическим анализом должны быть отсеяны, т.к., например, нерандомизированные исследования, как правило, переоценивают эффект лечения и искажают объективную оценку события [2, 8, 11].

В-третьих, остро стоит проблема неоднородности исследований, т.к. для мета-анализа объединяются раз-

личные данные: могут отличаться критерии включения и исключения пациентов, процедуры исследования, оценка исходов, общая методология работ, что приводит к ироничному высказыванию о мета-анализе, как методе сравнения «яблоко с апельсинами, а еще и с лимонами» [12]. Идеально, если в анализ вошли гомогенные исследования: с позиции мета-анализа гомогенностью является сочетание результатов одного испытания с результатами других исследований. Оценку неоднородности исследований проводят с позиции здравого смысла (определяется «клиническая гетерогенность») и с помощью специальных статистических методов (статистическая гетерогенность) [4,8].

Основные этапы и правила мета-анализа пошагово изложены на страницах Кокрановского сотрудничества и в специальной инструкции о «Предпочтительных параметрах отчетности для систематических обзоров и мета-анализа» (PRISMA) или требованиях QUORUM (о повышении качества мета-анализов рандомизированных контролируемых испытаний) [13,14].

Российский вклад в решение проблемы

Глобальная сеть Интернет и современные методы коммуникации существенно упростили поиск и обмен информацией по всему миру. В России научная сфера (как и все бюджетные) испытывает существенные финансовые затруднения, однако российские исследователи стараются вносить свой вклад в развитие мировой медицинской науки. В 1999 г. было создано Российское отделение Кокрановского сотрудничества. Его основной целью было содействие развитию медицинской практики, основанной на строго доказанных научных фактах, обеспечение российских врачей и пациентов достоверной информацией об эффективности различных медицинских вмешательств.

Число включенных в зарубежные мета-анализы российских исследований до сих пор весьма незначительно. Наиболее вероятные причины этой ситуации изложены Е.В.Вербицкой на интернет-страницах Российского отделения Кокрановского сотрудничества [15]. К ним автор относит неудовлетворительное представление в международных базах данных типа PubMed тезисов статей из российских журналов, отсутствие у российских изданий функции загрузок соответствующих ссылок в Citation manager и дескрипторов – специальных кодов с библиографическими данными, публикация в Интернете статей в PDF-формате, что затрудняет или делает невозможным ссылки на статьи наших авторов при работе с поисковыми системами на английском языке. Кроме того, существенной проблемой остается достаточно низкое качество проведения клинических исследований, неудовлетворительное выполнение статистического анализа и изложение полученных результатов [15,16].

Тем не менее, российскими авторами самостоятельно выполнен целый ряд мета-анализов в различных областях медицины.

В 2012 г. Бокерией Л.А. и соавт. в мета-анализе были обобщены данные 21 рандомизированного клинического исследования (зарубежных), что увеличило мощность доказательной базы по поводу эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии. Авторами были четко сформулированы основные задачи мета-анализа, критерии включения и исключения публикаций, оценена гетерогенность исследований, проведен грамотный статистический анализ [17].

В начале 2016 г. в журнале РФК были опубликованы результаты мета-анализа исследований по оценке эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) у больных с венозными тромбозомболическими осложнениями (ВТЭО). Мета-анализ был выполнен в соответствии с инструкцией PRISMA, статистический анализ – с помощью специальной статистической программы Кокрановского сотрудничества. В окончательный анализ были включены 5 РКИ. Результаты показали сопоставимость эффективности и более высокую безопасность НОАК по сравнению со стандартной терапией ВТЭО [18]. Однако стоит отметить, что вопрос, решаемый авторами данного обзора, уже рассматривался ранее в нескольких зарубежных мета-анализах [19–22]. Выводы российских авторов согласуются с заключениями авторов ранее выполненных зарубежных работ по этой тематике. В мета-анализ американских исследователей, опубликованный онлайн в декабре 2015 г., были включены данные тех же РКИ с добавлением результатов исследования Hokusai VTE с препаратом эдоксабан, не зарегистрированный в России, и, вероятно, поэтому не вошедший в мета-анализ российских исследователей [23,24]. Результаты американского мета-анализа сосредоточены на сравнении НОАК между собой, т.к. авторы считают, что эквивалентная эффективность этих препаратов и варфарина уже была доказана в предшествующих систематических обзорах и мета-анализах [23], хотя, в связи с отсутствием результатов исследований с прямым сравнением различных НОАК, выводы этого мета-анализа можно считать лишь предварительными.

В мета-анализе исследований индапамида с контролируемым высвобождением авторы изначально поставили задачу включать исследования с открытым дизайном, многие из которых были нерандомизированными, неконтролируемыми. Этот факт, а также явно выявленная гетерогенность исследований (например, описываемое авторами различие по числу мужчин и женщин в российских и зарубежных исследованиях) несколько снижает надежность результатов данного мета-анализа, продемонстрировавшего высокую безопасность и хорошую эффективность из-

учаемого препарата у больных артериальной гипертонией [25]. Примером того, как качество включенных в мета-анализ исследований может сказаться на его результатах, являются работы по изучению эффективности триметазидина при хронической сердечной недостаточности (ХСН). В 2010 г. был опубликован мета-анализ Gao D. и соавт., показавший значимое снижение общей смертности у больных ХСН при применении триметазидина (ОР=0,29; 95% ДИ 0,17-0,49; $p<0,00001$) [26]. Этот эффект не был подтвержден в более позднем мета-анализе китайских исследователей в 2012 г. [27]. В результирующем обзоре о применении триметазидина при сердечно-сосудистых заболеваниях было подчеркнуто, что в связи с тем, что в исследованиях, включенных в мета-анализ 2010 г., существовал целый ряд ограничений (недостаточная мощность, особенности выбора конечных точек), считать результаты данного мета-анализа достаточно надежными не представляется возможным. Поэтому на данном этапе согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов триметазидин не рекомендован к использованию у пациентов с ХСН (по крайней мере, до проведения и получения результатов крупных, грамотно спланированных РКИ триметазидина, с длительным периодом наблюдения больных ХСН, принимавших этот препарат) [28].

Результаты мета-анализа 16 РКИ, выполненного петербургскими авторами, выявили интересную закономерность, что транзиторная ишемическая атака (ТИА), предшествующая развитию мозгового инсульта, является благоприятным прогностическим фактором: наличие ТИА перед инсультом приводило к статистически значимому увеличению положительных исходов по сравнению с группой без ТИА, способствовало развитию менее тяжелых форм цереброваскулярных событий и лучшему восстановлению пациентов после инсульта. Это позволило авторам сделать вывод, что ТИА может рассматриваться как эквивалент ишемического прекондиционирования [29].

Мета-анализ данных пострегистрационного мониторинга применения йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита на эндемичных территориях России не включал, как таковой, систематический обзор. Статистическому анализу были подвергнуты данные официальной статистики Федеральных служб Роспотребнадзора и ФГУЗ Центров гигиены и эпидемиологии. Поэтому данная работа ско-

рее относится к разновидности эпидемиологического исследования, а не к мета-анализу [30].

Отдельно следует отметить систематический обзор, выполненный российскими авторами в строгом соответствии с методологией и включенный в базу систематических обзоров Кокрановской библиотеки. Обзор посвящен вопросу эффективности применения церебролизина у больных острым ишемическим инсультом. При поиске данных двумя независимыми экспертами было идентифицировано 23 РКИ, однако лишь одно испытание удовлетворяло всем критериям включения в обзор. Авторы делают вывод об отсутствии пользы от применения церебролизина при остром ишемическом инсульте [31].

Закключение

Использование систематических обзоров и мета-анализов высокого качества, составляющих основу аналитической базы доказательной медицины, является очень ценным инструментом при принятии решений как на уровне практикующего врача, так и на уровне организаторов здравоохранения и экспертов при подготовке рекомендаций и законодательных актов, касающихся применения наиболее эффективных и безопасных методов лечения, планирования будущих исследований, выработки общей, наиболее рациональной политики здравоохранения.

В настоящее время далеко не все вопросы современной медицины были обсуждены в систематических обзорах и оценены с помощью мета-анализов. Однако радует то, что их число постоянно растет, и «белых пятен» становится все меньше. Возможно, настанет время, когда результаты всех актуальных рандомизированных клинических исследований по всем дисциплинам и специальностям будут освещены в систематических обзорах, которые, в свою очередь, будут регулярно обновляться, а самое главное – эти данные станут неотъемлемой частью практической медицины, и больных будут лечить только доказанными эффективными методами – то, о чем когда-то мечтал Арчи Кокрейн.

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

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

References / Литература

1. Spiegel AS. Evidence-based medicine. Prospects for homotoxicology. Monograph. Moscow: Arnebia; 2004. In Russian (Шпигель А.С. Доказательная медицина. Перспективы для гомотоксикологии. Монография. Москва: Арнебия; 2004).
2. Greenhalgh T. How to Read a Paper: The Basics of Evidence-Based Medicine, 4th Edition. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2010.
3. Feigin VL. Fundamentals of the meta-analysis: theory and practice. International Journal of Medical Practice 1999; 7: 7-13. In Russian (Фейгин В.Л. Основы мета-анализа: теория и практика. Международный Журнал Медицинской Практики 1999; 7: 7-13).
4. Plavinsky SL meta-analysis Guide: a tutorial. St. Petersburg: SPbMAPO; 2001. In Russian (Плавинский С.Л. Руководство по мета-анализу: учебное пособие. СПб: СПбМАПО, 2001).
5. Oganov RG, ed. Basics of evidence-based medicine. Educational handbook. Moscow: Silitseya-Polygraph; 2010. In Russian (Оганов Р.Г., ред. Основы доказательной медицины. Учебно-методическое пособие. Москва: Силиця-Полиграф; 2010).
6. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J et al. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327(4): 248-54.
7. Bangalore S., Makani H., Radford M. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. Am J Med 2014; 127(10): 939-53.
8. Whitehead A. Meta-analysis in controlled clinical trials. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2002.
9. Oganov RG. Statistical analysis of medical data. The application package STATISTICA applications. Moscow: MediaSfera; 2006. In Russian (Роброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2006).
10. Nakaoka H., Inoue I. Meta-analysis of genetic association studies: methodologies, between-study heterogeneity and winner's curse. J Hum Genet 2009; 54: 615-23.
11. Chalmers I., Sackett D., Silagy C. The Cochrane Collaboration. In: Maynard A., Chalmers I., eds. Non-random reflections on health services research: on 25 anniversary of Archie Cochrane's Effectiveness and Efficiency. London: BMJ Books; 1997: 231-49.
12. Eysenck HJ. Meta-analysis and its problems. BMJ 1994; 309(6957): 789-92.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Open Med 2009; 3(3): 123-30.
14. Moher D, Cook D.J., Eastwood S. et al. for the QUOROM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Lancet 1999; 354: 1896-900.
15. Verbitskaya EV A meta-analysis - the problem of the inclusion of Russian publications. Available at: <http://russia.cochrane.org/node/170>. Checked by 09.04.2016. In Russian (Вербицкая Е.В. Мета-анализ – проблема включения российских публикаций. Доступно на: <http://russia.cochrane.org/node/170>. Проверено 09.04.2016).
16. Beloborodov SM. A systematic review and meta-analysis. Problemy reprodukcii 2003; 4: 7-11. In Russian (Белобородов С.М. Систематический обзор и мета-анализ. Проблемы Репродукции 2003; 4: 7-11).
17. Bokeria LA, Bokeria OL, Glushko LA. Meta-analysis of modern clinical studies and long-term results of cardiac resynchronization therapy. Annali Aritmologii 2012; 1: 44-55. In Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глушко Л.А. Мета-анализ современных клинических исследований и отдаленные результаты применения ресинхронизирующей терапии. Анналы Аритмологии 2012; 1: 44-55).
18. Petrov VI, Shatalova OV, Gorbatenko VS, et al. The efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with venous thromboembolic complications. A meta-analysis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2016; 12 (1): 31-9. In Russian (Петров В.И., Шаталова О.В., Горбатенко В.С. и др. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных венозными тромбозомическими осложнениями: мета-анализ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2016; 12(1): 31-9).
19. Fox BD, Kahn SR, Langleben D, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2012; 345: e7498.
20. Hulle T., Kooiman J., Den Exter P.L. et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2013; 12: 320-8.
21. Kakkos S.K., Kirkilesis G.I., Tsolakis I.A. Editor's Choice - Efficacy and Safety of the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban in the Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Phase III Trials. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2014; 48(5): 565-75.
22. Küsters L.A., Snel A., Kruij M.J.H.A. The efficacy and safety of non-vitamin K oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism. Erasmus Journal of Medicine 2015; 5(1): 34-8.
23. Cohen AT, Hamilton M., Mitchell SA et al. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS One. 2015 Dec 30; 10(12): e0144856.
24. Hokusai VTE Investigators, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. The New England Journal of Medicine 2013; 369(15): 1406-15.
25. Sagitov RT, Glaser MG. The use of indapamide controlled release in patients with arterial hypertension: a meta-analysis and comparison of the results of the Russian and foreign public research. Problemy Zhenskogo Zdorov'ya 2009; 4 (4): 5-15. In Russian (Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г. Применение индапамида с контролируемым высвобождением у больных артериальной гипертензией: мета-анализ и сопоставление результатов российский и зарубежных открытых исследований. Проблемы Женского Здоровья 2009; 4(4): 5-15).
26. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. Heart 2011; 97: 278-86.
27. Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 913-22.
28. Chrusciel P, Rysz J., Banach M. Defining the Role of Trimetazidine in the Treatment of Cardiovascular Disorders: Some Insights on Its Role in Heart Failure and Peripheral Artery Disease. Drugs 2014; 74(9): 971-80.
29. Verbitskaya EV, Melnikova EV, Ivanova GE. Meta-analysis of the literature: transient ischemic attack before the stroke - the clinical equivalent of ischemic preconditioning. Vestnik Vostanovitel'noy Meditsiny 2014; 1: 44-9. In Russian (Вербицкая Е.В., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Мета-анализ литературы: транзиторная ишемическая атака перед инсультом – клинический эквивалент ишемического preconditioning. Вестник Восстановительной Медицины 2014; 1: 44-9).
30. Doroshenko AS, Kropotkina EA, Morozova KV, Fokin VA. Post-marketing monitoring data meta-analysis application Jodantipyrin for emergency prevention of tick-borne encephalitis endemic on Russian territory. Terra medica. Infektsionnye zabolevaniya 2013; 1: 27-9. In Russian (Дорошенко А.С., Кропоткина Е.А., Морозова К.В., Фокин В.А. Мета-анализ данных пострегистрационного мониторинга применения йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита на эндемичных территориях России. Terra medica. Инфекционные заболевания 2013; 1: 27-9).
31. Ziganshina LE, Abakumova TR. Cerebrolysin in the treatment of acute ischemic stroke. Vestnik RAMN. Aktual'nye Voprosy Nevrologii i Psikiatrii 2013; 1: 21-9. In Russian (Зиганшина Л.Е., Абакумова Т.Р. Церебролизин в лечении острого ишемического инсульта. Вестник РАМН. Актуальные Вопросы Неврологии и Психиатрии 2013; 1: 21-9).

Поступила: 04.04.2016

Принята в печать: 14.04.2016

РЕЗОЛЮЦИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ EMPA-REG OUTCOME

М.В. Шестакова^{1*}, С.А. Бойцов², О.М. Драпкина², Т.Ю. Демидова³, Х. Дрексель⁴,
М.Б. Анциферов⁵, Н.А. Петунина⁶, И.А. Черникова³, В.Ю. Калашников¹,
Т.П. Бардымова⁷, В.К. Протасов⁷, А.Ю. Бабенко⁸, Л.А. Руюткина⁹, В.В. Климонтов⁹,
В.В. Салухов¹⁰, В.В. Фадеев^{1,6}, Ю.А. Карпов¹¹

¹ Институт диабета Эндокринологического научного центра
117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

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

³ Российская медицинская академия последипломного образования
125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

⁴ Институт исследований и лечения сосудистой системы Федеральной земли Фёрарльберг
Пер. Карина 47, А-6800 Фельдкирх, Австрия

⁵ Эндокринологический диспансер Москвы. 119034, Москва, ул. Пречистенка, 37

⁶ Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁷ Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования
664049, Иркутск, м/р Юбилейный, 100

⁸ Институт эндокринологии Северо-западного федерального медицинского исследовательского
центра им. В.А. Алмазова. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

⁹ Новосибирский государственный медицинский университет
630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

¹⁰ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

¹¹ Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического
научно-производственного комплекса. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

На состоявшемся 3 марта 2016 г. в Москве промежуточном совещании междисциплинарного экспертного совета эндокринологов и кардиологов с международным участием были рассмотрены итоги международного многоцентрового исследования EMPA-REG OUTCOME и принят ряд предложений и рекомендаций, касающихся дальнейшего исследования сердечно-сосудистых эффектов эмпаглифлозина и его применения в клинической практике у больных сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: эмпаглифлозин, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, исследование EMPA-REG OUTCOME.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):186-190

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-186-190>

The interim experts' council resolution on the EMPA-REG OUTCOME trial issues

M.V. Shestakova^{1*}, S.A. Boytsov², O.M. Drapkina², T.Yu. Demidova³, H. Drexel⁴, M.B. Antsiferov⁵, N.A. Petunina⁶, I.A. Chernikova³, V.Yu. Kalashnikov¹,
T.P. Bardymova⁷, V.K. Protasov⁷, A.Yu. Babenko⁸, L.A. Ruyatkina⁹, V.V. Klimontov⁹, V.V. Salukhov¹⁰, V.V. Fadeev^{1,6}, Yu.A. Karpov¹¹

¹ Institute of Diabetes, Endocrinology Research Center. Dmitry Ulyanov ul. 11, Moscow, 117036 Russia

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

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

⁴ Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment. Carinagasse 47, A-6800 Feldkirch, Austria

⁵ Endocrinology Clinic of Moscow. Prechistenka ul. 37, Moscow, 119034 Russia

⁶ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

⁷ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education. Yubileiny m/r 100, Irkutsk, 664049 Russia

⁸ Institute of Endocrinology, V.A. Almazov Northwestern Federal Medical Research Center. Akkuratova ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

⁹ Novosibirsk State Medical University. Krasny Prospekt, 52, Novosibirsk, 630091 Russia

¹⁰ S.M. Kirov Military Medical Academy. Akademika Lebedeva ul. 6, St. Petersburg, 194044 Russia

¹¹ A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretyad Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

The interdisciplinary interim experts' council on March 3, 2016 in Moscow have considered the EMPA-REG OUTCOME trial results and suggested a number of propositions and recommendations on further empagliflozin's cardiovascular effects investigation and its clinical application in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk.

Keywords: empagliflozin, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular morbidity and mortality, EMPA-REG OUTCOME trial.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):186-190

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-186-190>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nephro@endocrincentr.ru

Сведения об авторах:

Шестакова Марина Владимировна – д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, директор Института диабета ЭНЦ

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

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый заместитель директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, кафедры эндокринологии и диабетологии терапевтического факультета РМАПО

Дрексель Хайнц – профессор кафедры медицины и кардиологии Института исследований и лечения сосудистой системы Федеральной земли Фёрарльберг, г. Фельдкирх, Австрия

Анциферов Михаил Борисович – д.м.н., профессор, главный врач эндокринологического диспансера Москвы

Петунина Нина Александровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Черникова Наталья Альбертовна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО

Калашников Виктор Юрьевич – д.м.н., зав. отделением неотложной и интервенционной кардиологии ЭНЦ

Бардымова Татьяна Прокопьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ИГМАПО

Протасов Константин Викторович – д.м.н., профессор, проректор по научной работе ИГМАПО

Бабенко Алина Юрьевна – д.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией диабетологии, зам. директора по учебной работе Института эндокринологии СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Ряткина Людмила Александровна – д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией НГМУ

Климонтов Вадим Валерьевич – д.м.н., профессор, зав. лабораторией эндокринологии, зам. директора по научной работе НГМУ

Салухов Владимир Владимирович – к.м.н., начальник 1 кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Фадеев Валентин Викторович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; зам. директора по научной работе ЭНЦ

Карпов Юрий Александрович – д.м.н., профессор, первый зам. ген. директора, зам. ген. директора по науке РКНПК, руководитель отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК

В Москве 3 марта 2016 г. в рамках VII Всероссийского конгресса эндокринологов состоялось заседание междисциплинарного экспертного совета эндокринологов и кардиологов с международным участием по результатам исследования международного многоцентрового исследования EMPA-REG OUTCOME [1].

Совещание было посвящено обсуждению результатов завершившегося международного многоцентрового исследования EMPA-REG OUTCOME, по оценке влияния перорального приема 10 и 25 мг препарата эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском.

Научное совещание экспертов открыла профессор М.В. Шестакова, после приветственных слов подчеркнувшая важность обсуждения результатов исследования EMPA-REG OUTCOME.

Дискуссии предшествовали доклады профессора Т.Ю. Демидовой и профессора О.М. Драпкиной, которые с позиции эндокринолога и кардиолога представили новейшие сведения, касающиеся актуальности проблемы СД 2 типа и его вклада в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, обоснование необходимости формирования интегративного подхода к снижению сердечно-сосудистого риска совместными усилиями врачей обеих специальностей.

В дополнение профессор С.А. Бойцов отметил, что существует группа неинфекционных заболеваний, имеющих характер эпидемии, которые являются причиной примерно 3/4 смертей в мире, а в нашей стране – около 50%. Эта группа включает сердечно-сосудистые, бронхолегочные, онкологические заболевания, СД 2 типа. При этом вклад СД 2 типа в структуру общей

смертности весьма велик, поскольку он встречается у 16-20% пациентов с кардиологическими заболеваниями. Перечисленные неинфекционные заболевания имеют единую структуру факторов риска, половина из которых модифицируемые: курение, злоупотребление алкоголем, нездоровое питание, низкая физическая активность. Обеспечение контроля данных факторов риска позволит улучшить ситуацию в отношении всех этих заболеваний.

В сообщении профессора Х. Дрекслея, посвященного обзору протокола EMPA-REG OUTCOME, были приведены результаты оценки влияния эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В исследовании были получены достоверные данные о снижении по сравнению с плацебо смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 38%, общей смертности – на 32%, частоты первичных конечных точек (включавших, помимо смерти от сердечно-сосудистых причин, случаи нефатальных инфарктов миокарда и мозговых инсультов) в протоколе – на 14%, а также об уменьшении количества госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности на 35%. Подобные результаты получены впервые при исследовании сахароснижающих препаратов и сопоставимы с таковыми при исследовании ингибиторов АПФ и статинов.

В ходе состоявшейся дискуссии и обмена мнениями были обсуждены следующие вопросы:

1. Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME следует признать неожиданными и впечатляющими.

Эксперты-кардиологи отметили чрезвычайно важное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности

на фоне терапии эмпаглифлозином, несоизмеримое с сахароснижающим действием препарата.

Эксперты-эндокринологи обратили особое внимание на то, что эмпаглифлозин, согласно результатам исследования, показал у пациентов множество положительных клинических и прогностических эффектов на фоне приема препаратов с уже доказанным снижением сердечно-сосудистого риска (статины, ингибиторы АПФ, антиагреганты).

2. Каковы возможные механизмы столь значимых эффектов эмпаглифлозина, связанных с клиническими исходами и возможен ли их «класс-эффект»?

В исследованиях, продемонстрировавших влияние статинов и ИАПФ на смертность и существенно увеличивших продолжительность жизни больных и изменивших подходы к лечению (4S, HOPE), механизмы, лежащие в основе их влияния на сердечно-сосудистый риск, были очевидны и понятны. Вопрос об основных механизмах действия эмпаглифлозина требует дополнительного изучения.

Эксперты обсудили, что в соответствии с современными представлениями снижение систолического артериального давления на 4-5 мм рт.ст. ассоциировано со снижением риска инсульта. Однако по данным исследования EMPA-REG OUTCOME снижение артериального давления (АД), вызванное приемом эмпаглифлозина, не привело к уменьшению частоты инсульта. В этом исследовании у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, произошло некоторое увеличение встречаемости острых нарушений мозгового кровообращения, однако оно не было статистически значимым. Был отмечен тот факт, что основная часть инсультов регистрировалась после прекращения приема препарата, в период постинтервенционного наблюдения.

Возможно, эти механизмы, определившие снижение сердечно-сосудистой смертности, связаны с влиянием на сердечную недостаточность, а также и с другими плейотропными эффектами. Некоторые эксперты высказали гипотезу, что кардиопротективные свойства эмпаглифлозина могут быть обусловлены, по видимому, вазопротективным действием, нежели антигипергликемическим или антигипертензивным свойствами препарата. Однако и это предположение опровергается отсутствием достоверного снижения риска инфаркта миокарда и инсульта. Другие эксперты предположили, что кардиопротективное действие эмпаглифлозина может быть обусловлено некими быстродействующими механизмами, еще не установленными, но отличающимися от существующих средств первичной профилактики. Также отмечалось, что эмпаглифлозин – препарат с инсулинонезависимым механизмом действия, а одно из главных следствий данного меха-

низма – отсутствие гиперинсулинемии, в связи с чем возможен дополнительный сосудистый протекторный эффект, который мог бы проявиться и позже, если бы наблюдение длилось более 3 лет.

Обсуждая механизмы влияния эмпаглифлозина на кардиоваскулярный риск, эксперты подчеркнули, что в группе сравнения пациенты получали стандартную терапию, направленную на снижение, в том числе сердечно-сосудистых осложнений, однако только в группе эмпаглифлозина отмечено значимое снижение сердечно-сосудистой и общей смертности.

Кроме того, поднимался вопрос о возможном «класс-эффекте» влияния препаратов этого класса на сердечно-сосудистый риск. Однако данные мета-анализов по другим ингибиторам натрийзависимого переносчика глюкозы (sodium glucose transporter) 2 типа (SGLT-2) не показали сходных результатов. В чем кроется причина: в особенностях молекулы, или, может быть, в дизайне исследования? Большинство экспертов сошлись во мнении, что в настоящий момент класс-эффектами можно считать только глюкозурию, снижение АД и веса, но не снижение сердечно-сосудистой и общей смертности.

3. Влияние эмпаглифлозина на развитие и течение хронической сердечной недостаточности.

Госпитализация по поводу сердечной недостаточности является важнейшим индикатором эффективности лечения. По результатам субанализа, посвященного исследованию сердечной недостаточности, количество госпитализаций значимо снизилось в группе пациентов, не имевших ее исходно и снижалась в группе с таковой в анамнезе. Этот результат обращает на себя внимание. Эксперты отметили необходимость новых исследований, касающихся сердечной недостаточности в этой группе пациентов при лечении эмпаглифлозином, так как это очень перспективное направление, которое должно активно развиваться. Если учесть, что СД 2 типа является одной из основных причин развития диастолической сердечной недостаточности, то полученные результаты позволяют рассматривать назначение эмпаглифлозина как новую эффективную стратегию ее коррекции.

4. Нефропротекция и применение эмпаглифлозина у больных с хронической почечной недостаточностью.

В свете клинического применения ингибиторов SGLT-2 исследователями допускалось, что данный класс препаратов будет негативно влиять на функцию почек. Однако исследование EMPA REG OUTCOME продемонстрировало значимое снижение (на 39%) прогрессирования нарушения функции почек в виде уменьшения частоты впервые выявленной макро-

альбуминурии (на 38%), случаев удвоения уровня серовороточного креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин (на 44%), а также частоты начала гемодиализа (на 55%).

Важно отметить, что в процессе 3-х летней терапии были получены данные о нефропротективных свойствах эмпаглифлозина. Кроме того, эксперты подняли вопрос, касающийся ограничения приема препарата при СКФ < 45 мл/мин, что обусловлено утратой сахароснижающего эффекта при таком уровне фильтрации в почках. Несмотря на то, что при СКФ <45 мл/мин целый ряд таких плейотропных эффектов эмпаглифлозина, как снижение гиперурикемии и альбуминурии сохраняется, в инструкции к препарату предусмотрено ограничение по его применению у такой категории пациентов.

5. Другие аспекты безопасности применения эмпаглифлозина.

По мнению экспертов, исследование EMPA-REG OUTCOME снизило степень настороженности по безопасности эмпаглифлозина, в том числе и по лекарственному взаимодействию с сопутствующей терапией. Продемонстрированный в исследовании благоприятный профиль безопасности, а также наличие таких побочных явлений, как генитальная инфекция (до 10% у женщин) и учащение мочеиспускания, в целом не ограничивают использование препарата в широкой клинической практике.

6. Перспективы применения эмпаглифлозина у разных групп пациентов и изменения стандартов терапии.

Эксперты обратили внимание на исторические факты: исследование 4S изменило отношение к статинам, были внесены соответствующие изменения в международные руководства. Исследование HOPE изменило отношение к антигипертензивной терапии. Исследование EMPA-REG OUTCOME, несомненно, повлияет на подходы к лечению пациентов с СД 2 типа. Эксперты сделали серьезный и убедительный акцент на том, что выбор в пользу эмпаглифлозина позволяет воздействовать не только на компенсацию углеводного обмена, но и на сердечно-сосудистый прогноз.

В связи с этим оптимальной группой для назначения эмпаглифлозина являются больные СД 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском или сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе. Может ли эмпаглифлозин повлиять негативно на пациентов с СД 2 типа без артериальной гипертензии? Исходно АД хорошо контролировалось как в группах, принимавших эмпаглифлозин, так и в группе плацебо. Таким образом, у пациентов с СД 2 типа и нормальным уровнем АД нет противопоказаний к применению эмпаглифлозина.

Эксперты высказали общее мнение, что не следует ждать результатов других исследований, так как есть пациенты, которые уже сейчас могут получить максимальную выгоду от назначения эмпаглифлозина. Тем более, что Российская ассоциация эндокринологов рекомендует ингибиторы SGLT-2 как альтернативный выбор на старте в монотерапии СД2. В настоящее время значительная часть пациентов умирает на стадии метаболического сердечно-сосудистого синдрома. Можно ли рассчитывать на то, что эмпаглифлозин будет рассматриваться в качестве первичной профилактики? Теоретически, по демонстрируемым эффектам препарата, нельзя исключать такую возможность. Однако необходимо исследование, которое подтвердит положительное влияние эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы при раннем назначении, на этапе предиабета. По мнению некоторых экспертов при положительных результатах такого исследования эмпаглифлозин должен стать средством «по диагнозу» при отсутствии противопоказаний (как, например, при диагнозе ишемическая болезнь сердца любым врачом рутинно, при отсутствии противопоказаний, назначаются аспирин и статины).

И чем раньше будет назначен препарат, тем на лучший прогноз можно рассчитывать.

По результатам проведенных в ходе Совещания научных докладов и дискуссий было признано, что:

1. Исследование EMPA-REG OUTCOME, в котором участвовали 7020 пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе, на настоящий момент времени является единственным завершенным исследованием, доказавшим существенное положительное многофакторное влияние препарата из группы SGLT-2 эмпаглифлозина на риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий и общую смертность.

2. Субанализ исследования EMPA-REG OUTCOME по сердечной недостаточности [2], где были проанализированы данные по 4687 пациентам, принимавшим эмпаглифлозин, показал: у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, независимо от наличия или отсутствия сердечной недостаточности, эмпаглифлозин значительно уменьшил частоту госпитализации по поводу сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смертности и общей смертности.

3. Субанализ исследования EMPA-REG OUTCOME по функции почек показал: повышение уровня СКФ по сравнению с группой плацебо при терапии эмпаглифлозином средней продолжительностью 2,6 лет, и снижение скорости прогрессирования поражения почек.

4. Данные по снижению сердечно-сосудистых рисков применимы для дозировок эмпаглифлозина 10 и 25 мг.

По результатам проведенных в ходе Совещания научных докладов и дискуссий было принято решение:

1. Создать рабочую группу из членов Российской Ассоциации эндокринологов, общероссийской организации РОПНИЗ, Российского кардиологического общества (РКО) (определить руководителя рабочей группы, кратность совещаний), равнопредставленную участниками всех ассоциаций.

2. Рабочей группе разработать внесение дополнений/изменений в 8-м выпуске клинических рекомендаций «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом»:

- определить критерии выбора группы пациентов, которые могут получить максимальную пользу от назначения эмпаглифлозина;

- определить позицию класса ингибиторов SGLT-2 с пометкой о препаратах, доказавших свое влияние на конечную точку в ходе рандомизированных отдельных исследований, направленных на сердечно-сосудистые исходы;

3. Компании-производителю со стороны рабочей группы рекомендовано подготовить программу/серию образовательных мероприятий для врачей, в том числе терапевтов, с целью изучения долгосрочного эф-

фекта эмпаглифлозина (снижение сердечно-сосудистого риска, общей смертности, госпитализации по поводу сердечной недостаточности) и изучения нежелательных явлений в реальной клинической практике. Компании-производителю рекомендовано содействовать проведению исследований по изучению механизма действия препарата эмпаглифлозин и эффективности препарата эмпаглифлозин у пациентов с преддиабетом/метаболическим синдромом.

Конфликт интересов. Совет экспертов проведен при поддержке компании Берингер Ингельхайм.

Disclosures. The sponsorship of Boehringer Ingelheim took place during the experts' council.

References / Литература

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al., EMPA REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
2. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016 Jan 26. [Epub ahead of print]

Поступила 15.04.2016

Принята в печать: 19.04.2016

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: КАК СОЧЕТАТЬ АНТИАГРЕГАНТНУЮ И АНТИКОАГУЛЯНТНУЮ ТЕРАПИЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ?

Д.А. Напалков*, А.А. Соколова, А.В. Родионов

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8

В статье рассматриваются современные европейские подходы к ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших острый коронарный синдром и/или чрескожные интервенционные вмешательства на коронарных артериях. Обсуждаются особенности антитромботической терапии в ранний (стационарный) и в отсроченный период (до 1 года после ишемического события). Авторы также кратко представляют субанализ исследования ARISTOTLE, в котором сравниваются эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином у пациентов с ФП, имеющих в анамнезе ишемическую болезнь сердца.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, варфарин, прямые пероральные антикоагулянты, апиксабан.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):191–195

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-191-195>

Atrial fibrillation and ischemic heart disease: how to combine antiplatelet and anticoagulant therapy, depending on the clinical situation?

D.A. Napalkov*, A.A. Sokolova, A.V. Rodionov

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

Up-to-date European approaches to the management of patients with atrial fibrillation (AF) after acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary interventions are considered. Features of antithrombotic therapy in the early (hospital) and the delayed periods (up to 1 year after acute ischemic events) are discussed. The authors briefly present sub-analysis of ARISTOTLE study, which compares the efficacy and safety of apixaban with these of warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of ischemic heart disease.

Keywords: atrial fibrillation, ischemic heart disease, acute coronary syndrome, warfarin, direct oral anticoagulant, apixaban.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):191–195

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-191-195>

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

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), как и фибрилляция предсердий (ФП) повышает риски тромбоэмболических событий у пациентов. Однако механизм тромбообразования в коронарных сосудах при ИБС существенно отличается от процесса формирования тромба в левых камерах сердца при ФП, в связи с чем для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) требуется применение разных групп препаратов: в одном случае – антиагрегантов, в другом – антикоагулянтов [1]. Антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) значительно снижает риск сердечно-сосудистых событий при стабильной ИБС и после острого коронарного синдрома (ОКС), с чем связано ее частое применение у лиц с данными нозологическими формами [2–4]. Клопидогрел в качестве монотерапии у пациентов ИБС практически не имеет приоритета над аспирином, однако комбинированная терапия АСК и клопидогрелом обладает достоверным преимуществом над монотерапией аспирином у пациентов, перенесших ост-

рый коронарный синдром (ОКС) и/или чрескожное васкулярное вмешательство (ЧКВ) [5,6]. Таким образом, в настоящее время всем пациентам после ЧКВ или ОКС должна быть назначена двойная антиагрегантная терапия различной продолжительности.

При сопутствующей ФП все существенно осложняется тем, что пациенты также должны в дополнении к двойной антиагрегантной терапии получать еще и антикоагулянт, что автоматически увеличивает риск кровотечения и может ухудшить прогноз у данной категории пациентов. Появление на фармацевтическом рынке представителей класса прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) – дабигатрана, ривароксабана и апиксабана открывает новые перспективы более безопасного ведения пациентов с ИБС и ФП. В то же время результаты исследований новых препаратов у пациентов после ЧКВ и/или ОКС пока не опубликованы, поэтому применение данной группы препаратов ранее чем через 1 год после указанных событий рекомендуется пока только европейскими экспертами. В российских рекомендациях 2012 г. для этой цели (комбинация с аспирином и клопидогрелом) может служить только варфарин.

Несколько лет назад были опубликованы результаты открытого исследования WOEST, в которое были включены 573 пациента, получавшие либо двойную (варфарин+клопидогрел), либо тройную (варфарин+клопидогрел+аспирин) антитромботическую терапию. Через 1 год в группе двойной антитромботической терапии геморрагические события были зафиксированы у 19,4%

Сведения об авторах:

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Соколова Анастасия Андреевна – н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии научно-исследовательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Родионов Антон Владимирович – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

пациентов, в то время как в группе тройной антитромботической терапии – у 44,4% пациентов [отношение шансов (ОШ) 0,36; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,26-0,50; $p < 0,0001$]. В группе двойной антитромботической терапии пациентам существенно реже проводились гемотрансфузии (3,9% против 9,5%; $p < 0,0001$). К тому же, и комбинированная конечная точка эффективности (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, системная эмболия, реваскуляризация, тромбоз стента) реже возникала в группе двойной терапии (11,1% против 17,6% в группе тройной терапии; $p = 0,025$) [7]. Однако изменения в рекомендации до сих пор не внесены: эксперты считают, что исследование WOEST включало слишком мало больных, и не у всех пациентов была фибрилляция предсердий (только у 70%), а сопутствующая терапия ингибиторами протонной помпы проводилась редко (не более чем у 30% пациентов). Эти и ряд других ограничений исследования не позволили результатам WOEST (клопидогрел+варфарин) стать приоритетными рекомендациями по ведению пациентов с ФП после ОКС [8].

В то же время имеющие место тенденции в самое ближайшее время однозначно выведут новый класс антикоагулянтов на передний план тройной и двойной антитромботической терапии. В настоящее время проводятся 3 крупных клинических исследования, в которых у пациентов с ФП после ЧКВ и/или ОКС сравниваются различные комбинации антиагрегантов с антагонистами витамина К (АВК) или ППОАК. В исследовании PIONEER AF PCI оценивается безопасность сочетания различных доз ривароксана с аспирин и/или клопидогрелом/тикагрелором/празугрелом в течение 1 года после индексного события. В исследовании RE-DUAL PCI сравниваются 1-3-месячная терапия тремя различными дозами дабигатрана в сочетании с клопидогрелом/тикагрелором. И, наконец, в исследовании AUGUSTUS у пациентов с ФП, перенесших ОКС, и получающих в течение 6 мес в рамках двойного перекрестного дизайна в добавлении к клопидогрелу апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут против АВК и аспирин против плацебо.

Однако в отсутствии результатов вышеуказанных исследований представляется целесообразным рассказать о решении возникающих клинических задач с позиций последнего европейского консенсуса Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA) 2015 г. [9]. В них сделан фокус на пациентах, у которых на фоне предшествующего приема ППОАК развивается ОКС.

Общие положения

- ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, развившийся на фоне ФП, сопровождается повышенным риском фатального исхода в сочетании с высокими рисками ишемических и геморрагических событий.
- Для снижения риска геморрагических событий у пациентов с ФП и ОКС рекомендуется использовать низ-

кие дозы АСК (75-100 мг/сут), особенно в комбинации с клопидогрелом; применение стентов с лекарственным покрытием нового поколения или голометаллических стентов для сокращения длительности тройной антитромботической терапии; лучевой доступ для проведения интервенционных вмешательств для снижения риска перипроцедурных кровотечений.

- В сравнении с монотерапией аспирином комбинация «варфарин+аспирин» достоверно в большей степени снижает число повторных ишемических событий после ОКС.

- Продолжительность тройной антитромботической терапии после ОКС целесообразно сокращать насколько возможно, так как она сопровождается повышенным риском геморрагических событий вне зависимости от того, является ли антикоагулянтом в данной схеме варфарин или ППОАК.

- При стабильно протекающей ИБС, по-видимому, нецелесообразно добавлять к антикоагулянту еще и антиагрегант. Результаты Датского регистра ($n = 8700$) показали, что добавление аспирина к АВК через 12 мес и больше после состоявшегося ОКС не приводило к снижению числа повторных атеротромботических и тромбозмемических событий, но значительно повышало риски кровотечений [10].

Клинический сценарий № 1: в рамках реваскуляризационной стратегии у пациентов с ФП, ранее получавших ППОАК

При данном клиническом сценарии необходимо рассматривать антиагрегантную и антикоагулянтную терапию на различных этапах ведения пациентов с ОКС.

I. Стационарное лечение

Плановое ЧКВ на фоне стабильно протекающей ИБС

Для сокращения сроков тройной антитромботической терапии рекомендуется использовать стенты с лекарственным покрытием нового поколения или голометаллические стенты. Точно так же проведение баллонной ангиопластики без стентирования и аортокоронарного шунтирования (АКШ) уменьшает продолжительность двойной и тройной антитромботической терапии. Нерационально переводить пациентов, получающих ППОАК, на АВК перед и сразу после ЧКВ: возвращение прежней дозы ППОАК после процедуры сопровождается меньшим риском кровотечений, чем назначение АВК с вынужденным последующим подбором дозы. Перед проведением ЧКВ прием ППОАК должен быть прекращен (как правило за 24 ч и более до вмешательства). Перипроцедурная антикоагуляция должна проводиться с помощью нефракционированного гепарина или бивалирудина, менее предпочтительно – эноксапарина. Категорически не рекомендуется применять ингибиторы IIa/IIIb гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов.

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

При поступлении в стационар пациента с ОКС и ФП необходимо сразу же отменить прием ППОАК и назначить нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (150-300 мг) в сочетании с ингибиторами P2Y₁₂, а при высоком риске кровотечений – только нагрузочной дозой АСК. Поскольку клопидогрел и тикагрелор медленно достигают своего максимального терапевтического эффекта, их применение без АСК нецелесообразно. При развитии инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST первичное ЧКВ из лучевого доступа считается более приоритетным по сравнению с тромболизисом. Вне зависимости от времени приема последней дозы приема ППОАК перипроцедурно допускается введение гепарина, низкомолекулярных гепаринов или бивалирудина, но только не фондапаринукса. Ингибиторы IIa/IIIb гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов не рекомендуется применять до полного прекращения антикоагулянтного действия ППОАК.

Если единственной возможностью реваскуляризационной терапии в данной клинической ситуации остается тромболизис, вначале необходимо оценить остаточный эффект ППОАК (показатель АЧТВ для дабигатрана, протромбиновое время – для ривароксабана и апиксабана). Дополнительная антикоагулянтная терапия нефракционированным или низкомолекулярным гепарином допускается только через 12 ч и более с момента приема последней дозы ППОАК.

Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

После прекращения приема ППОАК и через 12 ч и более после последнего приема рекомендуется назначение фондапаринукса (предпочтительно) или эноксапарина. Назначение ингибиторов IIa/IIIb гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов у данной группы пациентов категорически не рекомендуется. При планировании интервенционного вмешательства в ближайшие часы целесообразно использовать нефракционированный гепарин или бивалирудин. Для снижения риска перипроцедурных кровотечений предпочтительным считается лучевой доступ.

Постпроцедурная антикоагулянтная терапия

Стабильных пациентов (при отсутствии рецидивирующего болевого синдрома и потребности в повторной реваскуляризации) можно переводить с парентеральной антикоагулянтной терапии на пероральную. Целесообразно вернуть пациента на тот из ППОАК, который он принимал до развития ОКС. Переход на АВК не рекомендован, так как это может быть сопряжено повышением риска как ТЭО, так и геморрагических событий, особенно если пациент прежде не принимал варфарин, и его доза не была подобрана ранее. Если выбор делается в пользу варфарина (т.е. его сочетания с аспирином и/или клопидогрелом),

необходимо помнить о том, что целевой уровень МНО в такой комбинации должен составлять не 2,0-3,0, а 2,0-2,5 для снижения риска геморрагических осложнений. При выборе в пользу прямых пероральных антикоагулянтов рекомендуется назначать сниженные дозы: дабигатран 110 мг 2 р/сут (эта доза была изучена на общей популяции пациентов), ривароксабан 15 мг 1 р/сут или апиксабан 2,5 мг 2 р/сут (сниженная доза ингибиторов Ха фактора изучалась преимущественно на популяции пациентов с нарушением функции почек). Пациент должен выписываться из стационара с четкой схемой постепенного уменьшения компонентов антитромботической терапии (рис. 1). Всем пациентам с одновременным приемом антиагрегантов и антикоагулянтов к терапии целесообразно добавлять ингибиторы протонной помпы.

II. Амбулаторное лечение (до 1 года после ОКС и/или ЧКВ)

Комбинация АВК или ППОАК с антиагрегантами увеличивает риск кровотечений. В настоящее время не существует данных о наилучших схемах ведения пациентов в данный период. Следует отметить, что в исследование ATLAS ACS 2 TIMI 51, в котором у пациентов с ОКС в дополнении к аспирину и клопидогрелу добавлялся ривароксабан в дозах 2,5 и 5 мг 2 р/сут, пациенты с ФП не включались, поэтому результаты исследования нельзя экстраполировать на популяцию больных ФП. Таким образом, продолжительность многокомпонентной антитромботической терапии должна определяться индивидуально, исходя из риска атеротромбоза, ТЭО и кровотечений. Для принятия решения по данному вопросу рекомендуется проводить оценку пациентов по трем шкалам: CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED и GRACE. Общий подход заключается в следующем:

У пациентов с ФП после планового ЧКВ (на фоне стабильной ИБС) продолжительность тройной антитромботической терапии может составлять 1 мес, после чего рекомендуется переходить на двойную антитромботическую терапию (ППОАК+аспирин/клопидогрел), которая будет продолжаться еще 11 мес. Факторы, которые будут влиять на сокращение периода тройной антитромботической терапии, включают в себя высокий риск кровотечений (немодифицируемый) или низкий риск атеротромботических событий. Эти же факторы могут привести к тому, что период двойной антитромботической терапии может уменьшиться до 3-6 мес.

У пациентов с ФП после ОКС целесообразно выдерживать не менее 6 мес тройной антитромботической терапии перед тем, как переходить на двойную. У лиц с высоким риском геморрагических осложнений продолжительность тройной антитромботической терапии целесообразно уменьшать до 1 мес, либо сразу назначать комбинацию одного антиагреганта с ППОАК. Увеличение продолжительности тройной ан-

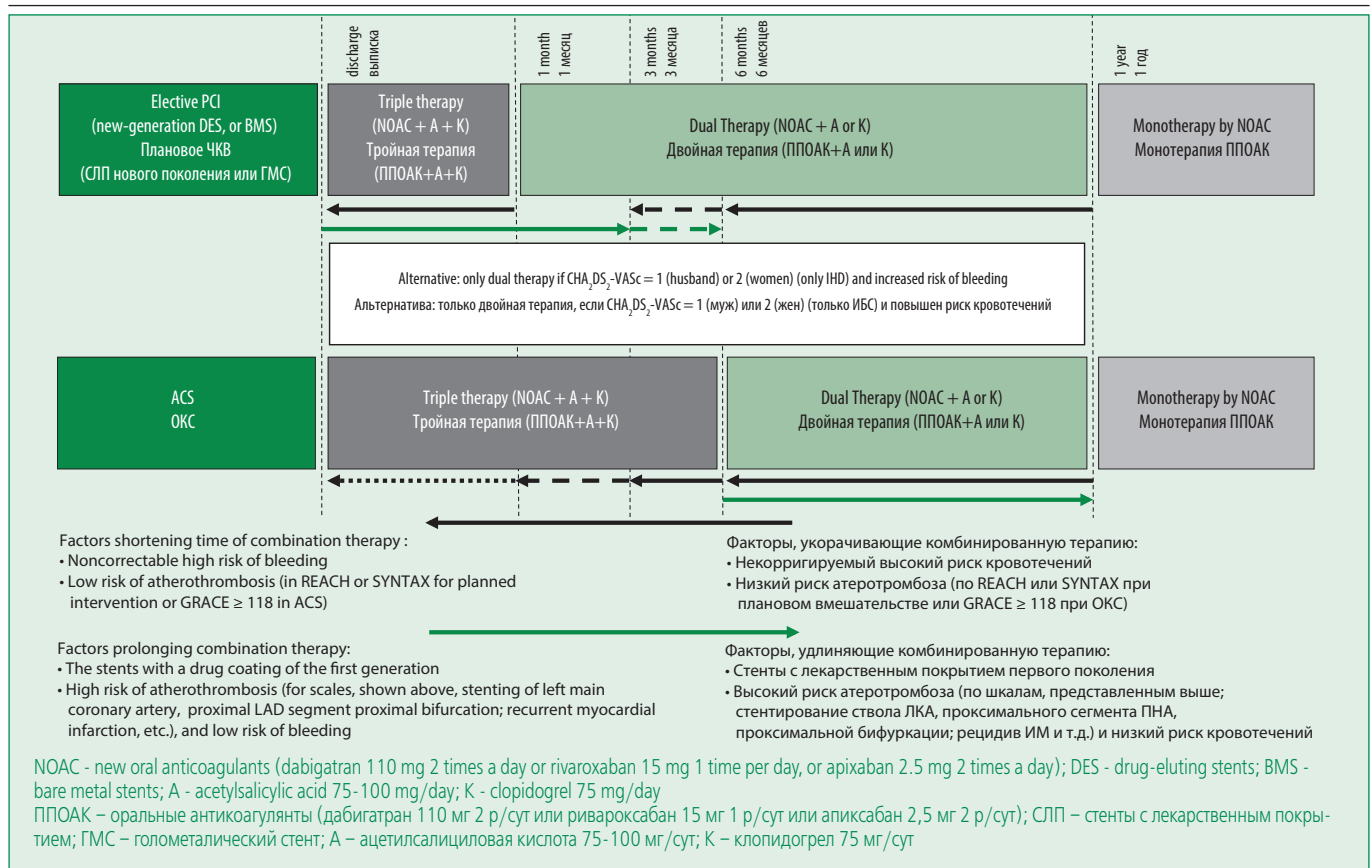


Figure 1. Strategy for antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation after elective PCI or ACS
Рисунок 1. Стратегия анти тромботической терапии у пациентов с ФП после планового ЧКВ или ОКС

титромботической терапии до 1 года возможно рассмотреть у лиц с высоким риском атеротромбоза, низким риском геморрагических осложнений и при установке стентов с лекарственным покрытием первого поколения.

Все пациенты с ФП после ОКС и/или ЧКВ через 1 год после события могут быть переведены на монотерапию любым оральным антикоагулянтом.

Клинический сценарий № 2: впервые выявленная ФП у пациента, менее 1 года назад перенесшего ОКС

При данном клиническом сценарии возникает вопрос о необходимости добавления к анти тромботической терапии антикоагулянтного препарата. Модификация проводимой терапии должна проводиться с учетом оценки времени, прошедшего с момента индексного события, рисков атеротромбоза, ТЭО и кровотечений (рис. 1).

Клинический сценарий № 3: впервые выявленная ФП у пациента, более 1 года назад перенесшего ОКС и имеющего стабильное течение ИБС

При данном клиническом сценарии считается, что достаточно назначения монотерапии любым пероральным антикоагулянтом: варфарином, дабигатраном, риварок-

сабаном или апиксабаном. При прочих равных условиях в этой ситуации, особенно сопровождаемой высоким риском геморрагических осложнений (возраст 65 лет и старше, нарушение функции почек, наличие геморрагических событий в анамнезе и др.), можно рассмотреть назначение в качестве антикоагулянтной терапии апиксабана.

В исследовании ARISTOTLE, в котором у пациентов с ФП неклапанной этиологии апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут сравнивался с варфарином, у 36,5% пациентов в качестве сопутствующего диагноза фигурировала ИБС [11]. Из числа пациентов с ИБС и ФП (n=6639) 2585 человек (38,9%) в прошлом перенесли инфаркт миокарда, 1651 (24,9%) – ЧКВ, а 1206 (18,2%) – аортокоронарное шунтирование. Пациенты, имеющие сочетание ИБС и ФП, в сравнении с лицами без коронарной патологии, чаще были мужчинами (70,2% против 61,6%; $p < 0,0001$), имели больший вес (84 кг против 81 кг; $p < 0,0001$), чаще страдали заболеваниями периферических артерий (8,4% против 2,9%; $p < 0,0001$) и чаще имели пароксизмальную форму ФП (18,0% против 13,7%; $p < 0,0001$). 42,2% пациентов с ИБС помимо апиксабана получали сопутствующую терапию ацетилсалициловой кислотой.

Как и ожидалось, общая смертность у пациентов с ИБС и ФП была выше, чем у лиц только с ФП (4,3% против 3,4% на 100 пациенто-лет; $p < 0,0001$). Частота инсультов и системных эмболий в двух данных подгруп-

Table 1. Comparative efficacy and safety of apixaban and warfarin in patients with IHD

Таблица 1. Сравнительная эффективность и безопасность апиксабана и варфарина у пациентов с ИБС

Конечные точки	Апиксабан	Варфарин	Снижение риска: апиксабан против варфарина
Инсульт и системные эмболии, n (%)	91 (1,47)	94 (1,55)	Апиксабан=варфарин
Инсульт, n (%)	87 (1,40)	91 (1,50)	Апиксабан=варфарин
Общая смертность, n (%)	267 (4,21)	274 (4,40)	Апиксабан=варфарин
Инфаркт миокарда, n (%)	59 (0,95)	81 (1,00)	Апиксабан=варфарин
Реваскуляризация, n (%)	104 (1,89)	114 (1,89)	Апиксабан=варфарин
Большие кровотечения, n (%)	133 (2,39)	165 (3,05)	Апиксабан на 22% лучше варфарина
Внутричерепные кровотечения, n (%)	15 (0,27)	40 (0,73)	Апиксабан на 64% лучше варфарина

пах пациентов была сопоставимой (1,51% против 1,39% на 100 пациенто-лет; $p=0,37$), в то время как частота инфарктов была значимо выше у пациентов с ФП и ИБС (0,97% против 0,34% на 100 пациенто-лет; $p<0,0001$). Частота больших кровотечений была сопоставимой у лиц с ФП и ИБС и пациентов с ФП без ИБС, однако число геморрагических инсультов было в 3 раза выше у пациентов с сочетанием ФП и ИБС (0,97% против 0,34% на 100 пациенто-лет; $p<0,0001$).

Сравнение эффективности и безопасности апиксабана и варфарина у пациентов с ФП и ИБС представлено в табл. 1. При сравнении эффективности различных прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ИБС/ИМ в анамнезе в ключевых исследованиях RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE все представители класса аналогичны по эффективности варфарину: дабигатран 150 мг (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,51-1,10), дабигатран 110 мг (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,58-1,13), ривароксабан (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,63-1,34) и апиксабан (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,71-1,27). На терапии апиксабаном у пациентов с ФП и ИБС число больших кровотечений в исследовании ARISTOTLE было достоверно на 22% меньше, чем на варфарине (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,62-0,99). Обе дозы дабигатрана продемонстрировали аналогичную безопасность у данной когорты пациентов в сравнении с варфарином: дабигатран 150 мг 2 р/сут (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,75-1,20) и 110 мг 2 р/сут (ОШ

0,78; 95% ДИ 0,75-1,10). На ривароксабане в исследовании ROCKET-AF у пациентов с ФП и перенесенным инфарктом в анамнезе большие кровотечения возникали достоверно на 21% чаще, чем на варфарине (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,02-1,43) [12].

Закключение

Таким образом, апиксабан у пациентов с ФП неклапанной этиологии и ИБС является аналогичным по эффективности в сравнении с варфарином, а по безопасности существенно превосходит его, реже провоцируя большие кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. В связи с этим апиксабан, наряду с другими оральными антикоагулянтами, может назначаться для длительной терапии у пациентов с ФП и ИБС, особенно у пациентов с высоким риском кровотечений.

Конфликт интересов. Напалков Д.А.: чтение лекций для компаний Boehringer Ingelheim, Prizer, Takeda, Roche. Соколова А.А.: чтение лекций для компаний Takeda и Roche. Родионов А.В.: чтение лекций для компаний Boehringer Ingelheim и Pfizer.

Disclosures. Napalkov D.A. is a lecturer for Boehringer Ingelheim, Prizer, Takeda, Roche. Sokolova A.A. is a lecturer for Takeda and Roche. Rodionov A.V. is a lecturer for Boehringer Ingelheim and Pfizer.

References / Литература

- Thompson PL, Verheugt WAV. Managing antithrombotic therapy in patients with both atrial fibrillation and coronary heart disease. Clin Ther 2014; 36: 1176-81.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC Guidelines on the management of the 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: 2949-3003.
- Steg PG, James SK, Atar D et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33: 2569-619.
- Steinhuibl SR, Berger PB, Mann JT et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention; a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 2411-20.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607-21.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013; 381: 1107-15.
- Fox KA. Dual or single antiplatelet therapy with anticoagulation? Lancet 2013; 381: 1080-81.
- 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; doi: 10.1093/europace/euv309.
- Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. Circulation 2014; 129: 1577-1585.
- Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: Insights from the ARISTOTLE trial. Int J Cardiol 2013; 170: 215-220.
- Rao MP, Pokorney SD, Granger CB. Atrial fibrillation: a review of recent studies with the focus on those from the Duke clinical research institute. Scientifica (Cairo) 2014; 2014:901586.

Поступила: 12.04.2016
 Принята в печать: 15.04.2016

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ МЕДИЦИНСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

Ю.П. Скирденко¹, А.В. Шустов², В.В. Жеребилов¹, Н.А. Николаев^{1*}

Омский государственный медицинский университет. 644099, Омск, ул. Ленина, 12

Омский областной клинический кардиологический диспансер. 644024, Омск, ул. Лермонтова, 41

Рассмотрены современные подходы к антиаритмической противорецидивной терапии фибрилляции предсердий. С позиций доказательной медицины обсуждаются преимущества и недостатки основных терапевтических стратегий. Оценивается место стратегий контроля ритма, контроля частоты и «upstream therapy» в курации пациента с фибрилляцией предсердий. Приводятся данные клинических исследований по эффективности и безопасности применения антиаритмических препаратов, по поиску новых препаратов с антиаритмическими эффектами. Констатируется, что возможности современной лекарственной терапии весьма ограничены, при этом разработанность других способов противорецидивного лечения низка, их эффективность невелика, а новые группы лекарственных средств не оправдали ожиданий, либо пока далеки от возможностей клинического применения. При этом приверженность лечению больных фибрилляцией предсердий изучена недостаточно, а ее влияние на результат лечения, предупреждение осложнений и отдаленный прогноз практически не учитывается. Заключается, что в условиях ограниченной возможности лекарственной терапии оценка влияния приверженности лечению у больных фибрилляцией предсердий, и разработка на этой основе принципов и инструментов индивидуализации терапии с учетом нозологической, соматической, социальной и личностной составляющих являются одними из наиболее перспективных направлений современной аритмологии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антиаритмическая терапия, приверженность.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):196–203

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-196-203>

Atrial fibrillation: current problems and prospects of medical care, treatment and prevention

Ju.P. Skirdenko¹, A.V. Shustov², V.V. Zherebilov¹, N.A. Nikolaev^{1*}

Omsk State Medical University. Lenina ul. 12, Omsk, 644099 Russia

Omsk Region Cardiology Clinic. Lermontova ul. 41, Omsk, 644024 Russia

Modern approaches to antiarrhythmic anti-relapse therapy of atrial fibrillation are considered. Advantages and disadvantages of the main therapeutic strategies are discussed from the standpoint of evidence-based medicine. The value of strategies of rhythm control, heart rate control and «upstream therapy» in the management of patients with atrial fibrillation is specified. Results of clinical studies on the efficacy and safety of anti-arrhythmic drugs, the search for such new drugs are presented. The authors state, that possibilities of modern drug therapy are limited, development and efficiency of other methods of anti-relapse therapy are low, new groups of drugs are not effective enough or are far from clinical applications. At that the adherence to treatment of patients with atrial fibrillation is unstudied, and its influence on the treatment outcomes, prevention of complications and long-term prognosis are ignored. Authors concluded that in conditions of limited capacity for drug therapy, evaluation of the effect of adherence to treatment in patients with atrial fibrillation, and elaboration on this basis the principles and tools of therapy, taking into account social and personal characteristics, are the most perspective directions of modern arrhythmology.

Keywords: atrial fibrillation, antiarrhythmic therapy, adherence.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):196–203

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-196-203>

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): niknik.67@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) экспертами АНА/ACC/HRS трактуется как наджелудочковая тахикардия с некоординированной активацией предсердий и, как следствие, неэффективным сокращением предсердий [1]. В российских рекомендациях РКО/ВНОА/АССХ она, учитывая общность патофизиологических, гемодинамических изменений и терапевтических мероприятий, приравнена к мерцательной аритмии и объединена с левосторонним трепетанием предсердий. При естественном течении ФП первично

прогрессирует от стадии, не имеющей клинических проявлений, до стадии необратимой аритмии, ассоциированной с развитием сердечно-сосудистых осложнений и катастроф [2].

ФП страдают 2,3 млн. человек в США и более 6 млн. в странах Евросоюза [3]. В России она составляет более 40% всех аритмий, лидируя по причинам госпитализации среди всех нарушений сердечного ритма. За последние двадцать лет частота госпитализаций при ФП увеличилась в три раза, что связано с увеличением ее распространенности при одновременном росте резистентности к фармакологической кардиоверсии [4].

Пароксизмальная форма составляет более 40% всех случаев ФП, при этом у каждого четвертого больного она трансформируется в постоянную [5]. Так, данные канадского регистра ФП (CARAF) свидетельствуют, что 63% больных пароксизмальной формой ФП испытывали рецидивы аритмий на протяжении 5 лет, при этом у 25% наблюдалось прогрессирование заболевания до постоянной формы [6]. Метаанализ

Сведения об авторах:

Скирденко Юлия Петровна – ассистент кафедры факультетской терапии с курсом профессиональных болезней ОмГМУ

Шустов Александр Валентинович – врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением №3 ООККД

Жеребилов Валерий Валерьевич – ассистент кафедры факультетской терапии с курсом профессиональных болезней ОмГМУ

Николаев Николай Анатольевич – к.м.н., доцент, доцент той же кафедры

Danish Study, Abe (Osaka), CARAF, European Heart Survey, RECORD-AF [7] подтвердил, что за исключением молодых пациентов без выраженной сопутствующей патологии, ежегодно у 5% больных пароксизмальная форма ФП трансформируется в персистирующую и длительно персистирующую. При этом у больных ФП относительный риск общей смертности в 1,7 раза, а смертности от сердечно-сосудистых заболеваний – в 2 раза выше, чем у лиц без ФП. Вероятность развития осложнений ФП не зависит от ее формы и одинакова как при коротких эпизодах аритмии, так и при стойких ее формах [8].

ФП сопровождается высоким риском развития аритмогенной кардиомиопатии и значительно повышает смертность среди больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в свою очередь тяжесть ХСН пропорциональна риску развития ФП. Частота встречаемости этой аритмии возрастает с 10% у больных со II функциональным классом (ФК) ХСН по New York Heart Association (NYHA) до 40-50% при IV ФК [9]. В исследовании V-HeFT у пациентов с I-II ФК она была выявлена в 14% случаев, а с III ФК – в 20-27% [10]. ФП является причиной каждого пятого инсульта [11], риск смерти при которой в два раза выше, а затраты на лечение больных в полтора раза больше, чем при инсультах иной этиологии [2,9]. Ишемический инсульт у больных с ФП по сравнению с инсультами другой природы приводит к более выраженной инвалидизации и к большей частоте рецидивов [2].

Очевидно, что столь прогностически неблагоприятная ФП требует эффективных терапевтических мероприятий, продлевающих жизнь и предотвращающих развитие инвалидизирующих и фатальных осложнений.

Контроль ритма или контроль частоты: за какой стратегией будущее?

В антиаритмической терапии ФП в настоящее время можно выделить две основных стратегии: контроля ритма сердца, достигающегося путем устранения аритмии с последующим предупреждением развития ее повторных эпизодов, и контроля частоты желудочковых сокращений, без попыток восстановления синусового ритма [12]. Для реализации стратегии контроля ритма при ФП в клинической практике России используются только представители IC (этализин, аллапинин, пропафенон) и III (амиодарон, соталол) классов. Еще несколько препаратов находятся на стадии разработки или клинических испытаний, эффективность других не была достоверно подтверждена. В результате для лечения больного ФП, с его представлением о болезни и многообразными личностными особенностями, в арсенале врача лишь пять антиаритмических средств, обладающих спектром нежелательных эффектов и ограничений к применению. Это делает противоярит-

мическую терапию одним из самых сложных вопросов терапевтической кардиологии.

Вопросы терапии больных ФП изучались в многочисленных обсервационных и рандомизированных клинических испытаниях (РКИ). Исследования 2000-2010 гг. PIAF, AFFIRM, RACE, STAF, HOT CAFÉ и AF-CHF при сравнении стратегий «контроль ритма» и «контроль частоты» во всех случаях не показали ожидаемых преимуществ контроля синусового ритма [13]. С современных позиций это объясняется в первую очередь несовершенством дизайна и особенностями выбранного режима антикоагулянтной терапии. Так в исследованиях AFFIRM и RACE антикоагулянтную терапию в группах «контроля ритма» прекращали через 4 нед после кардиоверсии, что привело к увеличению частоты развития инсульта и не позволило выявить всех эффектов данной стратегии [14]. Клинические преимущества поддержания синусового ритма было сложно продемонстрировать в связи с тем, что к концу наблюдения его удавалось удержать только у 38% больных в исследовании STAF, 39% – в RACE и 60% – в PIAF и AFFIRM [2]. Однако контроль ритма все же сопровождался улучшением качества жизни больных [15] и повышением толерантности к физической нагрузке [16], а в AFFIRM при этом было отмечено снижение смертности на 47% по сравнению с больными, имевшими ФП [17]. Определенную роль в недостаточной эффективности контроля ритма могла сыграть продолжительность РКИ, не позволившая оценить отдаленные различия.

Недавно R. Ionescu-Iltu с соавт. [18] показали, что отдаленный эффект стратегий различен: при равной смертности в течение первых четырех лет на протяжении следующих четырех лет смертность неуклонно снижалась у больных со стратегией «контроль ритма», и оставалась неизменной при стратегии «контроль частоты», что делает контроль синусового ритма оправданным для долгосрочной терапии.

Chen S. с соавт. [19], сравнив в метаанализе стратегии «контроль ритма» и «контроль частоты» по суммам осложнений при сопоставимом общем их количестве (11,03% против 11,47% в год), отметили, что у больных моложе 65 лет контроль частоты сопровождался двукратно большей (8,74% против 4,8%) суммой осложнений, чем контроль ритма, что позволило авторам сделать заключение, что контроль ритма может являться предпочтительной стратегией для молодых больных.

Caldeira D. с соавт. [20], выполнив метаанализ восьми РКИ с участием 7499 пациентов с ФП, не смогли выявить существенных различий прогностического влияния стратегий контроля частоты и контроля ритма на развитие осложнений, включая смертность от всех причин, сердечно-сосудистую смертность, внезапную смерть,

ишемический инсульт, системную эмболию и кровотечение. Это позволило авторам метаанализа сделать вывод, что применявшиеся стратегии лечения равноценны, поэтому при выборе терапии ФП следует учитывать другие факторы, в том числе индивидуальные предпочтения врача и больного, сопутствующие заболевания, переносимость препаратов и необходимость оптимизации расходов.

Все это приводит к заключению, что обоснование выбора терапевтической стратегии должно быть смещено с жесткого контроля ритма на понимание необходимости улучшения качества жизни пациента, подбора наиболее оптимальной терапии для пациента с учетом его личностных, социальных, генетических, физиологических особенностей, то есть на подход, ориентированный не на болезнь, а на пациента. Учитывая часто отмечаемые проаритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты противоаритмического лечения, выбор стратегии должен, в первую очередь, определяться безопасностью, а затем уже – эффективностью.

При этом исследований, оценивающих эффективность стратегий в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, включая приверженность к лечению, не проводилось. В настоящее время самым весомым доводом в пользу выбора стратегии контроля ритма является наличие и значительная выраженность симптомов ФП, существенно ухудшающих качество жизни больных ФП [21].

Не меньшей проблемой, чем выбор стратегии, является замедление прогрессии ФП. De Vos С. с соавт. [22] установили, что независимыми предикторами прогрессии ФП являются сердечная недостаточность (СН), артериальная гипертензия (АГ) и терапевтическая стратегия «контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС)».

В то же время попытки замедлить или остановить прогрессирование ФП пока не увенчались большими успехами. В недавно опубликованном исследовании AF-SHF не было выявлено разницы сердечно-сосудистой смертности и вторичных исходов, включая общую смертность или прогрессирование ХСН, на фоне контроля как ритма, так и ЧЖС у пациентов с ФП и систолической дисфункцией левого желудочка [23]. В то же время в исследовании RACE синусовый ритм в конце наблюдения оказался независимым предиктором улучшения функции левого желудочка и показателей качества жизни [24], в исследовании HOT SAFE стратегия контроля ритма, в отличие от контроля ЧЖС, привела к значительному увеличению фракции укорочения левого желудочка [25]. Исследования HOT SAFE и RACE показали, что удержание синусового ритма оказывает благоприятное влияние на ремоделирование предсердий.

Антиаритмическая терапия: трудный выбор при скудных возможностях

Недостаточная эффективность стратегии ритм-контроль может объясняться недостаточной эффективностью современных антиаритмических препаратов и их нежелательными эффектами. Sullivan S. с соавт. [26], оценивая эффективность и безопасность антиаритмических препаратов при длительной противорецидивной терапии ФП, на основе анализа 113 публикаций подтвердили эффективность средств IC и III классов в предотвращении рецидивов ФП, однако – с сопутствующим повышением риска побочного действия и неопределенным влиянием на прогноз и качество жизни.

К препаратам, которые могут быть эффективны для поддержания синусового ритма при ФП, относятся: прокаинамид, пропафенон, соталол, аллапинин, этацизин, амиодарон, дизопирамид, флекаинид и дронедарон. Последние три препарата в России не используются. Роль бета-адреноблокаторов в стратегии «контроль ритма» неоднозначна и дискуссионна, однако в стратегии «контроль ЧЖС» их место, безусловно, одно из основных, наряду с блокаторами кальциевых каналов недигидропиридинового ряда.

Ограниченность выбора противоаритмических препаратов очевидна, а индивидуализация терапии сложна. По данным метаанализа Lafuente-Lafuente С. [27] риск рецидива ФП значительно снижали антиаритмические препараты IA, IC и III класса, однако лечение препаратами IA класса ассоциировалось с увеличением смертности, вследствие чего в настоящее время они не рекомендованы для противорецидивной терапии.

При неэффективности антиаритмической монотерапии ФП возможно использование комбинированной терапии. Повышение эффективности лечения без снижения безопасности считается возможным при сочетании препаратов IC и III классов. В России доступны три препарата IC класса – аллапинин, пропафенон и этацизин, эффективность и безопасность которых у больных ФП не сопоставлялись в крупных РКИ. Риск желудочковой проаритмии при применении IC класса низок при строгом учете противопоказаний, из которых основным является органическое поражение сердца. Однако критерии «органического поражения» до конца не определены, а сам «запрет» на использование средств IC класса у пациентов с таким поражением не столь категоричен, как принято считать [28]. При противопоказаниях для применения класса IC используют препараты III класса. Поскольку в большинстве случаев нарушения сердечного ритма являются следствием сердечно-сосудистых заболеваний, эффективный контроль артериального давления, стабилизация тяжести ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН так-

же необходимы для снижения частоты рецидивирования эпизодов ФП [29].

У больных без серьезного структурного заболевания сердца терапию начинают с пропafenона, этаизина, соталола или аллапинина. Если один препарат не снижает частоту рецидивов ФП до клинически приемлемого уровня, рассматривают целесообразность использования другого. Однако критерий приемлемого уровня частоты рецидивов четко не определен. Так, по некоторым данным при пароксизмах, возникающих 1 раз в 3 мес и реже, больные ФП не нуждаются в смене терапии [4].

У большинства больных с тяжелым структурным изменением сердца, особенно с ХСН и гипертрофией левого желудочка, разрешено применение только амиодарона (в Северной Америке в таких случаях применяют также дофетилид). При сочетании ФП и ИБС препаратом первой линии является соталол. Амиодарон, учитывая риск экстракардиальных побочных эффектов, в таких случаях применяют на последнем этапе лечения.

Комбинации на основе амиодарона превосходят в эффективности комбинации, включающие соталол вне зависимости от типа пароксизма ФП (вагусный, адренергический) [14]. Для противорецидивной терапии вагусной и смешанной форм ФП предпочтительно назначение аллапинина [14], этаизина и амиодарона [30]. При этом в Европе для предупреждения рецидива вагусной формы ФП рекомендован только недоступный в России дизопирамид [16]. Наиболее эффективными препаратами для сохранения синусового ритма при адренергическом типе фибрилляции предсердий оказались пропafenон и амиодарон [30].

По профилактике рецидивов ФП амиодарон превосходит все остальные антиаритмические препараты. Однако несомненные преимущества амиодарона у больных с ФП часто нивелируются его многочисленными нежелательными эффектами, в связи с чем в современных рекомендациях амиодарон рассматривают как препарат резерва [21]. Вопросы его эффективности и безопасности в сравнении с пропafenоном у больных с пароксизмальной или персистирующей формой ФП и ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка сейчас изучаются в российском РКИ ПРОСТОР [28]. Это исследование особенно интересно, поскольку, по полученным в нем данным, профилактическая антиаритмическая эффективность пропafenона при пароксизмальной или персистирующей ФП через 12 мес терапии составляет 61,4%, что не уступает таковой при использовании амиодарона, а частота нежелательных явлений составила 1,5% против 45,6%, соответственно.

Эффективность бета-адреноблокаторов в профилактике рецидивов ФП спорна и до конца не изучена. Известно, что лечение бета-адреноблокаторами при-

водит к регрессии гипертрофии левого желудочка и улучшению диастолических показателей у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка, что является фактором замедления прогрессирования ФП [31]. Их антиаритмический эффект также может объясняться улучшением контроля ритма, на фоне которого рецидивы ФП становятся менее симптомными.

Все существующие противоаритмические средства обладают теми или иными недостатками, основные из которых – низкая эффективность и высокий риск возникновения нежелательных эффектов, что значительно ограничивает возможность их применения.

Побочные эффекты с развитием проаритмий встречаются в 10-20% случаев [32] и являются наиболее существенным осложнением антиаритмической терапии. На сино-атриальную проводимость больше влияют бета-адреноблокаторы, соталол и противоаритмические средства IV класса, на атриовентрикулярную проводимость – бета-адреноблокаторы, противоаритмические средства III (соталол и в меньшей степени – амиодарон) и IV класса, на систему Гиса-Пуркинье – противоаритмические средства IA и IC классов [33].

Риск развития индуцированной ригидности тахикардии максимален при использовании препаратов IC-класса (этаизин, пропafenон, аллапинин) и значителен для препаратов IA-класса, реже – для препаратов IB и III класса [33]. Замедление реполяризации миокарда, приводящее к патологическому удлинению интервала Q-T, риску развития пароксизмальной желудочковой тахикардии может быть следствием применения противоаритмических средств III и IA класса. Частота пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии *torsades de pointes* при терапии препаратами этих классов составляет 2-5% [34].

Lafuente-Lafuente C. с соавт. [35] на основании обобщенных данных 56 исследований, включавших 20771 пациента с ФП, установили, что минимальное проаритмическое действие оказывают амиодарон, дронедазон и пропafenон. Дизопирамид, хинидин и соталол наиболее опасны в этом отношении, из-за чего способны увеличивать смертность больных.

Нежелательные эффекты, появление которых обусловлено целым рядом факторов (дозой, возрастом, сопутствующей патологией, особенностями морфологии сердца, лекарственными взаимодействиями, собственно органотоксичностью) могут вмешиваться в подбор адекватной терапевтической дозы, и тем самым препятствуют реализации устойчивого антиаритмического эффекта. В этой связи весьма актуальна разработка новых схем и принципов лечения, которые бы позволили повысить его эффективность, снизить вероятность побочных эффектов.

Учитывая большое количество нежелательных эффектов и их суммацию при длительной противореци-

дивной терапии, высказывались гипотезы о возможности краткосрочного противорецидивного лечения. Kirchhof P. с соавт. опубликовали результаты исследования Flec-SL [36], в котором показано, что краткосрочная антиаритмическая терапия была эффективной, но уступала длительной. Краткосрочная антиаритмическая терапия может быть полезна у больных с высоким риском развития нежелательных эффектов или у пациентов с нечастыми рецидивами ФП. Возможно, что у пациентов с низкой комплаентностью и неудовлетворительной приверженностью к лечению использование краткосрочной антиаритмической терапии также имеет смысл, однако этот вопрос не изучался в пространстве доказательной медицины.

Для повышения качества жизни пациентов и сокращения госпитализаций применяется стратегия «таблетка в кармане», суть которой состоит в приеме однократной пероральной дозы лекарственного средства (пропафенона или этацизина) в начале пароксизма ФП [4]. Такая стратегия оказалась эффективной в 70% эпизодов ФП [4], а по данным исследования «Прометей» сердечный ритм восстанавливался у 84% пациентов [37].

Таким образом, современные подходы к противоаритмическому лечению больных ФП основываются на требовании взвешенного выбора препаратов, с пониманием их эффективности и безопасности, при учете наличия кардиальной и экстракардиальной патологии и сопутствующей терапии для каждого конкретного случая. Если течение и проявление аритмии позволяет, лечение начинают с применения противоаритмических средств, обладающих не столько максимальной клинической эффективностью, сколько минимальными нежелательными эффектами и наименьшими терапевтическими дозами, с обязательным динамическим контролем эффективности и безопасности терапии.

В настоящее время продолжается активный поиск новых молекул, способов и методик, способных повысить качество и безопасность противорецидивной терапии, но он сопровождается значительными трудностями.

Одну из самых больших надежд последнего десятилетия связывали с дронедавроном – не содержащим йод представителем III класса, обладающим неконкурентной антиадренергической активностью, и рассматриваемым в качестве безопасной альтернативы амиодарону. Однако исследования ATHENA [38], ADONIS, EURIDIS [39], DIONYSOS [40], ANDROMEDA, PALLAS [41] показали, что дронедавром по эффективности профилактики рецидивов ФП существенно уступает амиодарону. Метаанализ Piccini с соавт. (2009) подтвердил, что амиодарон статистически значимо превосходит дронедавром, профилируя рецидивы ФП [42]. Первоначальные представления о возможности применения дронедаврона у больных с ФП на фоне

структурных заболеваний сердца, сложившиеся на основании результатов исследования ATHENA, в последующих исследованиях (PALLAS) своего подтверждения не нашли. Более того, РКИ PALLAS, показавшее, что лечение дронедавроном привело к увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых причин более чем в 2 раза [43], увеличению риска инсульта и учащению госпитализаций по поводу ХСН [41,44], из-за этого было прекращено досрочно. Исследование ANDROMEDA также было досрочно прекращено в связи с увеличением смертности в группе дронедаврона. Таким образом, дронедавром, повторив судьбу антиаритмических препаратов флекаинида, энкаинида, морицизина в исследованиях CAST и CAST II [45,46], и возведенный было в статус препарата первой линии для лечения ФП [47], вопреки ожиданиям, оказался ни более эффективным [48], ни более безопасным [45] в сравнении с амиодароном.

После разочарования в отношении дронедаврона новые надежды связывают с другими родственными амиодарону молекулами, такими как celivarone (Sanofi-Aventis, Франция) и budiodarone (ARYx Therapeutics, США) [47,48]. Продолжается поиск новых противоаритмических средств и иной молекулярной структуры, из которых наиболее перспективны вернакалант и ранолазин. Вернакалант, предсердно-селективный представитель III класса, при внутривенном введении быстро купирует ФП без значительного проаритмического эффекта [18]. В 2010 г. вернакалант был разрешен European Medicines Agency для восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмом ФП длительностью менее 7 дней [16]. Использование комбинации низких доз дронедаврона и ранолазина для профилактики рецидива ФП изучалось в РКИ HARMONY (2014). В настоящее время ранолазин показан для лечения стабильной стенокардии, при этом подтверждена его способность предупреждать возникновение ФП, проявляя синергичный эффект при сочетании с амиодароном или дронедавроном [49]. Оба препарата пока не зарегистрированы в РФ [12].

В российских исследованиях изучается соединение с L-глутаминовой кислотой рацемата нибентана. Другим отечественным перспективным предсердно-селективным противоаритмическим препаратом III класса является ниферидил [50], продемонстрировавший способность увеличивать рефрактерность предсердий без значительного влияния на эффективный рефрактерный период желудочков. Однако возможность его применения для профилактики пароксизмов ФП пока не изучена.

В мире активно ведется разработка других молекул с антиаритмической эффективностью. Вещества, замедляющие реполяризацию (XEND0101/2, AZD7009, AVE0118, AVE1231, S9947, S20951,

S0100176, NIP-141/142) находятся на разных стадиях доклинических и клинических испытаний [51]. Выявлена противорецидивная в отношении ФП эффективность у индольных соединений SBT-151 и SBT-818, обусловленная их длительным ваголитическим действием [52]. Новым классом кардиопротективных средств, действующих на μ - и δ -опиоидные рецепторы, могут стать опиоидные пептиды. В ряде обзорных работ приводятся пока весьма противоречивые данные, свидетельствующие о наличии у таковых как аритмогенных, так и антиаритмических эффектов [53]. Однако для окончательного решения вопросов о возможности использования указанных веществ в клинической практике, а также для оценки возможности их применения у больных ФП необходимы дальнейшие РКИ на различных моделях воспроизведения нарушений ритма сердца.

Противорецидивная антиаритмическая терапия представляет первый выбор терапевтической стратегии при ФП. Ее альтернативой является хирургическое лечение. Не обсуждая в настоящем обзоре эффективность хирургических вмешательств, отметим лишь, что Всероссийское научное общество кардиологов в перечень показаний к ним рекомендует включать комплаентность пациента к лекарственной терапии, таким образом демонстрируя вектор движения в сторону учета особенностей приверженности пациента к лекарственной терапии.

Наконец, отдельное направление представляют мероприятия, повышающие качество лечения больных ФП на основе принципов *upstream therapy* («терапия вверх по течению», или патогенетическая терапия), воздействующие на основное сердечно-сосудистое заболевание и естественное течение аритмии, и основывающиеся на положении, что предупреждение или замедление ремоделирования миокарда на фоне артериальной гипертензии и ХСН позволяет избежать развития ФП (первичная профилактика), или снизить частоту рецидивов аритмии, или замедлить ее трансформацию в постоянную форму (вторичная профилактика) [44]. *Upstream therapy* показана с целью замедления электрического и структурного ремоделирования предсердий, при этом были получены сведения об эффективности раннего назначения противоаритмических препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), статинов и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК).

В частности, данные РКИ и метаанализов продемонстрировали, что частота возникновения ФП у пациентов с артериальной гипертензией снижается при применении ингибиторов АПФ или БРА. В частности, в исследованиях TRACE [54] и SOLVD [55] у больных с си-

столической дисфункцией левого желудочка риск развития ФП при лечении трандолаприлом и эналаприлом снизился на 55% и 78%, соответственно. В исследовании LIFE [56] лозартан по эффективности в профилактике ФП превосходил атенолол у больных с артериальной гипертензией (АГ) и гипертрофией левого желудочка, а в исследовании CHARM [57] лечение кандесартаном привело к снижению риска развития ФП у больных ХСН по сравнению с плацебо. Метаанализ одиннадцати РКИ выявил снижение на 28% относительного риска развития пароксизмов ФП при назначении ингибиторов АПФ и БРА, однако этот клинический эффект отмечался лишь у пациентов с гипертрофией левого желудочка, либо его систолической дисфункцией [55]. В исследовании VALUE [58] установлено, что пациенты, получавшие валсартан (в сравнении с амлодипином), характеризовались снижением на 16% частоты выявления первого пароксизма ФП и на 32% – развития ее персистирующей формы. В метаанализе Kalus J. с соавт. [59] прием ингибиторов АПФ и БРА снижал на 61% риск рецидива ФП после кардиоверсии. В то же время монотерапия блокаторами АПФ без назначения антиаритмических средств не давала дополнительного эффекта по сохранению синусового ритма. Так, в исследовании CAPRAF частота рецидивов ФП после проведения кардиоверсии у больных, получавших кандесартан и плацебо без назначения антиаритмических препаратов, не различалась [60].

Эффективность статинов в первичной профилактике ФП убедительно не доказана [44]. Эффективность ω -3 ПНЖК в первичной профилактике ФП изучалась в нескольких эпидемиологических исследованиях. В исследовании Cardiovascular Health Study у 4815 пациентов в возрасте старше 65 лет было выявлено статистически достоверное снижение риска ФП на 31% на фоне более высокого потребления ω -3 ПНЖК [61]. S. Nodari с соавторами [62] в плацебо-контролируемом РКИ изучали эффективность ω -3 ПНЖК для профилактики рецидивов ФП в течение года после электрической кардиоверсии у 199 пациентов, получавших также амиодарон, ингибиторы АПФ и БРА, при этом использование ω -3 ПНЖК привело к значительному снижению частоты рецидивов ФП. Однако другие плацебо-контролируемые РКИ не подтвердили эффективность ω -3 ПНЖК во вторичной профилактике ФП [63], а завершившееся в 2012 г. исследование FORWARD [64] показало, что дополнительный прием ω -3 ПНЖК не способен предотвращать повторные эпизоды ФП и сократить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [65].

Исходя из имеющихся результатов РКИ, в настоящее время можно считать целесообразным применение на ранних этапах ФП только ингибиторов АПФ, БРА и, с рядом оговорок, – статинов.

Заключение

Резюмируя, можно очертить основной круг актуальных проблем и вызовов в лечении больных ФП. Современный уровень развития медицины пока не способен взять это заболевание под контроль – количество больных ФП из года в год неуклонно увеличивается, прогрессивно захватывая при этом старшие возрастные группы. В лечении больных ФП применимы две стратегии – «контроль ритма» и «контроль ЧЖС», однако возможности используемых для этого лекарственных средств крайне ограничены, а нежелательные эффекты значимы, и нередко перевешивают ожидаемый полезный эффект. Недостаточная эффективность одних противоаритмических препаратов, высокая токсичность других, частые проаритмии при применении третьих вынуждают рассматривать другие способы противорецидивной терапии, однако их разработанность крайне низка, а эффективность невелика. Как имеющиеся, так и перспективные направления антиаритмической терапии в подавляющем большинстве основываются на фармакологических группах, созданных в XX веке, а попытки расширения

терапии за счет новых групп либо крайне далеки от возможностей клинического применения, либо оказались несостоятельны. В то же время, мало изучены и потому практически не учитываются вопросы влияния на качество лечения ФП, предупреждения осложнений и отдаленный прогноз индивидуальных особенностей больных и, в первую очередь, их приверженность к лечению. В этой связи представляется интересной и перспективной возможность изучения влияния приверженности больных к лечению на исходы заболевания, и разработка на этой основе инструментов увеличения приверженности и принципов индивидуализированной терапии с учетом нозологической, соматической, социальной и личностной составляющих пациента.

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

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

References / Литература

1. Golukhova E.Z., Bulaeva N.I. Atrial fibrillation 2014: updated recommendations AHA/ACC/HRS. *Kreativnaya Kardiologiya* 2014; 4: 5-13. In Russian (Голухова Е.З.; Булаева Н.И. Фибрилляция предсердий 2014: по материалам обновленных рекомендаций АНА/АСС/НРС. *Креативная Кардиология* 2014; 4: 5-13).
2. Zinchenko Yu.V., Frolov A.I. Prophylactic antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation. *Ukrainskiy Kardiologicheskij Zhurnal* 2015; 14. In Russian (Зинченко Ю.В.; Фролов А.И. Профилактическая антиаритмическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий. *Украинский Кардиологический Журнал* 2015; 14).
3. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010; 31; 2369-429.
4. Gurevich M. A. Drug therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *Doktor.ru. Kardiologiya* 2009; 3. Russian (Гуревич М. А. Лекарственная терапия пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. *Доктор.ру. Кардиология* 2009; 3).
5. Hart R. G., Halperin J. L. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke*. 2001; 32 (3): 803-8.
6. Kerr C.R., Humphries K.H., Talajic M., et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal AF: results from the Canadian Registry of AF. *Am Heart J* 2005; 149: 489-96.
7. De Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaet R. et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 725-31.
8. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31:967-75.
9. Bokarev I.N., Bessalova A.V. Management of patients with atrial fibrillation (AF). *Klinicheskaya Meditsina* 2013; 10. In Russian (Бокарев И.Н.; Беспалова А.В. Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией). *Клиническая Медицина* 2013; 10).
10. Ruo B., Capra A. M., Jensvold N.G. et al. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 429.
11. Wolf P., Abbott R., Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
12. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. National guidelines, 2012. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Checked by 04.04.2016. In Russian (Сулимов В.А., Явлов И.С., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Национальные рекомендации, 2012. Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 04.04.2016.
13. Hohnloser S.H. Benefit-risk assessment of current antiarrhythmic drug therapy of atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2012; 35 (1): 28-32.
14. Kanorskiy S.G. Modern drug therapy of atrial fibrillation: the choice of strategy, antiarrhythmic drugs and treatment regimens. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2012; 20. Russian (Канорский С.Г. Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор стратегии, антиаритмических препаратов и схем лечения. *Русский Медицинский Журнал* 2012; 20).
15. Hagens V.E., Ranchor A.V., Van Sonderen E. et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation: results from the rate control versus electrical cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 241-7.
16. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
17. Chung M.K., Shemanski L., Sherman D.G. et al. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: results of the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) functional status substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1891-9.
18. Camm A.J., Capucci A., Hohnloser S.H. et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 313-21.
19. Chen S., Yin Y., Krucoff M.W. Should rhythm control be preferred in younger atrial fibrillation patients? *J Interv Card Electrophysiol* 2012;35(1):71-80.
20. Caldeira D., David C., Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105: 226-38.
21. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: 104-23.
22. De Vos C.B., Breithardt G., Camm A.J. et al. Progression of atrial fibrillation in the Registry on Cardiac rhythm disorders assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J* 2012; 163: 887-93.
23. Roy D., Talajic M., Nattel S. et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-77.
24. Hagens V., Van Veldhuisen D., Kamp O. et al. Effect of rate and rhythm control on left ventricular function and cardiac dimensions in patients with persistent atrial fibrillation: results from the Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) study. *Heart Rhythm* 2005; 2: 19-24.
25. Opolski G., Torbicki A., Kosior D. et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004; 126: 476-86.
26. Sullivan S.D., Orme M.E., Morais E., Mitchell S.A. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;165(2):229-36.
27. Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longras-Tejero M. et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 719-28.
28. Miller O.N., Tarasov A.V., Pozdnyakov Yu.M., et al. The effectiveness and the impact of antiarrhythmic therapy on diastolic function of left ventricle in patients with atrial fibrillation. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal* 2011; 4 (90): 32-6. In Russian (Миллер О.Н., Тарасов А.В., Поздняков Ю.М., и др. Эффективность и влияние антиаритмической терапии на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Российский Кардиологический Журнал* 2011; 4 (90): 32-6).

29. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2011; 13(7):1058.
30. Sychev O.S., SHabil'yanova L.A., Lizogub S.V., et al. The effectiveness of antiarrhythmic therapy in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation depending on the type of paroxysms. *Ukrainskij Kardiologicheskij Zhurnal* 2013; 2: 14-6. In Russian (Сычев О.С., Шабильянова Л.А., Лизогуб С.В., и др. Эффективность антиаритмической терапии у больных с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий в зависимости от типа пароксизмов. Украинский Кардиологический Журнал 2013; 2: 14-6).
31. Babaev F., Volkov V., Khezheva F. Therapy of patients with arterial hypertension and paroxysmal form of atrial fibrillation. *Vrach* 2013; 3: 23-5. In Russian (Бабаев Ф., Волков В., Хежева Ф. Терапия пациентов с артериальной гипертензией и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Врач 2013; 3: 23-5).
32. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Saunders; 2011.
33. Pozdnyakov Yu.M., Tarasov A.V. Violations of rhythm and conductivity of heart. Part I. Moscow: VINITI; 2005. In Russian (Поздняков Ю.М., Тарасов А.В. Нарушения ритма и проводимости сердца. Ч. I. М.: ВИНТИ; 2005).
34. Schwartz P.J., Priori S.G., Napolitano C. Long QT syndrome. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 3rd ed. Zipes DP, Jalife J eds. Philadelphia: WB Saunders; 2000: 615-40.
35. Lafuente-Lafuente C., Longas-Tejero M.A., Bergmann J.F., Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: CD005049.
36. Kirchhof P., Andresen D., Bosch R. et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, openlabel, blinded end-point assessment trial. *Lancet* 2012; 380: 238-46.
37. Fomina I.G., Tarzimanova A.I., Vetluzhskij A.V., Abramova A.A. Propafenone in restoring sinus rhythm in patients with persistent form of atrial fibrillation. "PROMETEI" is an open, multicenter, pilot study in the Russian Federation (part II). *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika* 2005; 4(5): 65-8. In Russian (Фомина И.Г., Тарзимова А.И., Ветлужский А.В., Абрамова А.А. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» - открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации (часть II). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2005; 4(5): 65-8).
38. Nieuwlaar R., Hohnloser S.H., Connolly S.J. Effects of dronedarone in patients with permanent atrial fibrillation during the ATHENA study [abstract]. *Eur Heart J* 2011; 32: 618.
39. Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J.G.M. et al. Dronedrone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *New Engl J Med* 2007; 357: 987-99.
40. Le Heuzey J.Y., De Ferrari G.M., Radzik D., et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 597-605.
41. Lehner J.P., Connolly S. Sanofi provides Multaq® Phase IIIb PALLAS trial update. Available at: <http://www.europharmaceuticalreview.com/8099/news/industry-news/sanofi-provides-multaq-phase-iiib-pallas-trial-update>. Checked by: 25.02.2016.
42. Piccini J.P., Hasselblad V., Peterson E.D. et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(12): 1089-95.
43. Connolly S., Camm A., Halperin J. et al. Dronedrone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (24): 2268-76.
44. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12: 1360-420.
45. FDA Drug Safety Communication: Multaq (dronedrone) and increased risk of death and serious cardiovascular adverse events, 2011. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264059.htm>. Checked by 11.04.2016.
46. Kober L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J. et al. Increased mortality after dronedrone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678-87.
47. Gillis A.M., Verma A., Talajic M. et al. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: rate and rhythm management. *Can J Cardiol* 2011; 27: 47-59.
48. Le Heuzey J.Y., De Ferrari G.M., Radzik D. et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dronedrone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the dionysos study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 597-605.
49. Burashnikov A., Sicouri S., Di Diego J.M. et al. Synergistic effect of the combination of ranolazine and dronedrone to suppress atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1216-24.
50. Yuricheva Yu.A., Majkov E.B., Sokolov S.F. et al. The efficacy and safety of a new anti-arrhythmic drug class III of diferitele in the relief of persistent forms of atrial fibrillation and atrial flutter. *Kardiologicheskij Vestnik* 2011; 6 (1): 13-8. In Russian (Юричева Ю.А., Майков Е.Б., Соколов С.Ф. и др. Эффективность и безопасность нового антиаритмического препарата III класса диферителя в купировании персистирующей формы фибрилляции и трепетания предсердий. Кардиологический Вестник 2011; 6 (1): 13-8).
51. Savelieva I., Camm J. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current antiarrhythmic drugs, investigational agent and innovative approaches. *Europace* 2008; 10: 647-65.
52. Bogus S.K., Gordeeva S.V., Rudomanova V.V., Ivanchura G. S. Comparative evaluation of antiarrhythmic effect of lidocaine and derivatives of indole (sbt-151, sbt-818) neurogenic atrial fibrillation. *Kubanskiy Nauchnyy Meditsinskiy Vestnik* 2009; 8: 12-6. In Russian (Борус С.К., Гордеева С.В., Рудоманова В.В., Иванчур Г.С. Сравнительная оценка антиаритмического влияния лидокаина и производных индола (sbt-151, sbt-818) при нейрогенной фибрилляции предсердий. Кубанский Научный Медицинский Вестник 2009; 8: 12-6).
53. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V. et al. The endogenous opioid system as a link term and long-term adaptation of organism to extreme influences. Prospects of clinical application of opioid peptides. *Vestnik RAMN* 2012; 6: 73-82. In Russian (Лышманов Ю.Б.; Маслов Л.Н.; Нарыжная Н.В. с соавт. Эндогенная опиатная система как звено срочной и долговременной адаптации организма к экстремальным воздействиям. Перспективы клинического применения опиатных пептидов. Вестник РАМН 2012; 6: 73-82).
54. TRACE Study Group. A clinical trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor Trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
55. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832-9.
56. Lindholm L.H., Ibsen H., Danlof B. et al., for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-10.
57. Zhiron V.I. The place of the antagonists of receptors of angiotensin II in chronic heart failure: results of the CHARM program. *Kardiologija i Angiologija* 2011; 3: 11-4. In Russian (Жиرون И.В. Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в лечении хронической сердечной недостаточности: итоги программы CHARM. Кардиология и Ангиология 2011; 3: 11-4).
58. Kobalava Zh.D. Early, stable control of blood pressure is the guarantor of improved prognosis in arterial hypertension high risk: results from a mega-study VALUE. *Russkij Medicinskij Zhurnal* 2004; 15: 922. In Russian (Кобалава Ж.Д. Ранний, стабильный контроль АД - гарант улучшения прогноза при артериальной гипертензии высокого риска: результаты мега-исследования VALUE. Русский Медицинский Журнал 2004; 15: 922).
59. Kalus J.S., Coleman C.I., White C.M. The impact of suppressing the renin-angiotensin system on atrial fibrillation. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 21-8.
60. Tveit A., Seljeflot I., Grundvold I, et al. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am. j. cardiol.* 2007; 99: 1544-1548.
61. Lip G.Y., Tse H.F., Lane D.A. Atrial fibrillation. *Lancet* 2012; 379: 648-61.
62. Nodari S., Triggiani M., Campia U. et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective randomized study. *Circulation* 2011; 124: 1100-06.
63. Bianconi L., Calt L., Mennuni M. et al. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace* 2011; 13 (2): 174-81.
64. Savelieva I., Kakourou N., Kourliouros A., Camm A. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace* 2011; 13: 610-25.
65. Macchia A., Grancelli H., Varini S., Nul D. et al. Omega-3 Fatty Acids for the Prevention of Recurrent Symptomatic Atrial Fibrillation. Results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation). *Trial J Am Coll Cardiol* 2013; 61(4): 463-8.

Поступила: 11.03.2016
Принята в печать: 07.04.2016

ОЦЕНКА ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ТЕСТОВ НА ТРОПОНИН В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Л.В. Кремнева*, С.Н. Суплютов, С.В. Шалаев

Тюменский государственный медицинский университет
625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Обзор литературы посвящен значению использования высокочувствительных тестов на тропонин (hs-cTn) в диагностике острого коронарного синдрома. Представлена классификация Tn-тестов в зависимости от степени их чувствительности. Приводятся возможные причины появления тропонина в крови у здоровых лиц. Изложен 3-х часовой алгоритм диагностики инфаркта миокарда (ИМ), рекомендованный группой экспертов в 2012 г. Представлены результаты исследований 2011 – 2015 гг., послужившие основанием для разработки одночасового алгоритма диагностики ИМ, рекомендованного к использованию в клинической практике Европейским обществом кардиологов в 2015 г. Приведены результаты исследований, свидетельствующие, что современные hs-cTn тесты (совместно с оценкой ЭКГ) способны диагностировать ИМ уже на ранних стадиях, значительно увеличивают число выявляемых ИМ, особенно за счет ИМ без подъема сегмента ST, а также идентифицируют группу лиц с последующим благоприятным прогнозом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, высокочувствительные тесты на тропонин, диагностика инфаркта миокарда.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):204-209

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-204-209>

Estimation of highly sensitive troponin tests in the diagnosis of acute coronary syndrome

L.V. Kremneva*, S.N. Suplotoy, S.V. Shalayaev

Tyumen State Medical University. Odesskaya ul. 54, Tyumen, 625023 Russia

Review is devoted to the value of the use of highly sensitive troponin (hs-cTn) tests in the diagnosis of acute coronary syndrome. The classification of the Tn-tests depending on their sensitivity is presented. The possible reasons of troponins appearance in blood of healthy people are shown. Authors consider a 3-hour algorithm for myocardial infarction (MI) diagnostic, recommended by the expert group in 2012. Study results of 2011-2015 years are presented as the basis for the development of a one-hour MI diagnostic algorithm, recommended by the European Society of Cardiology in 2015. Authors discuss the results of studies showing that modern HS-cTnt tests (together with ECG assessment) are capable to diagnose MI in the early stages. They significantly increase the number of identified MI, especially MI without ST segment elevation, as well as identify the group of patients with subsequent favorable prognosis.

Keywords: acute coronary syndromes, highly sensitive troponin (hs-cTn) tests, myocardial infarction diagnostics.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):202-207

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-204-209>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): KremnevaLV01@gmail.com

Введение

В структуре общей смертности населения экономически развитых стран смерть от сердечно-сосудистых заболеваний занимает ведущее место. Наиболее высокие показатели смертности характерны для больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [1].

Существующие на сегодня алгоритмы диагностики инфаркта миокарда (ИМ) включают в качестве обязательных компонентов оценку характера болей в грудной клетке, изменений на ЭКГ и уровня кардиоспецифических маркеров некроза в крови – сердечных тропонинов T, I (cTnT, cTnI), либо МВ-фракции креатинкиназы (КК-МВ). При повышении уровня кардиоспецифических маркеров некроза в совокупности с болями в грудной клетке или с изменениями на ЭКГ, характерных для ишемии, диагностируют ИМ, в то же время отсутствие повышения указанных маркеров позволяет исключить ИМ [1].

Сведения об авторах:

Кремнева Людмила Викторовна – д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ТюмГМУ

Суплютов Сергей Николаевич – профессор, д.м.н., заведующий той же кафедрой

Шалаев Сергей Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ТюмГМУ

Среди используемых в настоящее время кардиоспецифических маркеров некроза первостепенное значение принадлежит тропонинам (Tn). Внедрение в клиническую практику Tn-тестов существенно улучшило диагностику ИМ [1, 2]. Однако у этих тестов имелись определенные ограничения: позднее повышение Tn в крови (через 8-12 ч от начала заболевания) и недостаточно высокая чувствительность, что позволяло выявить лишь большие зоны некроза сердечной мышцы.

Тесты на тропонин средней и высокой чувствительности

Существенный прогресс в диагностике ИМ был достигнут после разработки новых Tn-тестов средней и высокой чувствительности.

В зависимости от степени чувствительности лабораторных методов определения Tn-тесты делят на 4 группы [3]:

- низкочувствительные (ls-cTn) (способны диагностировать лишь достаточно большие зоны некроза),
- умеренно чувствительные (ms-cTn);
- высокочувствительные (hs-cTn);
- ультрачувствительные (us-cTn).

hs-cTn тесты способны выявлять очень низкие концентрации Tn в крови – 2-5 нг/л, us-cTn – до 0,01 нг/л. При использовании этих тестов на практике обнаружено, что Tn выявляются в крови не только у больных ИМ, но также у части практически здоровых лиц [4]. Указанная

ситуация способствовала появлению нового понятия – нормальный уровень Тп.

За нормальную концентрацию Тп принимают уровень, соответствующий 99-ой процентили. 99-я процентиль или верхний предел нормы – это уровень, при котором 99 из 100 лиц популяции будут иметь истинно отрицательный результат, и только один из 100 – ложно положительный результат. Ms-сТп тесты определяют содержание Тп крови, находящегося выше 99-й процентили, а hs-сТп тесты – ниже уровня 99-й процентили [5]. Уровень, соответствующий 99-й процентили, для диагностических тестов разных производителей колеблется от 8 до 20 нг/л [6,7]. Нижний предел определения (НПО) для us-сТп тестов различных производителей составляет 0,01–0,2 нг/л [3]. Тп-тесты первого поколения выявляют Тп менее чем у 50%, тесты 2 уровня – у 50-75%, 3 уровня – у 50-95% и 4 уровня – более чем у 95% лиц здоровой популяции [8].

Источники тропонина в крови

Длительное время считали, что выявление Тп в крови является признаком некроза кардиомиоцитов. Однако применение в лабораторной медицине высокочувствительных методов выявления Тп показало их наличие у практически здоровых людей. В настоящее время выделяют несколько механизмов появления Тп в крови у здоровых лиц [9]. Среди них:

- изменение интенсивности метаболических процессов в кардиомиоцитах в процессе их обновления;
- высвобождение через неповрежденные клеточные мембраны мелких фрагментов, образующихся при протеолитической деградации Тп;
- повышение проницаемости сарколеммы кардиомиоцитов при транзиторной ишемии или напряжении миокарда;
- апоптоз кардиомиоцитов (связан с активацией каспаз, вызывающих деградацию структурных белков миоцитов), микронекроз миоцитов в связи с ишемическим и воспалительным процессами;
- образование мембранных везикул и их попадание в кровоток.

В кровотоке Тп находятся в виде отдельных молекул сТпТ, сТпI, ТпС, которые могут образовывать комплексы (сТпI-ТпС и сТпI-ТпС-сТпТ). При ИМ могут быть выявлены продукты протеолитической деградации Тп, а также фосфорилированные и окисленные формы отдельных Тп и их комплексов. Содержание отдельных Тп, их комплексов и модифицированных форм у разных пациентов индивидуально и изменчиво [10]. Современные диагностические наборы для определения hs-сТп содержат до 10 и более различных моноклональных антител к отдельным участкам (эпитопам) Тп, их комплексов и продуктов модификации. Поэтому тесты различных производителей имеют разные

значения 99-й процентили, НПО и диагностических уровней. В этой связи сравнение абсолютных уровней Тп, определенных с использованием тестов разных производителей, невозможно [11]. Абсолютные уровни hs-сТп можно сравнивать только тогда, когда они получены при использовании диагностических наборов одного и того же производителя. Однако при сравнении изменения Тп в динамике (в виде изменения в %) допускается применение тест-систем различных производителей.

Разработка диагностических критериев инфаркта миокарда

Использование новых высокочувствительных кардиоспецифических маркеров некроза привело к разработке новых международных диагностических критериев ИМ, сформулированных Европейским обществом кардиологов в 2012 г. [12]. В Рекомендациях указано, что предпочтительными кардиоспецифическими маркерами некроза являются сТп. Преимущества Тп по сравнению с КК-МВ связано с увеличением числа выявляемых ИМ при использовании первых. Применение низко чувствительных Тп-тестов в сравнении с КК-МВ повысило число диагностированных ИМ на 25% [13]. Использование hs-сТп тестов в сравнении с Тп-тестами 1 уровня позволяет выявить среди больных с ОКС еще большее число ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ (ИМБПST) за счет уменьшения числа больных с нестабильной стенокардией.

Так, в исследовании N.L.Mills et al. (2011) [14], включавшем 1054 больных с ОКС, показано, что снижение диагностического уровня сТпI в 4 раза (с 0,20 нг/л до 0,05 нг/л) повысило число выявленных ИМ на 29%, привело к уменьшению повторных ИМ в 2,6 раза и смертности – в 1,9 раза на протяжении последующего года.

Аналогичные данные получены в исследовании N.L.Mills et al. (2012) [15], в котором в течение года наблюдали 2092 пациента, госпитализированных с признаками ОКС. За диагностический уровень принято значение сТпI 0,05 нг/л. 99-й процентиль для hs-сТпI составлял 0,012 нг/л. Выявлено, что снижение диагностического уровня hs-сТпI с 0,05 до 0,012 нг/л увеличивает число выявляемых ИМ на 47%, кроме того, позволяет выделить лиц с высоким риском последующих неблагоприятных исходов.

Таким образом, внедрение hs-сТп тестов в клиническую практику имело очень важное значение для кардиологии в связи с тем, что позволяло выявлять большее число ИМБПST, диагностировать заболевание в более ранние сроки, проводить своевременные и адекватные лечебные мероприятия, что в итоге привело к существенному снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности больных.

Однако небольшое повышение hs-cTn более 99-й процентиля может быть выявлено не только при ИМ, но также при некоторых других состояниях: стабильной стенокардии, сахарном диабете, хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП) и др. [16-19]. Считают, что причиной этого являются структурные микроповреждения миокарда [20]. Отличить повышение hs-cTn, обусловленное ишемией, от неишемического (хронического) можно лишь при серийном измерении уровня hs-cTn. В первом случае для повышения hs-cTn характерно нарастание или снижение уровня маркера в динамике, такое изменение hs-cTn наблюдают в течение нескольких часов после поступления пациента в клинику с признаками ОКС. При неишемическом увеличении маркера регистрируется хронически повышенный уровень hs-cTn. Обращается внимание на тот факт, что измерение hs-cTn в динамике следует проводить и в том случае, если при поступлении в клинику пациента с признаками ОКС исходный уровень hs-cTn был ниже диагностического уровня для ИМ и даже при нормальном значении исходного hs-cTn.

Действующее на сегодня третье универсальное определение ИМ не устанавливает количественных критериев динамики hs-cTn [12]. Однако общеизвестны рекомендации группы экспертов [21], в которых предусматривается количественная оценка прироста hs-cTn через 3 ч с момента госпитализации в сравнении с исходным уровнем.

Указанный алгоритм диагностики ИМ делит всех пациентов, поступивших в клинику по поводу болей в грудной клетке, на 2 группы в зависимости от исходного уровня hs-cTn.

1 группа – больные с исходным уровнем hs-cTn $\leq$ 99-й процентиля. Если через 3 ч у этих больных уровень hs-cTn $>$ 99-й процентиля, а прирост составляет $>$ 50% от уровня 99-й процентиля и имеются изменения ЭКГ, свидетельствующие об ишемии миокарда, то диагностируется ИМ.

2 группа – пациенты с исходным hs-cTn $>$ 99-й процентиля. Если при повторном измерении уровень hs-cTn $>$ 99-й процентиля, прирост составляет $>$ 20% от исходного уровня и имеются изменения на ЭКГ, свидетельствующие об ишемии миокарда, диагностируют ИМ.

В случае неясной картины рекомендуют повторно измерить уровень hs-cTn через 6 ч. Если у пациента с исходным уровнем hs-cTn $<$ 99-й процентиля при повторном измерении через 6 ч hs-cTn $>$ 99-й процентиля, а прирост составляет $>$ 50% от уровня 99-й процентиля и имеются признаки, свидетельствующие об ишемии миокарда на ЭКГ, диагностируют ИМ. Если же у больного с исходным hs-cTn $>$ 99-й процентиля через 6 ч hs-cTn также $>$ 99-й процентиля, прирост составляет

$>$ 50% от уровня 99-й процентиля и имеются изменения на ЭКГ, свидетельствующие об ишемии миокарда, также диагностируют ИМ.

Разработка коротких протоколов диагностики инфаркта миокарда

Дальнейший поиск возможностей использования hs-cTn тестов в клинической практике привел к новым исследованиям в двух направлениях: возможности однократного определения hs-cTn (при его уровне менее НПО) совместно с оценкой ЭКГ для исключения ИМ и возможности разработки более коротких протоколов (двухчасового и одночасового) для диагностики ИМ.

С целью подтверждения или опровержения первой гипотезы было выполнено несколько исследований.

Наиболее ранним из них явилась работа R. Bodi et al. (2011) [22]. Авторы наблюдали 703 пациента, госпитализированных в клинику по поводу ОКС. При поступлении всем больным определяли уровень hs-cTnT, записывали ЭКГ. 99-й процентиль для hs-cTnT составлял 14 нг/л, НПО – 5 нг/л. Диагноз ИМ подтвержден у 18,5% пациентов. Ни у одного из этих лиц не зарегистрировано уровня hs-cTnT менее НПО. Отрицательное предиктивное значение теста составило 100%. Группу больных с уровнем hs-cTnT менее НПО и отсутствием изменений на ЭКГ, свидетельствующих об ишемии миокарда, составили 27,7% лиц, среди них только у двух зарегистрированы случаи ИМ или смерти (1 перипроцедурный ИМ и 1 случай некардиальной смерти) на протяжении последующих 6 мес. Авторы считают, что уровень hs-cTnT менее НПО и отсутствие изменений на ЭКГ, свидетельствующих об ишемии миокарда, у больных, поступающих в клинику по поводу болей в грудной клетке, с высокой вероятностью исключают ИМ и позволяют выделить группу пациентов с низким риском последующих неблагоприятных исходов.

В другом исследовании А.М. Kelly et al. (2014) [23] наблюдали 1076 больных, госпитализированных в связи с болями в грудной клетке. При поступлении всем пациентам записывали ЭКГ и определяли уровень hs-cTnI. Использовали hs-cTnI тест Ultra Siemens. ИМ был диагностирован у 14,5% больных. Авторы приходят к выводу о том, что при исключении пациентов, госпитализированных в первые 2 ч от начала симптомов заболевания, исходный уровень hs-cTnI менее НПО и отсутствие изменений на ЭКГ, свидетельствующих об ишемии миокарда, позволяют исключить ИМ. Специфичность hs-cTnI теста составила 100%, отрицательное предиктивное значение – 95%.

Аналогичные данные получены в работе E.W. Carlton et al. (2015) [24]. Авторы наблюдали на протяжении 30 дней 960 пациентов, поступивших в клинику в связи с болями в грудной клетке. Всем больным записывали ЭКГ и определяли уровень hs-cTnT. Для hs-cTnT 99-й про-

центиль составлял 14 нг/л, НПО – 5 нг/л. Уровень hs-cTnT менее 5 нг/л и отсутствие изменений на ЭКГ, свидетельствующих об ишемии миокарда, с высокой чувствительностью (100%) и отрицательным предиктивным значением (99,5%) позволяли исключить диагноз ИМ. Около 40% от числа госпитализированных больных имели уровень hs-cTnT менее НПО, низкий риск неблагоприятных исходов по шкале Goldman risk score, и потому могли быть безопасно выписаны.

Наиболее крупным из исследований по данной проблеме является работа N. Bandstein et al. (2014) [25]. Авторы наблюдали на протяжении 30 дней 14636 пациентов, поступивших в клинику с подозрением на ОКС. Всем пациентам при госпитализации записывали ЭКГ и определяли hs-cTnT. Как и в предыдущем исследовании, 99-й процентиль для hs-cTnT составлял 14 нг/л, НПО – 5 нг/л. На протяжении последующих 30 дней регистрировали случаи ИМ и смерти. Только 18% обследованных пациентов имели уровень hs-cTnT более 99-й процентиля. У 21% лиц уровень hs-cTnT был более НПО (5 нг/л), но менее 99-й процентиля (14 нг/л). Наибольшую долю (61%) составляли пациенты с уровнем hs-cTnT менее НПО. Среди пациентов с уровнем hs-cTnT менее НПО на протяжении последующих 30 дней наблюдения только у 0,4% лиц развился ИМ, и только у 0,17% человек не было изменений на ЭКГ, говорящих об ишемии миокарда. Результаты этого крупного исследования свидетельствовали, что госпитализированные с подозрением на ОКС пациенты с исходным уровнем hs-cTnT менее 5 нг/л и отсутствием признаков ишемии миокарда на ЭКГ имеют минимальный риск развития ИМ или смерти на протяжении последующих 30 дней наблюдения, и могут быть безопасно выписаны для амбулаторного лечения и наблюдения.

Следующие 3 крупные исследования, посвященные данной проблеме, были более продолжительными – от 60 дней до года, их результаты опубликованы в конце 2015 г.

Thelin J. et al. (2014) [26] наблюдали на протяжении 60 дней 476 пациентов, госпитализированных с симптомами ОКС, регистрировали случаи чрескожных коронарных вмешательств и общую смертность. Как и предыдущие авторы, J. Thelin et al. (2014) [26] считают, что однократное измерение hs-cTnT (в случае уровня hs-cTnT менее НПО) совместно с оценкой ЭКГ существенно сокращают время, необходимое для исключения или подтверждения ИМБПСТ, и позволяют выделить группу лиц с низким риском неблагоприятных исходов на протяжении последующих двух мес.

Другая группа исследователей [27] выявила, что 34,6% от числа госпитализированных больных с подозрением на ОКС имели уровень hs-cTnT менее НПО в сочетании с отсутствием изменений на ЭКГ, характерных для ишемии. На протяжении последующих 90

дней наблюдения ни у одного из них не зарегистрировано случаев ИМ или смерти.

Наиболее продолжительным было исследование A.S. Shah et al. (2015) [28]. Авторы наблюдали на протяжении года 3799 пациентов, госпитализированных с подозрением на ОКС. Дизайн исследования был аналогичным. Использовали hs-cTnI тест. Доля лиц с уровнем hs-cTnI менее НПО (менее 5 нг/л) в сочетании с отсутствием изменений на ЭКГ, свидетельствующих об ишемии миокарда, составила 61%. К окончанию года наблюдения кумулятивная частота случаев ИМ и сердечной смерти составила в группе пациентов с hs-cTnI менее 5 нг/л – 0,6% против 3,3% в группе лиц с hs-cTnI более 5 нг/л.

Таким образом, результаты представленных исследований свидетельствуют, что уровень hs-cTn менее НПО в сочетании с отсутствием изменений на ЭКГ, свидетельствующих об ишемии миокарда, уже при поступлении пациентов в клинику по поводу острых болей в грудной клетке позволяют исключить диагноз ИМБПСТ, а также идентифицировать группу лиц с низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Доля таких пациентов составляет 28-60% (по данным разных авторов) от числа всех госпитализированных с подозрением на ОКС. Внедрение указанного подхода к диагностике ОКС имеет большое значение для практического здравоохранения, т.к. способствует существенному снижению экономических затрат, связанных с диагностикой заболевания и лечением таких пациентов.

Другое направление исследований hs-cTn связано с разработкой более коротких (двух-, полутора- и однокласового) алгоритмов диагностики ИМ.

Возможности использования hs-cTn тестов для разработки двухчасового алгоритма диагностики ИМ посвящено исследование T. Reichlin et al. (2015) [29]. Обследовано 114 больных, госпитализированных в клинику с признаками ОКС. При поступлении всем пациентам записывали ЭКГ, измеряли hs-cTnT, 99-й процентиль для которого составлял 14 нг/л. Всех пациентов поделили на 3 группы. 1 группа – пациенты, у которых на основании исходного уровня hs-cTnT и его прироста за 2 ч можно подтвердить диагноз ИМ. 2 группа – больные, у которых на основании исходного уровня hs-cTnT и его прироста за 2 ч можно исключить диагноз ИМ, 3 группа – лица, находящиеся в так называемой «серой зоне», когда на основании исходного уровня hs-cTnT и его прироста за 2 ч нельзя исключить или подтвердить диагноз ИМ; необходимо повторное измерение hs-cTn в динамике. К 1 группе отнесены больные, у которых в первые 2 ч от начала симптомов заболевания hs-cTnT был ≥ 53 нг/л или его абсолютный прирост за 2 ч – ≥ 10 нг/л; таких пациентов было 16%. Во вторую группу вошли лица, у которых максимальный уровень hs-cTnT в первые 2 ч составил < 14 нг/л и абсолютный прирост –

<4 нг/л. Таких пациентов было 60%. Третью группу составили больные с промежуточными значениями hs-cTnT (более 14, но менее 53 нг/л); на их долю приходилось 24% от числа госпитализированных. Чувствительность hs-cTnT теста в двухчасовом алгоритме, предложенном для подтверждения или исключения ИМ, составила 99,5%, отрицательное предиктивное значение – 99,9%.

Возможность использования hs-cTn тестов в полтора-часовом алгоритме диагностики ИМ представлена в работе D.H. Schreiber et al. (2012) [30]. В это исследование включено 465 пациентов, госпитализированных по поводу болей в грудной клетке. Использовали hs-cTnI тест, для которого 99-й перцентиль составил 8 нг/л. Выявлено, что использование такого диагностического уровня hs-cTnI, как >8 нг/л исходно или прирост за 90 мин $\geq 30\%$ позволяет выявить в 3 раза больше ИМ, чем при диагностическом уровне hs-cTnT <8 нг/л исходно и приросте за 90 мин <30% (6,9% против 2,2%, соответственно).

Одночасовой алгоритм подтверждения или исключения ИМ с использованием hs-cTn тестов представлен в работах T. Reichlin et al. (2015) и S. Druey et al. (2015) [31,32].

В крупное исследование T. Reichlin et al. (2015) [31] включено 1320 пациентов, госпитализированных с признаками ОКС. Для диагностики ИМ использовали hs-cTnT тест, для которого 99-й перцентиль составлял 14 нг/л. ИМ был подтвержден у 16,4% больных, у которых уровень hs-cTnT при поступлении был ≥ 52 нг/л или абсолютный прирост за 1 ч – ≥ 5 нг/л. Показатель 30-дневной смертности в этой группе больных составил 1,9%. ИМ исключен у 59,5% пациентов, у них уровень hs-cTnT при поступлении был <14 нг/л и прирост за 1 ч – <3 нг/л. Отрицательное предиктивное значение hs-cTnT составило 99,9%. В этой группе лиц не зарегистрировано ни одного случая смерти. Зону обсервации («серая зона» с промежуточными исходными значениями hs-cTnT более 14, но менее 52 нг/л) составили 24,1% больных, у которых в течение 1 ч нельзя было подтвердить или исключить ИМ, среди них уровень 30-дневной смертности был 1,6%.

Аналогичным был протокол исследования S. Druey et al. (2015) [32]. В это исследование включено 549 больных с признаками ОКС. Регистрировали ЭКГ и определяли уровень hs-cTnI при поступлении больных в клинику, и повторно через 1 ч. ИМ подтвержден у 12% больных, у которых исходно hs-cTnI был ≥ 166 нг/л или прирост за 1 ч ≥ 30 нг/л. Отрицательное предиктивное значение hs-cTnI теста составило 98,6%. ИМ исключен у 65% больных, у которых hs-cTnI исходно был <10 нг/л и прирост за 1 ч <4 нг/л. Положительное предиктивное значение hs-cTnI теста составило 76,3%. В зоне обсервации оказались 23% пациентов.

Следовательно, одночасовой алгоритм подтверждения или исключения ИМ позволяет определить диагноз у 2/3 больных, у оставшейся 1/3 требуется дальнейшее наблюдение и повторное определение hs-cTn. Для алгоритма характерно высокое предиктивное значение.

Исследования T. Reichlin et al. (2015) и S. Druey et al. (2015) [31,32] послужили основанием для разработки Европейским обществом кардиологов новых рекомендаций по диагностике ОКС без подъема сегмента ST, которые были опубликованы в 2015 г. [33]. В указанных рекомендациях представлен одночасовой алгоритм подтверждения или исключения ИМБПСТ. Указано, что первое определение hs-cTn должно проводиться при поступлении больного в клинику, второе – через 1 ч. Уровень hs-cTn при поступлении и его динамика на протяжении последующего часа совместно с оценкой клинической симптоматики и изменений на ЭКГ являются основанием для установления или исключения диагноза ИМ. Представлена динамика конкретных количественных значений hs-cTn, позволяющая подтвердить или исключить ИМ. Такая динамика на сегодня разработана и официально рекомендована для использования в практическом здравоохранении только для трех hs-cTn тест-систем: hs-cTnT (Elecsys), hs-cTnI (Architect), hs-cTnI (Dimension Vista).

Так, содержание hs-cTnT (Elecsys) в крови при поступлении больного в клинику <5 нг/л и отсутствие изменений на ЭКГ ишемического характера позволяют исключить диагноз ИМ, также как и исходный уровень hs-cTnT <12 нг/л и его абсолютный прирост на протяжении последующего часа <3 нг/л. В тоже время исходный уровень hs-cTnT ≥ 52 нг/л или его абсолютный прирост на протяжении часа ≥ 5 нг/л в совокупности с болями в грудной клетке или изменениями на ЭКГ ишемического характера свидетельствуют о наличии ИМ. Пациенты, имеющие исходный hs-cTnT >12 нг/л, но <52 нг/л, попадают в «серую зону». У этих пациентов динамика hs-cTnT на протяжении первого часа не позволяет достоверно подтвердить или исключить ИМ, для уточнения диагноза необходимо дальнейшее наблюдение больных и повторное измерение hs-cTnT.

Количественные значения динамики hs-cTn, позволяющие подтвердить или исключить ИМ в течение 1 ч, представлены также для hs-cTnI (Architect). Содержание hs-cTnI в крови <2 нг/л и отсутствие изменений на ЭКГ ишемического характера у больных при поступлении в клинику в связи с ОКС позволяют исключить ИМ, также как и исходный уровень hs-cTnI <5 нг/л и его прирост на протяжении первого часа <2 нг/л. Исходное содержание hs-cTnI в крови ≥ 52 нг/л или его прирост за первый час ≥ 6 нг/л свидетельствуют об ИМ.

Аналогичные данные приведены для hs-cTnI (Dimension Vista). Значения исходного hs-cTnI, позволяющие в комплексе с отсутствием изменений на ЭКГ ише-

мического характера, исключить диагноз ИМ, составляют $<0,5$ нг/мл, также как и исходный hs-cTnI <5 нг/л и прирост в течение часа <2 нг/л. Исходные значения hs-cTnI ≥ 107 нг/мл или абсолютный прирост за 1 ч ≥ 19 нг/л свидетельствуют о наличии ИМ. Промежуточные исходные значения hs-cTnI (>5 нг/л, но <107 нг/л) указывают на необходимость дальнейшего наблюдения больного и повторного измерения hs-cTnI.

Итак, в Европейских рекомендациях 2015 г. представлены конкретные значения hs-cTn и их абсолютного прироста, позволяющие врачам практического здравоохранения в течение первого часа после поступления пациентов в клинику с подозрением на ОКС подтвердить или исключить ИМ у преобладающего числа лиц. Каждая клиника должна выбрать определенную hs-cTn тест-систему. Для сопоставимости результатов hs-cTn тестов клиника должна использовать hs-cTn тест-системы одного производителя.

При анализе данных шведского регистра коронарных синдромов [34] выявлено, что внедрение в клиническую практику hs-cTn тестов увеличило число проводимых чрескожных коронарных вмешательств и операций коронарного шунтирования ($p < 0,001$), частоту применения нефракционированного, низкомо-

лекулярного гепаринов и фондапаринукса ($p < 0,001$), антитромбоцитарных средств ($p < 0,002$), ингибиторов ангиотензина II и сартанов ($p < 0,005$).

Закключение

Таким образом, результаты проведенных за рубежом исследований свидетельствуют, что hs-cTn тесты (совместно с оценкой ЭКГ) способны диагностировать ИМ уже на ранних стадиях; кроме того, значительно увеличивают число выявляемых ИМ, особенно ИМБПСТ, за счет уменьшения числа лиц с прогрессирующей стенокардией; а также идентифицируют группу лиц с последующим благоприятным прогнозом. Наиболее значимый результат внедрения hs-cTn тестов в клиническую практику – почти двукратное снижение смертности больных ИМБПСТ [14].

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

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

References / Литература

1. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined - A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2000;21:1502-13.
2. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28:2525.
3. IFCC. Analytical characteristics of commercial and research cardiac troponin I and T assays declared by the manufacturer. Available at: http://www.ifcc.org/media/218177/IFCC%20Troponin%20Tables%20ng_L%20Update_December%202012.pdf. Checked by 23.03.2016.
4. Giannitsis E., Kurz K., Hallermayer K. et al. Analytical validation of high-sensitivity cardiac troponin T assay. Clin Chem 2010;56:254-61.
5. Apple F.S., Collinson P.O., IFCC Task Force on Clinical Application of Cardiac Biomarkers. Analytical Characteristics of high sensitivity cardiac troponin assays. Clin Chem 2011;58:54-61.
6. Lippi G., Montagnana M., Aloe R., Cervellini G. High sensitive troponin immunoassays: navigating between the Scylla and charybdis. Adv Clin Chem 2012;58:1-29.
7. de Lemos J.A., Increasingly sensitive Assay for Cardiac Troponins. JAMA 2013;309(21):2262-9.
8. Apple F.S. A new season for cardiac troponin assay: its time to keep a scorecard. Clin Chem 2011;55:1303-6.
9. Jaffe A.S., Wu A.H.B. Troponin Release-Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? Clinical Chemistry 2012;58:1148-50.
10. Labugger R., Organ L., Collier C. et al. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. Circulation 2000;102(11):1221-6.
11. Apple F.S., Standardization of Cardiac Troponin I Assays Will Not Occur in Lifetime. Clin Chem 2012;58:169-71.
12. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation 2012;126(16):2020-35.
13. Costa F.M., Ferreira J., Aguiar C. et al. Impact of ESC/ACC/AHA/WHF universal definition of myocardial infarction on mortality at 10 years. Eur Heart J 2012;33(20):2544-50.
14. Mills N.L., Churchhouse A.M., Lee K.K. et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. JAMA 2011;305(12):1210-6.
15. Mills N.L., Lee K.K., McAllister D.A. et al. Implications of lowering threshold of plasma troponin concentration in diagnosis of myocardial infarction: cohort study. BMJ 2012;344:1533-44.
16. Korosoglou G., Lehrke S., Mueller D. et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: Insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. Heart 2011;97:823-31.
17. Rubin J., Matsushita K., Ballantyne C.M. et al. Chronic hyperglycemia and subclinical myocardial injury. J Am Coll Cardiol 2012;59(5):484-9.
18. Pascual-Figal D.A., Casas T., Ordóñez-Liñes J. et al. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. Am Heart J 2012;163(6):1002-10.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Suppl 2013;3:1-150.
20. Masson S., Latini R., Mureddu G.F. et al. High-sensitivity cardiac troponin T for detection on subtle abnormalities of cardiac phenotype in a general population of elderly individuals. J Intern Med 2013;273(3):306-17.
21. Thygesen K., Mair I., Giannitsis E. et al. How to Use High-Sensitivity Cardiac Troponins in Acute Cardiac Care. Eur Heart J 2012;33(18):2252-7.
22. Body R., Carley S., McDowell G. et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. J Am Coll Cardiol 2011;58(13):1332-9.
23. Kelly A.M., Klim Sh. Does undetectable troponin J at presentation using a contemporary sensitive assay rule out myocardial infarction? A cohort study. Emerg Med J 2014;32:760-3.
24. Carlton E.W., Cullen L., Than M. et al. A novel diagnostic protocol to identify patients suitable for discharge after a single high-sensitivity troponin. Heart 2015;101(13):1041-6.
25. Bandstein N., Ljung R., Johansson M., Holzmänn M.J. et al. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. JACC 2014;63:2569-78.
26. Thelin J., Melander O., Ohlin B. Early rule-out of acute coronary syndrome using undetectable levels of high sensitivity troponin T. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2014;4(5):403-9.
27. Vafaei M., Slagman A., Mockel M. et al. Prognostic value of undetectable hs troponin T in suspected acute coronary syndrome. Am J Med 2016;129(3):274-82.
28. Shah A.S., Anand A., Sandoval Y. et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. Lancet 2015;386:2481-8.
29. Reichlin T., Cullen L., Parsonage W.A. et al. Two-hour-algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. Am J Med 2015;128(4):369-79.
30. Schreiber D.H., Agbo C., Wu A.H.B. et al. Short-term (90 min) diagnostic performance for acute non-ST segment elevation myocardial infarction and 30-day prognostic evaluation of a novel third-generation high sensitivity troponin I assay. Clin Biochem 2012;45(16-17):1295-301.
31. Reichlin T., Twerenbold R., Wildi K. et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. CMA J 2015;187:243-52.
32. Druet S., Wildi K., Twerenbold R. et al. Early rule-out and rule-in of myocardial infarction using sensitive cardiac troponin I. Int J Cardiol 2015;195:163-70.
33. Jobs A., Thiele ESC guidelines 2015: Non-ST elevation acute coronary syndrome. Herz 2015;40(8):1027-33.
34. Eggers K.M. Consequences of the implementation of a high-sensitivity cardiac troponin assay at Swedish coronary care units. Presented at: European Society of Cardiology Congress; September 1, 2015; London, England.

Поступила: 13.03.2016
Принята в печать: 25.03.2016

ФАРМАКОТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: ФОКУС НА ВОСЬМИДЕСЯТИЛЕТНИХ

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, 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

В статье обсуждается фармакотерапия артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста, приводятся российские и международные рекомендации по целевому уровню артериального давления и препаратам выбора у данной категории пациентов. Обсуждаются вопросы эффективности и безопасности фармакотерапии у лиц в возрасте 80 лет и старше.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилые, восьмидесятилетние, фармакотерапия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):210-219

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-210-219>

Pharmacotherapy of arterial hypertension in elderly patients: focus on octogenarians

E.A. Ushkalova^{1*}, O.N. Tkacheva², N.K. Runikhina², N.A. Chukhareva³, A.Yu. Bevz²

¹ Russian University of Peoples' Friendship. Mikluho-Maclaya ul. 6, Moscow, 6117198 Russia

² Russian Gerontological Research and Clinical Center. Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

³ Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov. Oparina ul. 4, Moscow, 117997 Russia

Pharmacotherapy of arterial hypertension in the elderly is discussed. Russian and international guidelines are presented with a focus on target levels of blood pressure and drugs of choice in these patients. Issues of efficacy and safety of antihypertensive therapy in patients aged 80 years and older are considered.

Keywords: arterial hypertension, the elderly, octogenarians, pharmacotherapy.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):210-219

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-208-217>

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

Артериальная гипертензия (АГ) ежегодно является причиной более 7 млн. преждевременных смертей и занимает 4,5% в глобальной структуре бремени заболевания (преждевременная смерть+инвалидизация) [1]. Распространенность АГ повышается с возрастом – по данным исследования National Health and Nutrition Examination Survey она составляет у мужчин в возрасте 45-54 лет 36,8%, у женщин – 32,7%, старше 75 лет – 76,4 и 79,9%, соответственно [2]. В связи с постарением населения и ростом распространенности АГ прогнозируется, что к 2030 г. осложнения заболевания станут причиной четверти всех смертей в мире [3]. При этом фармакотерапия больных старшего возраста основывается преимущественно на консенсусных, а не до-

казательных данных, так как эти пациенты обычно не включаются в рандомизированные клинические исследования (РКИ).

Особенности артериальной гипертензии и ее фармакотерапии у пожилых пациентов

Лечение больных пожилого возраста осложняется целым рядом взаимосвязанных проблем, представленных на рис. 1.

К числу основных особенностей АГ у лиц пожилого возраста относится превалирование изолированной систолической артериальной гипертонии (ИСАГ), ассоциирующейся с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Ее доля среди лиц в возрасте >60 лет составляет 65%, а >70 лет – 90% [5]. По данным мета-анализа, повышение систолического артериального давления (САД) на каждые 20 мм рт.ст. ассоциируется с удвоением смертности от ишемической болезни сердца и инсульта, причем абсолютный риск кардиоваскулярной смертности при равном повышении САД у пожилых пациентов достоверно превышает таковой у лиц моложе 50 лет [6]. С другой стороны,

Сведения об авторах:

Ушкалова Елена Андреевна – д.м.н., проф. кафедры общей и клинической фармакологии РУДН

Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, директор РГНКЦ

Рунихина Надежда Константиновна – д.м.н., зам. директора того же центра

Чухарева Наталья Александровна – м.н.с. терапевтического

отделения НИИ акушерства и гинекологии им. В.И. Кулакова

Бевз Алина Юрьевна – с.н.с. РГНКЦ

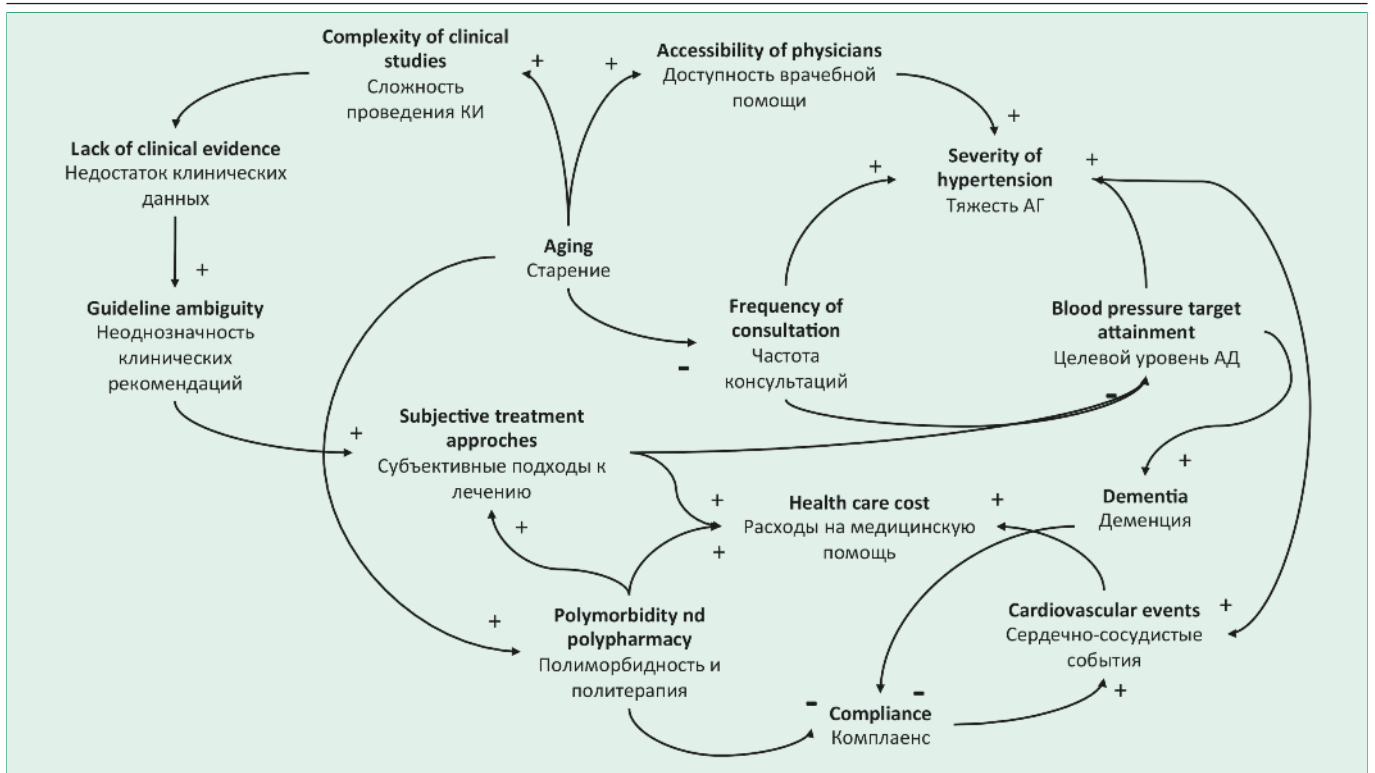


Figure 1. Model existing antihypertensive therapy problems in the elderly and very elderly patients [Adapted from 4]

Рисунок 1. Модель существующих проблем антигипертензивной терапии у пожилых и очень пожилых пациентов [адаптировано по 4]

существуют данные о наличии J-образной связи между уровнем снижения АД у пожилых, особенно с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, и смертностью, т. е. наличие критического уровня АД, после которого его снижение становится опасным вследствие нарушения перфузии органов [7]. Поскольку доказательные данные в этой области ограничены, оптимальный уровень снижения АД у пожилых остается неизвестным, что находит отражение в неоднозначности международных рекомендаций (табл. 1).

Задача лечения АГ осложняется и тем, что пожилые являются гетерогенной группой с точки зрения физиологии, заболеваемости, а, следовательно, и фармакотерапии, в связи с чем их целесообразно подразделять на 3 группы:

- «молодые» пожилые (young old) – 65-74 года;
- «старые» пожилые (old old) – 75-85 лет
- «очень старые» или «самые старые» пожилые (very old или oldest old) – >85 лет [5].

При лечении АГ у пожилых пациентов также необходимо учитывать возрастные нарушения фармакокинетики (прежде всего, метаболизма и экскреции) и в некоторых случаях – фармакодинамики [например, β-адреноблокаторов (ББ)], наличие хронических сопутствующих заболеваний и прием множественных лекарственных средств (ЛС) для их лечения (высокий риск лекарственных взаимодействий), ослабленность, повышенную вариабельность АД, высокий риск развития

ортостатической гипотензии (ОГ) и связанных с ней падений и переломов, низкую приверженность лечению, в том числе обусловленную когнитивными расстройствами и соматической коморбидностью [8]. При этом данные клинических исследований у пожилых ограничены, а имеющиеся данные преимущественно получены в группе «молодых» пожилых (65-74 года).

Рекомендации по фармакотерапии АГ у пожилых пациентов

Рекомендации по фармакотерапии АГ у лиц <80 лет были включены во все национальные и международные руководства по лечению АГ (табл. 1) после публикации в 2008 г. мета-анализа 31 исследования (190606 участников), в котором было показано, что снижение АД оказывает сходный протективный эффект в отношении больших сердечно-сосудистых событий у пациентов <65 лет (средний возраст 57 лет) и >65 лет (средний возраст 72 года) [9]. Благоприятный эффект антигипертензивной терапии у пациентов <80 лет был продемонстрирован и в других мета-анализах [10-12].

Эффективность антигипертензивной терапии у пациентов старше 80 лет

Сведения об эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов старше 80 лет крайне ограничены. Мета-анализ, включавший данные 1670 пациен-

Table 1. Comparison of recommendations for the treatment of hypertension in the elderly [Adapted from 4,13]

Таблица 1. Сравнение рекомендаций по лечению АГ у пожилых [адаптировано по 4,13]

Параметр	ACCF/ANA 2011 [5]	ESH/ESC 2013 [14]	CHER 2013 [15]	NICE 2011 [16]	ASH/ISH 2013 [17]	JNC8 2014 [18]	ВНОК 2010 [13]
Рекомендуемые ЛС	ТД Хлорталидон Бендрофлуазид	Диуретики ББ БKK иАПФ БРА	ИСАГ: ТД БРА или недигидропиридиновые БKK	Диуретики БKK ИСАГ: Комбинация диуретиков/ БKK или диуретиков/ АПФ (БРА)	ТД иАПФ/БРА БKK	ТД АПФ/БРА БKK	Могут быть рекомендованы все группы препаратов, но предпочтительны БРА, БKK и ТД, у пациентов с ИСАГ - БKK и ТД.
Рекомендуемые уровни АД	Целевой уровень в целом: САД<140 мм рт.ст. Не ясно, должны ли быть целевой уровень АД одинаковым у пациентов старше/моложе 80 лет	Целевой уровень АД для пациентов ≥80 лет: Если исходный уровень >160 мм рт. ст.: целевой уровень САД 140-150 мм рт. ст. Целевой уровень у пациентов <80 лет: Если исходный уровень АД>140 мм рт. ст.: целевой уровень АД<140 мм рт. ст.	Целевой уровень для пациентов ≥80 лет: САД<150 мм рт.ст. Целевой уровень для пациентов <80 лет: САД<140 мм Нг ИСАГ: САД<140 мм рт. ст.	Целевой уровень в целом: ВР<150/90 мм рт. ст. ИСАГ:<140/90 мм рт. ст.	Целевой уровень для пациентов ≥80 лет: <140/90 мм рт. ст.; <150/80 мм рт. ст. для некоторых пациентов более старшего возраста; с хронической почечной недостаточностью или сахарным диабетом, АД следует снижать ниже 140/90 мм рт. ст.	Целевой уровень для пациентов ≥60 лет: <150/90 мм рт. ст., отсутствие пользы от снижения САД<140 мм рт. ст. Если лечение хорошо переносится и САД снижено<140 мм рт. ст., нет необходимости его повышения	У пожилых пациентов АГ с САД>160 мм рт. ст., целесообразно его снижение до уровня 140 - 150 мм рт.ст. У пожилых пациентов< 80 лет возможно назначение АГП при САД более 140 мм рт. ст. и достижение целевого уровня САД< 140 мм рт. ст., однако необходимо учитывать индивидуальную переносимость более низких значений АД и клинический статус. У больных >80 лет с исходным САД≥160 мм рт.ст. рекомендуется его снижение до уровня 140 - 150 мм рт.ст., при условии удовлетворительного клинического состояния.
Рекомендации по применению	Начинать лечение с низкой дозы с последующей титрацией. Добавить второй препарат, если достигнута полная доза первого препарата. Применять ком-	Начинать лечение с низкой дозы с последующей титрацией.	Начинать лечение с низкой дозы с последующей титрацией. Добавить второй препарат, если целевой уровень АД не достигнут при применении монотерапии в	В качестве адъювантных препаратов предпочтение следует отдавать БKK.	Первый шаг: БKK или ТД в качестве препаратов первого выбора. Второй шаг: БРА, иАПФ (или БKK или тиазид, если в качестве первого препарата был иАПФ или БРА) в каче-	Начинать лечение с тиазидоподобного диуретика или БKK в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии у чернокожих пациентов. Начинать лечение с	Начальная доза АГП может быть снижена у части пожилых пациентов, однако опыт показывает, что большинству больных этой категории требуется назначение стандартных доз

Pharmacotherapy of hypertension in the elderly
Фармакотерапия артериальной гипертензии у пожилых

	бинацию 2 препаратов в случае, если АД более чем на>20/10 мм рт.ст. превышает целевое.		стандартной дозе. Добавить второй препарат, если достигнута полная доза первого препарата Применять комбинацию 2 препаратов в случае, если АД более чем на>20/10 мм рт. ст. превышает целевое Соблюдать осторожность у пациентов с риском существенного падения АД		стве второго препарата Третий шаг: комбинация БКК+иАПФ или БРА + ТД	тиазидоподобного диуретика, иАПФ или БРА или БКК, в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии у нечернокожих пациентов.	для достижения целевого АД. У пожилых пациентов требуется особая осторожность при назначении и титровании дозы АГП из-за большего риска развития побочных эффектов, при этом особое внимание следует обращать на возможность развития ОГ
Дополнительные комментарии	ББ не продемонстрировали убедительной пользы; однако хорошо подходят пациентам с АГ и ИБС, ХСН, аритмиями, мигренью, сенильным тремором. При признаках жесткости артериальной стенки и снижения податливости сосудов, при диастолической дисфункции, стенокардии и суправентрикулярных аритмиях следует рассмотреть вопрос о назначении БКК.	У пациентов с ИСАГ следует рассмотреть вопрос о назначении диуретиков и БКК.	Необходимо избегать гипотензии у пациентов, получающих ТД в виде монотерапии Альфа-адреноблокаторы не рекомендуются в качестве препаратов первой линии при неосложненной гипертензии. ББ не рекомендуются в качестве препаратов первой линии при неосложненной гипертензии у пациентов 60 лет и старше. Следует соблюдать осторожность при комбинировании недигидропиридиновых БКК и ББ, а также иАПФ и БРА.	Применять те же антигипертензивные препараты у пациентов ≥80 лет, что и у пациентов 55-80 лет. Необходимо знать сопутствующие заболевания пациента.	Следует учитывать этническую и расовую принадлежность пациентов. Предпочтение следует отдавать препаратам длительного действия. На выбор терапии влияют доступность (посредством правительства или других агентств) и стоимость лечения.	Различные лекарственные стратегии, включая: а) доведение дозы первого препарата до максимальной прежде чем добавлять второй препарат, б) добавление второго препарата до того, как была достигнута максимальная доза первого препарата, с) стартовая терапия препаратами двух классов в виде монопрепаратов или фиксированной комбинации.	

ACCF/ANA - American College of Cardiology Foundation/American Heart Association – Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация сердца; ESH/ESC – European Society of Hypertension/European Society of Cardiology – Европейское общество по гипертензии/Европейское общество кардиологов; CHER - Canadian Hypertension Education Program – Канадская образовательная программа по гипертензии; NICE - National Institutes for Health and Clinical Excellence - Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании; ASH/ISH American Society of Hypertension/International Society of Hypertension - Американское общество гипертензии/Международное общество гипертензии; JNC8 - the Eighth Joint National Committee - Восьмой объединенный национальный комитет; АГП – антигипертензивные препараты; ББ – β-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БРА – блокаторы ангиотензиновых рецепторов; иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОГ – ортостатическая гипотония; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТД – тиазидные диуретики

тов 80 лет и старше, участвовавших в 7 РКИ (5 двойных слепых плацебоконтролируемых и 2 открытых) показал существенное снижение под ее влиянием частоты инсульта на 34%, больших кардиоваскулярных событий – на 22% и сердечной недостаточности – на 39%, но отсутствие положительного влияния на смертность [19]. Более того, смертность от всех причин среди очень пожилых пациентов, получавших АГТ, достоверно увеличивалась на 6%. В случае, когда в анализ включались только двойные слепые исследования, в группе АГТ наблюдалось значимое повышение общей смертности на 14% ($p=0,05$), и тенденция к повышению сердечно-сосудистой смертности на 11% ($p=0,41$).

В 2008 г. опубликованы результаты большого исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), участниками которого были 3845 пациентов из Европы, Китая Австралии и Туниса, в котором сравнивали АГТ (тиазидоподобный диуретик индапамид, при необходимости с добавлением ингибитора АПФ периндоприла) с плацебо у пациентов старше 80 лет (средний возраст – 84 года) с исходным САД >160 мм рт.ст. [20]. Его результаты существенно отличались от результатов предыдущих исследований. АГТ приводила к снижению частоты как нефатальных, так и фатальных осложнений, в частности, смертельных и несмертельных инсультов на 30% ($p=0,06$), смертности от инсульта на 39% ($p=0,05$), сердечной недостаточности на 64% ($p<0,001$), общей смертности – на 21%. ($p=0,02$) и смертности от кардиоваскулярных причин – на 23% ($p=0,06$). Однако не все полученные результаты были статистически значимы. Так, незначимым оказалось снижение первичной конечной точки – фатального и нефатального инсульта.

К ограничениям исследования HYVET следует отнести существенные отличия состояния здоровья его участников от их сверстников в реальной медицинской практике. Например, только 12% из них имели в анамнезе сердечно-сосудистое заболевание (по сравнению с 28,5% среди населения США), 7% – сахарный диабет (по сравнению с 21% населения США), 7% – инсульт и 0% – деменцию (по сравнению с 21% и 48%, соответственно, амбулаторных пожилых пациентов в Нидерландах), они, как правило, не зависели от помощи окружающих в повседневной жизни, не имели выраженных когнитивных расстройств, значительно реже страдали ОГ [21]. В то же время в реальной медицинской практике все эти факторы оказывают существенное влияние на эффективность и переносимость терапии, качество жизни пациентов и их приверженность лечению.

Кроме того, исследование было досрочно прекращено комитетом по мониторингу безопасности, поэтому продолжительность наблюдения оказалась относи-

тельно короткой (в среднем – 1,8 года). В целом эти ограничения могли привести к завышенной оценке эффективности фармакотерапии, и не позволяют экстраполировать полученные результаты на всю популяцию пациентов с АГ старше 80 лет.

Следует также иметь в виду, что полученные результаты, скорее, отражают эффективность комбинации индапамида с ингибитором АПФ, чем монотерапии диуретиком, так как к концу исследования периндоприл получали 73% участников в основной и 85% – в контрольной группе. Возможно, что снижение смертности, показанное в этом исследовании, объясняется именно применением низких доз индапамида (1,5 мг) и сопутствующим приемом ингибитора АПФ, уравнивающего риск развития гипокалиемии.

Тем не менее, результаты этого исследования позволяют считать, что, по крайней мере, у относительно здоровых лиц старше 80 лет фармакотерапия АГ оказывает благоприятный эффект на исходы, включая летальные. Кроме того, целевой уровень САД (<150 мм рт.ст.), использовавшийся в данном исследовании, и достигнутое реальное среднее САД (144 мм рт.ст.) включены в современные рекомендации по лечению АГ у лиц старше 80 лет (табл. 1).

В последующем было опубликовано несколько вторичных (post hoc) анализов исследования HYVET, которые позволяют предположить, что АГ эффективно снижает АД у пожилых пациентов с гипертонией «белого халата», оказывает умеренный позитивный эффект на когнитивные функции, возможно, снижает частоту переломов, однако эти результаты тоже применимы лишь к относительно здоровым 80-летним лицам с АГ, а не ко всем пациентам данной возрастной категории [22]. Правда, в последнем из опубликованных post hoc анализов не было выявлено влияния старческой немощности (frailty) на позитивный эффект фармакотерапии у восьмидесятилетних пациентов [23], однако с учетом относительно небольшого числа участников с данным синдромом и ретроспективного характера анализа этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В мета-анализе Bejan-Angoulvant T. с соавт., включавшем исследование HYVET, применение АГ приводило к значимому ($p<0,001$) снижению риска инсульта (на 35%), сердечно-сосудистых осложнений (на 27%) и сердечной недостаточности (на 50%) без существенного влияния на риск общей смертности [относительный риск 1,06; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,89-1,25; $p=0,54$] [24]. Данные о влиянии АГТ на смертность оказались гетерогенными. Снижение смертности наблюдалось лишь в тех исследованиях, где применялась менее интенсивная АГТ, и было достигнуто менее выраженное снижение АД.

Аналогичные результаты были получены и в ряде observational исследований [25-27]. В частности, в ис-

следовании PARTAGE (Predictive Value of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population), участниками которого были 1127 резидентов домов престарелых старше 80 лет (средний возраст 87,6 лет, период наблюдения – 2 года) наиболее высокий уровень смертности, превышающий таковой у лиц более молодого возраста, наблюдался в случае снижения САД до уровня менее 130 мм рт.ст. и применения двух или большего числа антигипертензивных препаратов, но не одного препарата [28]. На основании полученных результатов авторы предостерегают от применения комбинированной АГТ у ослабленных пациентов старшего возраста.

В мета-анализе Schall и Wehling, включавшем 10 РКИ продолжительностью не менее 12 мес (8667 участников с умеренной и тяжелой АГ 75 лет и старше; средний возраст 83 года), АГТ приводила к снижению частоты нефатальных инсультов, сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смертности, но не влияла на общую смертность [29].

Выбор антигипертензивных препаратов больным старше 80 лет

В связи с крайней ограниченностью клинических исследований с участием больных старше 80 лет сформулировать определенные рекомендации по выбору конкретных ЛС сложно. В современных руководствах по лечению АГ отдельные рекомендации для лиц старше 80 лет отсутствуют (табл. 1). В качестве стартовой терапии у пожилых в целом рассматривается назначение антигипертензивных препаратов всех основных классов, за исключением ББ. Согласно результатам мета-анализа 13 РКИ с участием более 97,5 тыс пациентов, применение ББ у больных АГ приводит к умеренному снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, но не влияет на смертность [30]. По эффективности ББ уступали другим классам антигипертензивных средств, однако три четверти из 40245 пациентов, получавших ББ, принимали атенолол, в связи с чем авторы рекомендовали проведение сравнительных исследований разных препаратов этой группы, в том числе у молодых и пожилых пациентов. В другом мета-анализе 21 РКИ (145811 участников) атенолол ассоциировался с повышенным риском инсульта у пожилых, хотя не известно, можно ли экстраполировать этот риск на другие препараты группы ББ [31]. В настоящее время ББ рекомендуется применять у пожилых пациентов только в составе комбинированной терапии (особенно с диуретиками) в случае, если АГ сочетается некоторыми видами аритмий, мигренью, старческим тремором, ИБС или сердечной недостаточностью [5].

Наибольшее количество доказательных данных (с учетом исследования HUYET) у лиц старше 80 лет имеется для тиазидных и тиазидоподобных диурети-

ков (ТД) (часто объединяются в рекомендациях в одну группу). По мнению авторов мета-анализа Bejan-An-goulvant T. с соавт., терапия очень пожилых пациентов не должна включать более 2 препаратов, а в качестве препарата первого ряда должен рассматриваться ТД [24].

Следует отметить, что у очень пожилых пациентов безопасность и переносимость лекарственной терапии, а также ее влияние на качество жизни пациента, могут иметь большее значение для выбора ЛС (с учетом ожидаемой продолжительности жизни), чем их влияние на смертность [5]. Специфическими проблемами для гериатрии являются влияние ЛС на риск развития и прогрессирования когнитивных расстройств, в также их способность вызывать ОГ и связанные с нею падения и переломы.

Данные о влиянии АГТ на риск развития деменции достаточно противоречивы. В последние годы опубликовано достаточно много РКИ и обсервационных исследований, в которых изучалось ее влияние на когнитивные функции, в ряде из которых показано, что АГТ в целом, а также отдельные группы препаратов [ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), ТД] оказывают благоприятное влияние на ухудшающиеся когнитивные функции и предупреждают развитие деменции [32–34]. Так, согласно результатам мета-анализа 19 РКИ и 11 обсервационных исследований, применение АТ, вне зависимости от класса препаратов, достоверно улучшает когнитивные функции и снижает риск развития деменции на 9%, однако эта ассоциация не наблюдалась в случае, когда в анализ включались только РКИ [32]. По результатам этого мета-анализа наиболее благоприятное влияние на когнитивные функции оказывали БРА.

В последнем из опубликованных мета-анализов 14 РКИ (средний возраст участников ≥ 65 лет) АТ ассоциировалась с существенным снижением риска инсульта у пожилых, однако снижение частоты деменции и ухудшения когнитивных функций оказалось недостоверным [33]. Еще в одном мета-анализе 15 публикаций (52599 пациентов, 3444 случаев деменции, средний возраст 76,1 год, медиана наблюдения – 6,1 лет) показано снижение риска развития деменции, включая риск развития болезни Альцгеймера, при применении в качестве антигипертензивных средств диуретиков разных групп [34]. Причем отсутствие гетерогенности полученных результатов, по мнению авторов, указывает на их обобщаемость.

В некоторых обсервационных исследованиях также показано благоприятное влияние блокаторов кальциевых каналов (БКК) на когнитивные функции, однако в систематическом обзоре 10 исследований (в основном, когортных) не удалось продемонстрировать ни позитивного, ни негативного влияния препаратов этой группы на риск развития деменции [36]. Также следует от-

метить, что благоприятное влияние АГТ с точки зрения снижения частоты деменции и когнитивных нарушений было показано, преимущественно, у пожилых в возрастном периоде «ранней старости» [5].

Что касается лечения АГ у лиц старше 80 лет с уже существующей деменцией, то имеющиеся ограниченные данные не позволяют выявить ни пользы, ни вреда от проведения АТ [37,38]. В настоящее время пациентов с деменцией рекомендуют лечить так же, как пациентов без деменции, а соотношение польза/риск различных антигипертензивных препаратов у этой категории пациентов изучать в дальнейших исследованиях.

Ортостатическая гипотензия является фактором риска развития у пожилых больных застойной сердечной недостаточности [39], некардиальной смертности [40], падений и синкопальных состояний [5]. Риск развития ОГ наиболее высок при применении α -адреноблокаторов, нифедипина короткого действия, препаратов миотропного действия и центрального действия, а также $\alpha\beta$ -блокаторов (карведилол, лабеталол). Однако результаты недавно опубликованного когортного исследования The Irish Longitudinal Study on Ageing с участием пациентов старше 50 лет позволяют предположить, что монотерапия ББ без α -блокирующих свойств также более чем в 2 раза повышает риск развития ОГ [41].

Результаты последних исследований предполагают, что падения, в основном, наблюдаются у лиц с факторами риска падений, а взаимоотношения между снижением АД и падениями носят дозозависимый характер [42]. Риск падений существенно повышается в первые недели после начала лечения [43, 44]. В то же время есть данные о снижении риска падений у пожилых под влиянием ингибиторов АПФ и БКК, причем более высокие дозы этих препаратов ассоциировались с большим снижением риска падений [45].

Данные о влиянии АТ на риск переломов у пожилых противоречивы [46,47]. Во многих исследованиях (3 исследования с ТД, по 2 исследования с БРА, ингибиторов АПФ и ББ и 1 – с БКК) вскоре после начала терапии наблюдалось повышение риска переломов, что коррелирует с повышением частоты падений в этот период [21]. Например, в популяционном исследовании в Канаде (301591 амбулаторных пожилых пациентов) риск перелома бедра в первые 45 дней после начала АТ повышался на 43% [48]. В то же время в популяционном исследовании в Италии с участием 81617 пациентов в возрасте 70-90 лет повышенный риск переломов бедра ассоциировался только с началом лечения петлевыми диуретиками и α -адреноблокаторами, но не другими группами антигипертензивных средств [49].

При хроническом применении, по данным трех

когортных исследований, повышенный риск переломов наблюдался только группе пациентов, получавших не-селективные ББ, но не препараты других классов [50-52].

В мета-анализе когортных исследований применение ТД ассоциировалось со снижением риска переломов бедра на 24% [53]. Снижение риска переломов у пожилых под влиянием ТД и ББ было показано и в другом мета-анализе 54 обсервационных исследований [54], однако в этих мета-анализах не проводилось разграничений между пациентами, недавно начавшими прием ЛС, и получавшими их хронически. Вторичный анализ результатов исследования HYVET выявил снижение риска переломов у пациентов старше 80 лет через 6 мес и 1 год после начала терапии, но, поскольку к концу исследования большинство пациентов получали комбинированную терапию, трудно оценить, отражают ли полученные результаты влияние индапамида или его комбинации с ингибиторами АПФ [55]. Монотерапия ингибиторами АПФ, по результатам большого когортного исследования в Норвегии (906422 пожилых пациента), ассоциировалась с повышенным риском переломов у лиц младше, но не старше 80 лет, а комбинации, включавшие препараты данной группы, не повышали риск переломов [56].

В ряде других исследований переломы у пожилых лиц с АГ ассоциировались с наличием остеопороза и факторами риска его развития, прежде всего, курением и низкой физической активностью, но не с проведением АГТ [57,58].

Что касается влияния антигипертензивных препаратов на минеральную плотность костной ткани, то ТД способствуют ее сохранению в бедренной кости и позвоночнике [59,60]. Петлевые диуретики могут снижать уровень кальция, калийсберегающий диуретик амилорид – снижать его экскрецию с мочой, и, таким образом, повышать уровень в крови [5]. В длительном проспективном исследовании в Японии применение ингибиторов АПФ ассоциировалось со снижением минеральной плотности костной ткани в шейке бедра у пожилых лиц обоего пола, но в большей степени – у женщин [61]. Напротив, в перекрестном исследовании в Китае (3887 пожилых лиц с АГ), применение ингибиторов АПФ ассоциировалось с повышением минеральной плотности костной ткани у женщин в шейке бедра, а у мужчин – в шейке бедра, бедренной кости и позвоночнике [62]. Таким образом, влияние антигипертензивных препаратов на минеральную плотность костной ткани и риск переломов требует дальнейшего изучения в хорошо спланированных исследованиях.

Другие нежелательные эффекты антигипертензивных препаратов и рекомендации по их применению у немощных пожилых пациентов суммированы в табл. 2. При выборе ЛС очень пожилым пациентам так же, как

Table 2. Guidelines for antihypertensive drugs use in frailty elderly patients [22]

Таблица 2. Рекомендации по применению антигипертензивных средств у немощных пожилых пациентов [22]

Фармакологический класс	Наиболее распространенные нежелательные реакции	Соображения и предостережения, касающиеся немощных пожилых пациентов
БКК		
Дигидропиридиновые	Головокружение, гиперемия, головная боль, гипотензия, периферические отеки, тахикардия	Очень полезные препараты для пожилых пациентов. Отеки ног, достаточно часто встречающиеся при применении препаратов этого класса, могут быть ошибочно приняты за клинический признак сердечной недостаточности и могут способствовать снижению социальной и физической активности (трудности ходьбы в обуви). В связи с риском развития ОГ и ишемии миокарда следует избегать применения короткодействующих препаратов.
Недигидропиридиновые	Брадикардия, атриовентрикулярная блокада, ухудшение сердечной недостаточности, запор (верапамил), гипотензия, утомляемость, одышка	Препараты второго ряда. Дилтиазем может вызывать отеки ног, верапамил обычно не вызывает отеки, однако серьезной проблемой при его применении у очень пожилых пациентов может быть запор, который может приводить к развитию копростазов с тошнотой, анорексией, делирием и снижением функциональной активности. У пациентов с хроническим запором рекомендуется избегать применения БКК и особенно, верапамила. Верапамил никогда нельзя сочетать с ББ. Применение дилтиазема и верапамила противопоказано пациентам с ХСН III или IV класса по NYHA
Диуретики		
Тиазидные	Гипонатриемия, гипокалиемия, гипергликемия, гиперурикемия и приступы подагры, гипотензия, дегидратация.	Препараты первого ряда у пожилых. Индапамид изучался в РКИ у пациентов >80 лет. Небольшие дозы (до 25 мг гидрохлортиазида) безопасны и хорошо переносятся. См. также «Петлевые диуретики».
Петлевые	Гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипомagnesия, гипотензия, дегидратация, гиперурикемия и приступы подагры, гипергликемия.	Петлевые диуретики не показаны при АГ, за исключением тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин/1,73 м ²). Дозы тиазидных и петлевых диуретиков необходимо титровать (в том числе в сторону снижения в случае дегидратации) в зависимости от волеимического статуса, который часто бывает трудно оценить у очень пожилых и немощных пациентов (например, отеки вследствие мальнутриции vs перегрузки жидкостью; сухость языка в данной ситуации может быть связана с множественными факторами); после каждого изменения дозы необходимо мониторировать уровень креатинина и электролитов. Одновременный прием с антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата повышает риск тяжелой гипонатриемии. Следует принимать во внимание ухудшение недержания мочи; по этой причине диуретики могут влиять на социальную жизнь пациентов и способствовать их изоляции. Напротив, другие пациенты с целью сохранения социальной активности не принимают диуретики.
Калийсберегающие диуретики из группы антагонистов альдостерона	Гиперкалиемия, гипонатриемия, желудочно-кишечные расстройства, включая спазмы и диарею, гинекомастия.	Антагонисты альдостерона не следует назначать в случае тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин/1,73 м ²) или гиперкалиемии. После каждого изменения дозы необходимо мониторировать уровень креатинина и электролитов.
Ингибиторы АПФ	Сухой кашель, гиперкалиемия, сыпь, ангионевротический отек, гипотензия, головокружение, утомляемость, острая почечная недостаточность	Ингибиторы АПФ могут быть очень полезны для очень пожилых пациентов. Изучались в РКИ у пациентов >80 лет. Избегать применения в случае подозрения на дегидратацию. Во избежание ухудшения почечной функции следует избегать одновременного повышения дозы диуретиков.
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Гиперкалиемия, сыпь, ангионевротический отек, гипотензия, головокружение, утомляемость, острая почечная недостаточность.	То же, что для ингибиторов АПФ. Не следует комбинировать БРА с иАПФ или антагонистами альдостерона.
β-адреноблокаторы	Брадикардия, сердечная недостаточность, периферическая вазоконстрикция, бронхоспазм, утомляемость, депрессия, головокружение, спутанность сознания, гипогликемия, гипергликемия.	Препараты второго ряда для лиц пожилого возраста с АГ, если они не показаны по поводу сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания. Могут усугублять утомляемость,носящую у пожилых пациентов многофакторный характер. Могут наблюдаться кошмарные сновидения, расстройства сна, депрессия и спутанность сознания, особенно при применении препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер. Могут усугубляться проблемы с сердечной проводимостью. С осторожностью применять одновременно с ингибиторами ацетилхолинэстеразы (при болезни Альцгеймера), так как существует риск развития выраженной брадикардии.

α-адреноблокаторы	Головокружение, утомляемость, тошнота, тошнота, недержание мочи, ОГ, синкопе.	Обычно не показаны. Риск развития гипотензии (ОГ и постпрандиальной) и синкопе.
Агонисты центральных α-адренорецепторов	Сонливость, сухость во рту, головокружение, запор, депрессия, тревога, утомляемость, задержка или недержание мочи, ОГ, спутанность сознания, делирий.	Высокий риск развития делирия и спутанности сознания. Возможно ухудшение депрессии, которая очень часто встречается у пожилых, часто носит атипичный характер и которую трудно дифференцировать с когнитивными расстройствами.

ББ – β-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БРА – блокаторы ангиотензиновых рецепторов; иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; ОГ – ортостатическая гипотензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТД – тиазидные диуретики

Table 3. Guidelines for choice of antihypertensive drugs to elderly in special situations [4]

Таблица 3. Рекомендации по выбору антигипертензивных препаратов пожилым в особых ситуациях [4]

Состояние/фактор	Выбор препаратов в Руководстве ESH/ESC (2013) [14]	Выбор препаратов в Руководстве ACCF/АНА (2011) [5]
Бессимптомный атеросклероз/риск болезни коронарных артерий	БКК, иАПФ	Диуретики, ББ, иАПФ, БКК, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Профилактика рецидива инсульта	Любой препарат, снижающий АД	Диуретики, иАПФ
Профилактика рецидива инфаркта миокарда	ББ, иАПФ, БРА	ББ, иАПФ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Конечная стадия заболевания почек/протеинурия/хроническое заболевание почек	иАПФ, БРА	иАПФ, БРА
Сахарный диабет	иАПФ, БРА	Диуретики, ББ, иАПФ, БРА, БКК, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Сердечная недостаточность	Диуретики, ББ, иАПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов	–
Другие факторы, не указанные в руководствах, имеющие значения для пожилых/очень пожилых пациентов		
Приверженность лечению	БКК, БРА	
Стоимость лечения	Диуретики, ББ, соотношение стоимость/приверженность: БРА	
Деменция	иАПФ, БКК	

ББ – β-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БРА – блокаторы ангиотензиновых рецепторов; иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

и пациентам других возрастов, необходимо учитывать факторы риска, поражения органов-мишеней и сопутствующие сердечно-сосудистые и другие состояния (табл. 3).

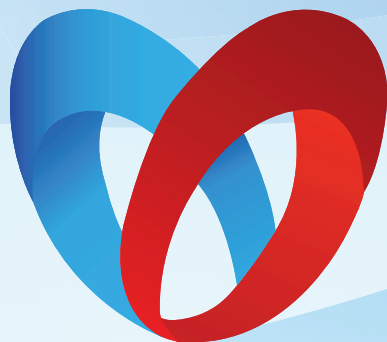
Закключение

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные об эффективности и безопасности АТ у пациентов старше 80 лет позволяют предположить, что относительно здоровых и функционально независимых пациентов следует лечить в соответствии с рекомендациями, разработанным для пациентов старше 60 лет. Для определения оптимальной терапии у немощных восьмидесятилетних пациентов, получающих множественные ЛС, необходимы дальнейшие исследования, учитывающие предполагаемую продолжительность жизни, влияние препаратов на качество

жизни и функциональную активность пациентов, а также следует изучать предпочтения очень пожилых пациентов в отношении разных классов антигипертензивных средств [22]. Лечение очень пожилых пациентов должно быть индивидуализированным, для снижения неблагоприятных последствий полипрагмазии необходимо регулярно оценивать список всех лекарственных назначений пациента и, по возможности, отменять те препараты, который в данный момент не являются необходимыми.

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

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



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

**РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ**

**20-23 сентября 2016 года
Екатеринбург**

www.scardio.ru





135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва  **Крокус Экспо**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

www.congress2016.rnmot.ru

References / Литература

1. Bramlage P, Hasford J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment—a review. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8 (18): 2840-8.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015 131 (4): e29-322.
3. Pimenta E, Oparil S. Management of hypertension in the elderly. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:286-96.
4. Kaiser EA, Lotze U, Schäfer HH. Increasing complexity: which drug class to choose for treatment of hypertension in the elderly? *Clin Interv Aging* 2014;9:459-75.
5. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2011;123(21):2434-506.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
7. Angeli F, Reboli G, Verdecchia P. Hypertension and the J-curve phenomenon: implications for tight blood pressure control. *Hypertens Res* 2013; 36: 109-11.
8. Buford TW. Hypertension and aging. *Ageing Res Rev* 2016; 26:96-111.
9. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336(7653):1121-3.
10. Musini VM, Tejjani AM, Bassett K, et al. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD00028.
11. Briassoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart* 2014;100(4):317-23.
12. Xue H, Lu Z, Tang WL, et al. First-line drugs inhibiting the renin-angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008170.
13. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendation (4th revision). *Arterial'nye gipertenzii* 2010; (3): 5-26. In Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Артериальные гипертензии 2010; (3): 5-26).
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 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.
15. Houle SK, Padwal R, Tsuyuki RT. The 2012-2013 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) guidelines for pharmacists: An update. *Can Pharm J (Ott)* 2013;146(3):146-50.
16. National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34. London: Royal College of Physicians (UK); 2011 Aug.
17. Weber MA, Schiffrin EL, White WB. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16(1):14-26.
18. James PA, Oparil S, Carter BL, 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;311(5):507-20.
19. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel J-P, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a sub-group meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999;353:793-6.
20. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al., HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358(18):1887-98.
21. Butt DA, Harvey PJ. Benefits and risks of antihypertensive medications in the elderly. *J Intern Med* 2015;278(6):599-626.
22. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, et al. Polypharmacy in the Aging Patient: Management of Hypertension in Octogenarians. *JAMA* 2015;314(2):170-80.
23. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med* 2015;13:78.
24. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010;28(7):1366-72.
25. Rastas S, Pirttilä T, Viramo P, et al. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:912-8.
26. Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, et al. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:383-8.
27. Benetos A, Buatois S, Salvi P, et al. Blood pressure and pulse wave velocity values in the institutionalized elderly aged 80 and over: baseline of the PARTAGE study. *J Hypertens* 2010;28(1):41-50.
28. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment With Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med* 2015;175(6):989-95.
29. Schall P, Wehling M. Treatment of arterial hypertension in the very elderly: a meta-analysis of clinical trials. *Arzneimittelforschung* 2011;61(4):221-8.
30. Wiyongse CS, Bradley JA, Volmink J, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD002003.
31. Kuyper LM, Khan NA. Atenolol vs nonatenolol β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2014;30(5 Suppl):S47-53.
32. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier Tropeano A, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens* 2013;31(6):1073-82.
33. Zhuang S, Li J, Wang X, et al. Renin-angiotensin system-targeting antihypertensive drugs and risk of vascular cognitive impairment: A meta-analysis. *Neurosci Lett* 2016;615:1-8.
34. Tully PJ, Hanon O, Cosh S, Tzourio C. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens*. 2016 Feb 17. [Epub ahead of print]
35. Parsons C, Murad MH, Andersen S, et al. The effect of antihypertensive treatment on the incidence of stroke and cognitive decline in the elderly: a meta-analysis. *Future Cardiol* 2016;12(2):237-48.
36. Peters R, Booth A, Peters J. A systematic review of calcium channel blocker use and cognitive decline/dementia in the elderly. *J Hypertens* 2014;32(10):1945-57.
37. van der Wardt V, Logan P, Conroy S, et al. Antihypertensive treatment in people with dementia. *Am Med Dir Assoc* 2014;15(9):620-9.
38. Welsh TJ, Gladman JR, Gordon AL. The treatment of hypertension in people with dementia: a systematic review of observational studies. *BMC Geriatr* 2014;14:19.
39. Xin W, Lin Z, Li X. Orthostatic hypotension and the risk of congestive heart failure: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2013;8(5):e63169.
40. Veronese N, De Rui M, Bolzetta F, et al. Orthostatic Changes in Blood Pressure and Mortality in the Elderly: The Pro.VA Study. *Am J Hypertens* 2015;28(10):1248-56.
41. Canney M, O'Connell MD, Murphy CM, et al. Single Agent Antihypertensive Therapy and Orthostatic Blood Pressure Behaviour in Older Adults Using Beat-to-Beat Measurements: The Irish Longitudinal Study on Ageing. *PLoS One* 2016;11(1):e0146156.
42. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. Blood pressure lowering therapy in older people: Does it really cause postural hypotension or falls? *Postgrad Med* 2015;127(2):186-93.
43. Gribbin J, Hubbard R, Gladman J, et al. Risk of falls associated with antihypertensive medication: self-controlled case series. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20(8):879-84.
44. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al. The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. *Osteoporos Int* 2013;24(10):2649-57.
45. Lipsitz LA, Habtemariam D, Gagnon M, et al. Reexamining the Effect of Antihypertensive Medications on Falls in Old Age. *Hypertension* 2015;66(1):183-9.
46. Zang G. Antihypertensive drugs and the risk of fall injuries: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 2013;41(5):1408-17.
47. Park H, Satoh H, Miki A, et al. Medications associated with falls in older people: systematic review of publications from a recent 5-year period. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(12):1429-40.
48. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med* 2012;172(22):1739-44.
49. Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, et al. Antihypertensive Medications, Loop Diuretics, and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Population-Based Cohort Study of 81,617 Italian Patients Newly Treated Between 2005 and 2009. *Drugs Aging* 2015;32(11):927-36.
50. Callisaya ML, Sharmar JE, Close J, et al. Greater daily defined dose of antihypertensive medication increases the risk of falls in older people - a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 1527-33.
51. Ham AC, Swart KM, Enneman AW et al. Medication-related fall incidents in an older, ambulant population: the B-PROOF study. *Drugs Aging* 2014; 31: 917-27.
52. Tinetti ME, Han L, Lee DSH et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 588-95.
53. Aung K, Htay T. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD005185.
54. Wiens M, Etminan M, Gill SS, Takkouche B. Effects of antihypertensive drug treatments on fracture outcomes: a meta-analysis of observational studies. *J Intern Med* 2006;260(4):350-62.
55. Peters R, Beckett N, Burch L et al. The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) +/- ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Age Ageing* 2010; 39: 609-16.
56. Ruths S, Bakken MS, Ranhoff A, et al. Risk of hip fracture among older people using antihypertensive drugs: a nationwide cohort study. *BMC Geriatr* 2015;15:153.
57. Khatib R, Yusuf S, Barzilay JJ, et al. Impact of lifestyle factors on fracture risk in older patients with cardiovascular disease: a prospective cohort study of 26,335 individuals from 40 countries. *Age Ageing* 2014;43(5):629-35.
58. El-Bikai R, Tahir MR, Tremblay J, et al. Association of age-dependent height and bone mineral density decline with increased arterial stiffness and rate of fractures in hypertensive individuals. *J Hypertens* 2015;33(4):727-35.
59. Arrabal-Martín M, González-Torres S, Cano-García MC. Treatment with hydrochlorothiazide and alendronate in patients with stones and bone mineral density loss. Evolution of bone metabolism and calciuria with medical treatment. *Arch Esp Urol* 2016;69(1):9-18.
60. Solomon DH, Ruppert K, Zhao Z, et al. Bone mineral density changes among women initiating blood pressure lowering drugs: a SWAN cohort study. *Osteoporos Int* 2016;27(3):1181-9.
61. Masunari N, Fujiwara S, Nakata Y, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor and benzodiazepine intake on bone loss in older Japanese. *Hiroshima J Med Sci* 2008;57(1):17-25.
62. Lynn H, Kwok T, Wong SY, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. *Bone* 2006;38(4):584-8.

Поступила: 05.04.2016
Принята в печать: 10.04.2016

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.В. Моисеев^{1,2*}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, 1

Новые пероральные антикоагулянты, ингибирующие фактор Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) или тромбин (дабигатран), сегодня все чаще заменяют варфарин и другие не прямые антикоагулянты в профилактике инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. В рандомизированных контролируемых исследованиях они превосходили варфарин по некоторым показателям эффективности или безопасности, однако опыт их изучения в обычной клинической практике ограничен. Необходимость в проспективных наблюдательных исследованиях в «реальной жизни» диктуется тем, что условия проведения рандомизированных клинических исследований отличаются от обычной практики, что может способствовать повышению эффективности и безопасности лечения, в том числе за счет жестких критериев отбора пациентов, регулярных визитов, постоянного мониторингирования безопасности и т.п. В обзорной статье приведены результаты проспективного наблюдательного исследования XANTUS, а также ретроспективных когортных исследований, в которых были показаны сходные результаты лечения новыми пероральными антикоагулянтами в рандомизированных клинических исследованиях и в обычной клинической практике.

Ключевые слова. Фибрилляция предсердий, инсульт, новые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, дабигатран.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):220-226

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-220-226>

The efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in clinical practice

S.V. Moiseev^{1,2*}

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

² M.V. Lomonosov Moscow State University. Leninskie Gory 1, Moscow, 119991 Russia

New oral anticoagulants that inhibit factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) or thrombin (dabigatran), today are increasingly replacing warfarin and other indirect anticoagulants in preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. They were superior to warfarin for some indicators of efficacy and safety in randomized controlled trials. However, the experience of their study in real clinical practice is limited. The need in prospective, observational studies is dictated by the fact that usual practice differs from the conditions of the randomized clinical trials that may improve the efficiency and safety of the treatment, including the expense of strict criteria for patient selection, regular visits, constant safety monitoring and etc. The results of prospective observational XANTUS study and retrospective cohort studies that shown similar results of treatment with new oral anticoagulants in randomized clinical trials and routine clinical practice are presented in the review.

Keywords: atrial fibrillation, stroke, a new oral anticoagulant, rivaroxaban, dabigatran.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):220-226

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-220-226>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): avt420034@gmail.com

Введение

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в европейских странах составляет около 2% и продолжает увеличиваться [1]. ФП примерно в 5 раз увеличивает риск инсульта, который у таких пациентов характеризуется более тяжелым течением и более выраженной инвалидизацией, чаще рецидивирует и приводит к смерти [2]. Риск тромбоэмболических осложнений повышается при любых формах ФП, в том числе пароксизмальной [3], поэтому при оценке необходимости в профилактике ишемического инсульта и системных эмболий следует учитывать не особенности течения ФП (длительность, число и тяжесть приступов, наличие постоянной аритмии и т.п.), а факторы риска

тромбоэмболических осложнений, которые оценивают с помощью индекса CHA₂DS₂-VASc [4]. Если значение индекса составляет 1 или более, т.е. при наличии хотя бы одного фактора риска, такого как пожилой возраст (≥65 лет), артериальная гипертензия, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе и др., показано лечение антикоагулянтами, которые по эффективности достоверно превосходили антитромбоцитарные средства [5]. Альтернативой варфарину и другим непрямым антикоагулянтам у больных с неклапанной ФП могут быть прямые пероральные ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) или тромбина (дабигатран), которые оказывают более предсказуемое и стабильное антикоагулянтное действие, применяются в стандартных дозах, не требуют регулярного мониторингирования международного нормализованного отношения (МНО) и реже взаимодействуют с другими лекарственными средствами [6]. По данным регистра GLORIA-AF сегодня частота применения новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с впервые

Сведения об авторе:

Моисеев Сергей Валентинович – д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

выявленной ФП в странах Европы и США превысила частоту назначения антагонистов витамина К [7]. Увеличение частоты применения новых пероральных антикоагулянтов отмечается и в других странах, в том числе в России [8].

Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов в профилактике ишемического инсульта и других тромбоэмболических осложнений у больных с ФП установлены в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48). Условия проведения таких исследований отличаются от обычной практики, что может способствовать повышению эффективности и безопасности лечения, в том числе за счет жестких критериев отбора пациентов, регулярных визитов, обеспечивающих более высокую приверженность, постоянного мониторингирования безопасности и т.п. В связи с этим важное значение для изучения любых лекарственных средств имеют проспективные наблюдательные исследования, которые проводятся в «реальной жизни» и позволяют дополнить данные, полученные в контролируемых исследованиях.

Послерегистрационные исследования новых пероральных антикоагулянтов

Ривароксабан

Эффективность и безопасность ривароксабана, ингибирующего фактор Ха, в дозе 20 мг/д в профилактике ишемического инсульта и системных тромбоэмболий были установлены в исследовании ROCKET-AF у 14264 больных с ФП и средним индексом CHADS₂, равным 3,5 [9-11]. В выборке пациентов, выполнивших протокол, лечение ривароксабаном по сравнению с варфарином привело к снижению риска развития инсульта и си-

стемных эмболий на 21%. Частота больших и клинически значимых небольших кровотечений была сопоставимой в двух группах, однако лечение ривароксабаном сопровождалось снижением риска смертельных и жизнеугрожающих геморрагических осложнений.

Результаты применения ривароксабана у больных с неклапанной ФП в обычной клинической практике изучали в международном проспективном наблюдательном исследовании XANTUS [12]. Необходимо подчеркнуть, что исследование было проспективным, что позволяло снизить риск ошибок, которые возможны при ретроспективном анализе. В исследование, проводившееся в разных странах мира, включая Россию, были включены 6784 больных с ФП, которым назначали ривароксабан. Средняя длительность наблюдения составила 329 дней. У 78,7% ривароксабан применяли в дозе 20 мг/д, у 20,8% – в дозе 15 мг/д (в этой дозе препарат рекомендуют назначать пациентам с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин, что примерно соответствует III стадии хронической болезни почек). Средний индекс CHADS₂ равнялся 2,0, т.е. был ниже, чем в исследовании ROCKET-AF, а доля пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе – 19,0% против 55% в исследовании ROCKET-AF. Однако риск развития ишемического инсульта и системных тромбоэмболий в исследовании XANTUS был сопоставимым с таковым в исследованиях дабигатрана (RE-LY) и апиксабана (ARISTOTLE) [13, 14]. Более трети больных были в возрасте старше 75 лет. Многие из них страдали артериальной гипертензией (74,7%), сахарным диабетом (19,6%) и застойной сердечной недостаточностью (18,6%). Доля больных с пароксизмальной ФП (40,6%) и персистирующей или постоянной ФП (40,7%) была практически одинаковой.

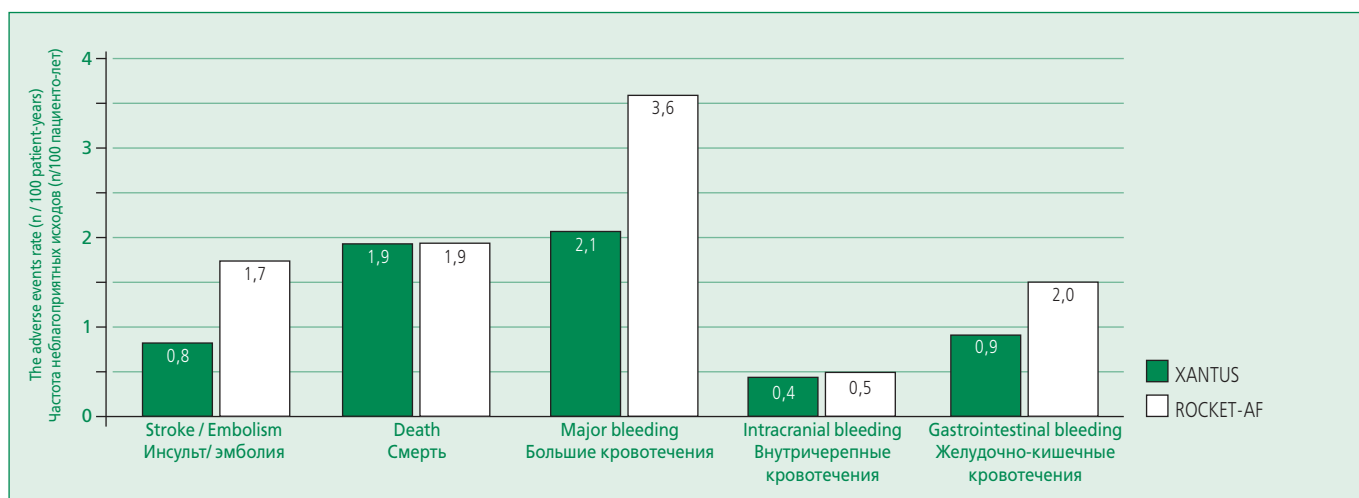


Figure 1. The adverse events rate (per 100 patient-years) in the treatment by rivaroxaban in XANTUS and ROCKET-AF study
Рисунок 1. Частота неблагоприятных исходов (на 100 пациенто-лет) при лечении ривароксабаном в исследованиях XANTUS и ROCKET-AF

XANTUS - the study in real clinical practice; ROCKET-AF - randomized clinical trial

XANTUS – исследование в реальной клинической практике; ROCKET-AF – рандомизированное клиническое исследование

Table 1. The bleeding rate in XANTUS study

Таблица 1. Частота кровотечений в исследовании XANTUS

Параметр	n (%)	% в год (95% ДИ)
Большие кровотечения	128 (1,9)	2,1 (1,8–2,5)
• смертельные	12 (0,2)	0,2 (0,1–0,3)
• жизненно важные органы	43 (0,6)	0,7 (0,5–0,9)
• внутричерепные	26 (0,4)	0,4 (0,3–0,6)
• желудочно-кишечные	52 (0,8)	0,9 (0,6–1,1)
• снижение Hb $\geq$ 2 г/дл	52 (0,8)	0,9 (0,6–1,1)
• трансфузия $\geq$ 2 ед эритроцитной массы или цельной крови	53 (0,8)	0,9 (0,6–1,1)
Малые кровотечения	878 (12,9)	15,4 (14,4–16,5)
ДИ – доверительный интервал		

Частота инсульта в исследовании XANTUS была низкой – 0,7% (против 1,7 на 100 пациенто-лет в исследовании ROCKET-AF). Сходные результаты были получены при анализе частоты других тромбоэмболических осложнений и смертности от любых причин (рис. 1). Частота больших кровотечений, в том числе желудочно-кишечных, в исследовании XANTUS была ниже (2,1 и 0,9 на 100 пациенто-лет, соответственно), чем в исследовании ROCKET-AF (3,6 и 2,0 на 100 пациенто-лет). В то же время частота смертельных кровотечений, кровотечений из жизненно-важных органов и внутричерепных кровотечений в двух исследованиях существенно не отличалась (0,2–0,7 и 0,2–0,8 на 100 пациенто-лет, соответственно) (табл. 1). У 96% больных на фоне лечения ривароксабаном не было зарегистрировано ни одного из таких исходов, как смерть от любых причин, большие кровотечения, инсульт/системная эмболия.

Исследование XANTUS было открытым и неконтролируемым, поэтому оно не предполагало изучение эффективности ривароксабана. Фактической целью было оценить, насколько результаты изучения перорального антикоагулянта в рандомизированном сравнительном исследовании могут быть воспроизведены в клинической практике. Частота ишемического инсульта и кровотечений в исследовании XANTUS была низкой, что подтверждает эффективность и безопасность ривароксабана у больных с ФП, получающих этот препарат в «реальной жизни». Доводом в пользу безопасности препарата может служить и редкость применения специальных препаратов для остановки кровотечения (всего 6 пациентов). Отсутствие специфических антидотов (в настоящее время они изучаются в клинических исследованиях) относят к недостаткам новых пероральных антикоагулянтов, однако результаты исследования XANTUS показали, что необходимость в применении подобных средств в клинической практике отмечается редко. Действие новых пероральных антикоагулянтов прекращается в течение суток, поэтому для нейтрализа-

ции действия антикоагулянта достаточно просто прекратить его прием.

Приверженность к лечению ривароксабаном в обычной клинической практике была высокой. Через 1 год терапии этим препаратом продолжали около 80% больных. При этом три четверти пациентов, включенных в исследование, были «очень удовлетворены» или «удовлетворены» назначенным препаратом. В других крупных исследованиях, проводившихся в клинической практике в разных странах (Канада, США и Австралия), частота прекращения терапии варфарином у больных с ФП в течение 1 года составляла от 32% до 74% [15–18]. Причинами более высокой приверженности к лечению ривароксабаном могут быть не только известные преимущества новых пероральных антикоагулянтов перед варфарином, в частности, отсутствие необходимости в титровании дозы и мониторинговании МНО, но и удобная схема применения (1 р/д) [19]. В пользу этого свидетельствуют результаты опроса более 1000 больных с ФП в нескольких европейских странах. Около 60% респондентов сообщили, что они хотели бы отказаться от мониторингования МНО, 55% – положительно оценили отсутствие необходимости в подборе дозы новых пероральных антикоагулянтов, а 81% – отдали предпочтение приему препарата 1 р/д [20]. Coleman C. и соавт. [21] при регрессионном мета-анализе 29 исследований показали, что при применении сердечно-сосудистых препаратов 2 или 3 р/д приверженность к лечению была значительно ниже ($p < 0,01$), чем при их приеме 1 р/д.

Сходные данные были получены и при анализе применения новых пероральных антикоагулянтов. Например, McHorney C. и соавт. оценивали приверженность к лечению ривароксабаном, дабигатраном и апиксабаном на основании аптечной базы данных более чем у 21000 пациентов [22]. В течение более 300 дней доля пациентов, у которых приверженность к антикоагулянтной терапии составляла $>80\%$, в группе ривароксабана была достоверно выше, чем в двух других группах ($p < 0,001$).

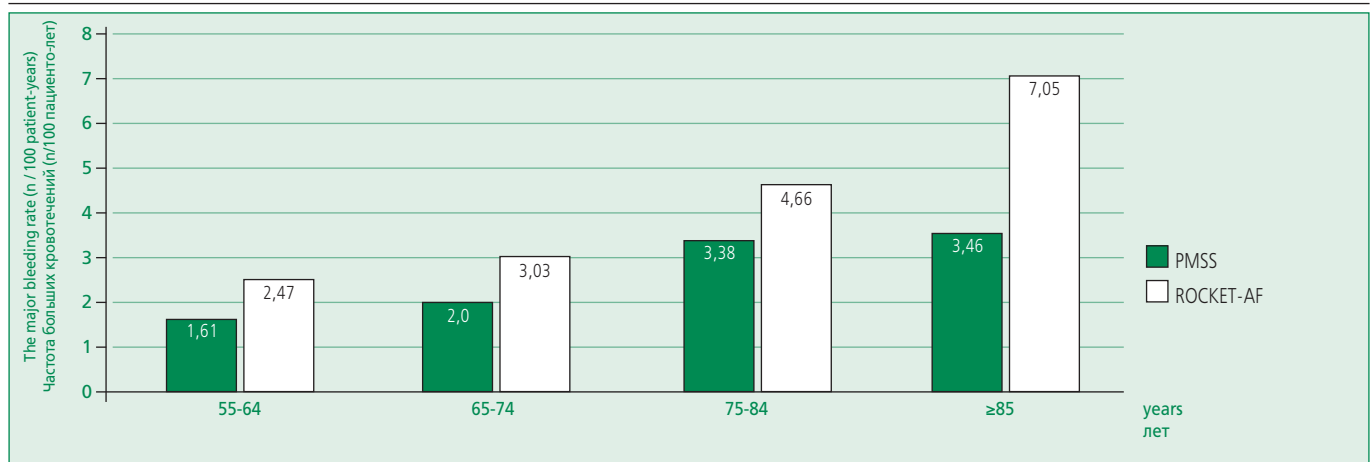


Figure 2. The major bleeding rate for rivaroxaban treatment in different age groups of patients with AF in the PMSS and ROCKET-AF study

Рисунок 2. Частота больших кровотечений при лечении ривароксабаном в различных возрастных группах больных с ФП в исследованиях PMSS и ROCKET-AF

Высокую приверженность к лечению ривароксабаном подтверждают результаты анализа дрезденского регистра, в который были включены 1204 пациента с неклапанной ФП [23]. Частота отмены препарата в течение первого года составила около 15%. Как и в исследовании XANTUS, частота инсульта, транзиторных ишемических атак (ТИА) и системных эмболий в этом регистре была низкой (1,7 на 100 пациенто-лет), причем у больных, получавших ривароксабан в дозе 20 мг/д, она была ниже (1,25 на 100 пациенто-лет), чем у пациентов, которым препарат назначали в дозе 15 мг/д (2,7 на 100 пациенто-лет) [24]. Последний результат, скорее всего, связан не с меньшей эффективностью более низкой дозы ривароксабана, а с более высоким риском развития инсульта и системных эмболий у пациентов, которым препарат назначали в дозе 15 мг/д. Среди них значительную долю составляли больные с нарушением функции почек, хотя следует отметить, что врачи при выборе более низкой дозы учитывали и другие факторы, в частности старческий возраст и наличие сопутствующих заболеваний, что не соответствует инструкции по применению ривароксабана. Частота больших кровотечений составила 3,0 на 100 пациенто-лет и была ниже, чем в исследовании ROCKET AF. Таким образом, результаты регистра подтвердили, что безопасность ривароксабана в обычной клинической практике не ухудшалась по сравнению с таковой в контролируемом рандомизированном исследовании.

С. Тамайо и соавт. в 5-летнем наблюдательном постмаркетинговом исследовании (PMSS) изучали безопасность ривароксабана на основании медицинской базы данных Министерства обороны США [25]. Большие кровотечения наблюдались у 478 из 27467 больных с неклапанной ФП, получавших ривароксабан (2,86 на 100 пациенто-лет). Пациенты с большими кровотечениями были старше и чаще страдали сопут-

ствующими заболеваниями, в том числе артериальной гипертензией, коронарной болезнью сердца, сердечной недостаточностью и заболеванием почек. Чаще всего развивались большие кровотечения из желудочно-кишечного тракта (423/478; 88%), реже – внутричерепное кровотечение (36/478; 7,5%). Однако частота смертельных кровотечений была низкой (0,08 на 100 пациенто-лет), а средний возраст умерших пациентов составил 82,4 года. Частота больших кровотечений в постмаркетинговом исследовании, как и в исследовании XANTUS, была ниже, чем в исследовании ROCKET-AF, причем эта тенденция проявлялась во всех возрастных группах (рис. 2).

Дабигатран

Эффективность и безопасность дабигатрана, ингибирующего тромбин, в профилактике ишемического инсульта изучались в исследовании RE-LY у 18113 пациентов с неклапанной ФП [13]. В течение 2 лет (медиана) частота инсульта (ишемического или геморрагического) и системных тромбоэмболий при лечении дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/д снизилась на 34% по сравнению с варфарином ($p < 0,001$), а при применении дабигатрана в дозе 110 мг 2 р/д была сопоставимой с таковой в группе варфарина. Применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/д привело к значимому снижению частоты геморрагического ($p < 0,001$) и ишемического ($p = 0,03$) инсульта, в то время как при назначении препарата в меньшей дозе было отмечено статистически значимое снижение риска внутричерепных кровотечений ($p < 0,001$).

В последние 2 года опубликованы результаты нескольких крупных исследований, в которых изучали эффективность и безопасность дабигатрана в клинической практике. В один из анализов датского регистра были включены 2398 пациентов с ФП и инсуль-

Table 2. The adjusted risk of thromboembolic events and bleeding in the treatment of dabigatran at doses of 110 and 150 mg twice daily compared to warfarin [adapted on 27]

Таблица 2. Скорректированный риск развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений при лечении дабигатраном в дозах 110 и 150 мг 2 р/д по сравнению с варфарином [адаптировано по 27]

Группа	Препарат сравнения	ОШ (95% ДИ)
Тромбоэмболии		
Все пациенты	Дабигатран 110 мг 2 р/д	2,92 (1,68-5,07)
	Дабигатран 150 мг 2 р/д	3,79 (2,19-5,59)
Получавшие АВК	Дабигатран 110 мг 2 р/д	3,52 (1,40-8,84)
	Дабигатран 150 мг 2 р/д	5,79 (1,81-18,56)
Без АВК	Дабигатран 110 мг 2 р/д	0,95 (0,47-1,91)
	Дабигатран 150 мг 2 р/д	1,14 (0,60-2,16)
Кровотечения		
Все пациенты	Дабигатран 110 мг 2 р/д	2,29 (1,77-2,98)
	Дабигатран 150 мг 2 р/д	1,01 (0,60-1,68)
Получавшие АВК	Дабигатран 110 мг 2 р/д	3,30 (2,40-4,53)
	Дабигатран 150 мг 2 р/д	1,11 (0,46-2,67)
Без АВК	Дабигатран 110 мг 2 р/д	1,13 (0,69-1,85)
	Дабигатран 150 мг 2 р/д	0,79 (0,41-1,54)
АВК – антагонисты витамина К; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал		

том/ТИА в анамнезе, которые начали лечение дабигатраном в дозах 110 или 150 мг 2 р/д [26]. Пациентов наблюдали в течение в среднем около года. В выборке пациентов, которых переводили на лечение дабигатраном с варфарина, выявили увеличение риска инсульта/ТИА при применении дабигатрана в дозах 110 и 150 мг 2 р/д по сравнению с таковым при продолжении терапии варфарином (в 1,99 и 2,34 раза, соответственно). В то же время в выборке пациентов, которые впервые начали лечение дабигатраном или варфарином, частота инсульта/ТИА достоверно не отличалась между двумя группами.

В другом анализе датского регистра были сопоставлены результаты применения дабигатрана в дозах 110 и 150 мг 2 р/д и антагонистов витамина К у 1612, 1114 и 49640 пациентов с ФП, соответственно [27]. Как и в предыдущем исследовании, пациентов стратифицировали с учетом предыдущего опыта применения антагонистов витамина К. В выборке больных, которые ранее получали антагонисты витамина К, риск тромбоэмболий при лечении дабигатраном в дозах 110 и 150 мг 2 р/д был выше, чем в группе сравнения [отношение шансов (ОШ) 3,52; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,40-8,84 и 5,79; 95% ДИ 1,81-18,56, соответственно; рис. 3]. В то же время у больных, которые впервые начали прием антикоагулянтов, риск тромбоэмболических осложнений был сходным в трех группах. Риск кровотечений увеличился только при лечении дабигатраном в дозе 110 мг 2 р/д у больных, которые ранее получали антагонисты витамина К. Таким образом, в двух когортных исследованиях переход с антагонистов витамина К на дабигатран у больных, пе-

ренесших инсульт/ТИА, ассоциировался с увеличением риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений. Причина этих неожиданных результатов неясна. Тем не менее, авторы рекомендовали соблюдать осторожность при замене антагонистов витамина К на дабигатран у больных с ФП.

В США ретроспективно анализировали частоту неблагоприятных исходов при лечении дабигатраном или варфарином у 134414 пожилых пациентов с ФП (37587 пациенто-лет наблюдения), получавших медицинскую помощь в рамках программы Medicare [28]. При лечении дабигатраном по сравнению с варфарином было выявлено снижение риска развития ишемического инсульта (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,67-0,96), внутричерепного кровотечения (ОШ 0,34; 95% ДИ 0,26-0,46) и смерти (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,77-0,96). Риск острого инфаркта миокарда достоверно не отличался между двумя группами, в то время как риск развития большого желудочно-кишечного кровотечения при лечении дабигатраном увеличился на 28% (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,14-1,44). Выявленные различия были более выраженными при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/д, в то время как при лечении препаратом в дозе 75 мг 2 р/д риск неблагоприятных исходов был сопоставимым с таковым в группе варфарина (за исключением снижения риска внутричерепного кровотечения при лечении дабигатраном). Таким образом, это исследование не подтвердило более высокий риск развития инфаркта миокарда по сравнению с таковым при лечении варфарином, который был ранее продемонстрирован в двойном слепом, рандомизированном

исследовании RE-LY и некоторыми авторами считается свойственным всем ингибиторам тромбина [29]. Однако проведенное исследование было ретроспективным, что повышает вероятность системной ошибки. Следует также отметить, что примерно половине больных в каждой группе был выписан всего один рецепт на антикоагулянт, т.е. многие пациенты продолжали антикоагулянтную терапию в течение относительно короткого срока, а у части больных доза дабигатрана составляла 75 мг 2 р/д, которая не зарегистрирована в Европе и России для профилактики ишемического инсульта у пациентов с ФП.

В другом когортном ретроспективном исследовании сравнивали риск кровотечений при лечении дабигатраном (n=1302) и варфарином (n=8102) у больных с ФП, начавших антикоагулянтную терапию в течение 60 дней после установления диагноза [30]. Лечение дабигатраном ассоциировалось с более высоким риском любых кровотечений (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,20-1,41), больших кровотечений (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,36-1,83) и желудочно-кишечных кровотечений (ОШ 1,85; 95% ДИ 1,64-2,07) по сравнению с варфарином, однако риск внутримозговых кровотечений был достоверно ниже в группе дабигатрана (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,20-0,50). Увеличение риска больших кровотечений и желудочно-кишечных кровотечений было выявлено во всех подгруппах пациентов, особенно у больных с хронической болезнью почек. В последней группе следует осторожно применять любые антикоагулянты, учитывая более высокий риск не только тромбоэмболических осложнений, но и кровотечений [31].

Chang H. и соавт. изучали частоту желудочно-кишечных кровотечений в ретроспективном когортном исследовании при лечении варфарином (n=39607), ривароксабаном (n=1649) и дабигатраном (n=4907) [32]. Пациенты группы дабигатрана были старше больных двух других групп. Частота желудочно-кишечных кровотечений была самой высокой при лечении дабигатраном и самой низкой при применении ривароксабана (9,01, 3,41 и 7,02 на 100 пациенто-лет в группах дабигатрана, ривароксабана и варфарина, соответственно). Однако при внесении поправки на различные кофакторы достоверной разницы риска желу-

дочно-кишечных кровотечений между группами не выявили. В другом ретроспективном когортном исследовании также не было отмечено существенной разницы риска желудочно-кишечных кровотечений при лечении новыми пероральными антикоагулянтами (ривароксабаном и дабигатраном) и варфарином [33].

Закключение

Новые пероральные антикоагулянты имеют преимущества перед варфарином по эффективности и безопасности и постепенно вытесняют антагонисты витамина К в профилактике инсульта у больных с неклапанной ФП. Повышению приверженности к лечению прямыми пероральными ингибиторами факторов свертывания крови способствуют отсутствие необходимости в титровании дозы и мониторинговании МНО, и более низкий риск взаимодействия с другими препаратами по сравнению с варфарином. Результаты наблюдательных проспективных и ретроспективных когортных исследований в целом подтверждают безопасность и эффективность новых пероральных антикоагулянтов в клинической практике. Например, в проспективном исследовании XANTUS были установлены низкая частота тромбоэмболических и геморрагических осложнений при лечении ривароксабаном у больных с ФП, и высокая приверженность к антикоагулянтной терапии. Результаты ретроспективных когортных исследований дабигатрана были неоднозначными. В некоторых из них было отмечено некоторое ухудшение результатов лечения при назначении дабигатрана больным, которые ранее уже получали антагонисты витамина К. Интерпретировать эти данные следует осторожно, так как они были получены в нерандомизированных исследованиях, что не исключает возможность системной ошибки, например, связанной с отбором пациентов.

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке компании «Байер», что никоим образом не повлияло на собственное мнение автора.

Disclosures. The article was published with the help of Bayer, but it did not affect the author's own opinion.

References / Литература

1. Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001486.
2. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
3. Yavelov IS, Moiseev SV. Antithrombotic therapy in current guidelines for the treatment of atrial fibrillation. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2011; 20 (3): 64-70. In Russian (Явельов И.С., Моисеев С.В. Анти тромботическая терапия в современных рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2011;20(3):64-70).
4. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-72.
5. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857-67.
6. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-e76.
7. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II. *Am J Med* 2015;128(12):1306-13.
8. Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD Registry. *PLoS ONE* 2013;8(5):e63479.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
10. Hankey G, Patel M, Stevens S, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11(4):315-22.
11. Moiseyev VS, Tchelstov VV. The modern view of prevention in atrial fibrillation: study ROCK-ET AF and J-ROCKET AF. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2012; 21 (3): 32-8. In Russian (Моисеев В.С., Челызов В.В. Современный взгляд на профилактику инсульта при фибрилляции предсердий: исследования ROCK-ET AF и J-ROCKET AF. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2012;21(3):32-8).
12. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al., on behalf of the XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37(14):1145-53.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARIOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
15. Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, et al. Persistence with therapy among patients treated with warfarin for atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2012;172:1687-9.
16. Song X, Sander SD, Varker H, Amin A. Patterns and predictors of use of warfarin and other common long-term medications in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;12:245-53.
17. Bushnell CD, Olson DM, Zhao X, et al. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke. *Neurology* 2011;77:1182-90.
18. Simons LA, Ortiz M, Germanos P, Calcino G. Persistence on warfarin in patients with atrial fibrillation: experience in Australia 2006-2009. *Australian Family Physician* 2013;42(9):659-61.
19. Moiseev SV. Adherence to anticoagulant therapy: problems and solutions. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2014; 23 (4): 23-8. In Russian (Моисеев С.В. Приверженность к антикоагулянтной терапии: проблемы и пути решения. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2014;23(4):23-8).
20. Zamorano JL, Greiner W, Sandberg A, et al. Patient preferences for chronic treatment for stroke prevention: results from the European Patients survey in Atrial Fibrillation (EUPS-AF). Annual Congress of the European Society of Cardiology, Munich, August 26th, 2012.
21. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012;28(5):669-80.
22. McHorney CA, Crivera C, Laliberté F, et al. Adherence to non-VKA oral anticoagulant medications based on the pharmacy quality alliance measure. *Curr Med Res Opin* 2015; 22:1-7.
23. Beyer-Westendorf J, Förster K, Ebertz F, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients—results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace* 2015;17(4):530-8.
24. Hecker J, Marten S, Keller L, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost* 2016; 115. doi.org/10.1160/TH15-10-0840.
25. Tamayo S, Peacock F, Patel M, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol* 2015;38(2):63-8.
26. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, et al. Dabigatran and warfarin for secondary prevention of stroke in atrial fibrillation patients: A nationwide cohort study. *Amer J Med* 2014;127:1172-8.
27. Sorensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open* 2013;3:e002758.
28. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131(2):157-64.
29. Artang R, Rome E, Nielsen JD, Vidaillet HJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol* 2013;112(12):1973-9.
30. Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2015;175(1):18-24.
31. Moiseev SV, Kiyakbaev GG, Fomin VV. New oral anticoagulants in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2015; 24 (3): 5-11. In Russian (Моисеев С.В., Киякбаев Г.Г., Фомин В.В. Новые пероральные антикоагулянты в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2015;24(3):5-11).
32. Chang HY, Zhou M, Tang W, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015;350:h1585.
33. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h1857.

Поступила: 08.04.2016

Принята в печать: 11.04.2016

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель*

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

Представлен обзор клинических исследований, свидетельствующих о внекостном (плейотропном) влиянии витамина D с детальным описанием патогенетических путей реализации указанных эффектов. С учетом данных современных исследований рассматривается связь витамина D с сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями почек, нарушениями иммунной и нервной систем, старением.

Ключевые слова: витамин D, плейотропные эффекты, старение, теломеры, теломераза, сердечно-сосудистые заболевания.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):227-233

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233>

Pleiotropic effects of vitamin D

O.M. Drapkina, R.N. Shepel'

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

Review of clinical studies showing the pleiotropic effect of vitamin D with a detailed description of pathogenetic ways to implement these effects is presented. Relation of vitamin D with cardiovascular diseases, kidney diseases, disorders of the immune and nervous systems, aging is discussed according to results of current researches.

Keywords: vitamin D, pleiotropic effects, aging, telomeres, telomerase, cardiovascular diseases.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):227-233

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): r.n.shepel@mail.ru

Введение

Витамин D известен медицинской науке около ста лет, при этом только в последние 20 лет стало понятно, что его биологические эффекты выходят далеко за рамки обмена кальция и фосфора. Открытие и изучение метаболитов витамина D в корне изменило научные представления о его влиянии на организм человека. Наряду с общеизвестными патологическими состояниями и заболеваниями, такими как рахит, остеопороз, остеомалация и др. обнаружены новые механизмы влияния витамина D на физиологические процессы в различных органах и системах.

В настоящей статье проведен обзор клинических исследований, свидетельствующих о внекостном (плейотропном) влиянии витамина D и детально описаны патогенетические пути реализации указанных эффектов.

Витамин D и заболевания сердечно-сосудистой системы

Уровень витамина D в сыворотке крови рассматривается как независимый предиктор сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Установлена связь между сывороточной концентрацией витамина D и риском развития атеросклероза, ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), артериальной гипертензией (АГ) и заболеванием периферических сосудов [2-3]. Двукрат-

ное увеличение концентрации метаболита витамина D 25-гидроксикальциферола [25(OH)D] в плазме крови ассоциировано со снижением смертности на 20% от заболеваний сердечно-сосудистой системы и снижением общей смертности на 23% [4]. Увеличение уровня 25(OH)D до 30-60 нг/мл позволяет снизить риск инфаркта миокарда у мужчин до 30-50%, а риск облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей – на 80% [5-6].

Эндотелий является главным регулятором сосудистого гомеостаза и оказывает влияние на вазоконстрикцию, вазодилатацию, пролиферацию гладкомышечных клеток, воспаление, тромбообразование и фибринолиз [7]. При повреждении данного слоя сосудистой стенки возникает эндотелиальная дисфункция, которая имеет определяющее значение в развитии атеросклероза. Протективная роль витамина D в снижении риска развития атеросклероза заключается в следующих эффектах: 1) увеличение количества эндотелиального оксида азота; 2) ингибирование агрегации и адгезии тромбоцитов и лейкоцитов; 3) уменьшение окислительного стресса; 4) влияние на мышечный тонус сосудов; 5) уменьшение синтеза метаболитов, оказывающих сосудосуживающее действие; 6) ингибирование высвобождения провоспалительных цитокинов; 7) модулирование иммунного ответа; 8) ингибирование пролиферации и миграции сосудистых гладкомышечных клеток [8].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) также занимает важное место в контроле тонуса сосудов и уровня артериального давления, электролитного состава крови и водно-солевого обмена. К настоя-

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор,

зам. директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ

Шепель Руслан Николаевич – м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ГНИЦ ПМ

щему моменту имеются данные, свидетельствующие о том, что витамин D способен ингибировать синтез ренина и снижать активность РААС. В эксперименте на мышах, которые были лишены рецепторов к витамину D, регистрировалось повышение уровня ренина и ангиотензина (АТ) II в крови, что в свою очередь являлось причиной значительного повышения артериального давления, развития гипертрофии левого желудочка сердца и полидипсии [9]. Введение антагониста рецепторов АТII или ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) предупреждало или нивелировало вышеуказанные нарушения. Кроме того, добавление витамина D к стандартной антигипертензивной терапии пациентов с АГ приводило к более значительному снижению систолического артериального давления и улучшению функции левого желудочка [10].

Витамин D оказывает влияние на синтез и секрецию кардиомиоцитами предсердного натрийуретического пептида (ПНУП), в числе свойств которого имеются гипертрофические и фибротические эффекты [11]. Дефицит активных форм витамина D приводит к экспрессии ПНУП, тем самым привнося прогипертрофический вклад в процессах ремоделирования миокарда [12]. Посредством ингибирования секреции провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов витамин D оказывает влияние на развитие атеросклероза и процессы кальцификации артерий [13]. Регулируя экспрессию матричного GLA-белка (ген MGP), витамин D снижает синтез воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкины), тем самым ингибируя процессы ангиогенеза [14].

Несмотря на четкую обратную связь между уровнем концентрации витамина D и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, механизмы этой взаимосвязи требуют дальнейшего клинического изучения.

Витамин D и заболевания почек

По данным многочисленных проспективных исследований даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости. Распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохраненной функцией [15]. Кроме того, выявлена независимая обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) меньше 60 мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, развитием ССЗ и госпитализацией.

Терапия хронической болезни почек (ХБП) до сих пор остается актуальной проблемой. Лекарственные препараты из группы иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина показали высокую эффективность в за-

медлении снижения СКФ. Тем не менее, в настоящее время продолжается поиск новых терапевтических воздействий на данный показатель.

Низкая концентрация витамина D в плазме крови встречается у 32% пациентов 2-3 стадии ХБП и у 60% пациентов 4-5 стадии [16]. Недостаток витамина D ассоциируется с увеличением альбуминурии на ранних стадиях ХБП [17]. В то же время в рамках крупного исследования прием 2 мкг парикальцитола в течение мес снижал альбуминурию независимо от состояния почек, показателей артериального давления и уровня паратгормона [18]. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что терапия с использованием витамина D уменьшает выраженность гломерулосклероза, гипертрофии клубочков, мезангиальной пролиферации и интерстициального фиброза, тем самым замедляя прогрессирование ХБП [19,20]. Перечисленные выше эффекты ученые объясняют противовоспалительным и антифиброзным действием витамина D [21,22].

Витамин D и иммунная система

Интересным является факт, что у пациентов, которые имеют заболевания, обусловленные дефицитом витамина D, среди сопутствующей патологии достаточно часто встречаются рецидивы инфекционных заболеваний [23,24]. Более того, имеется высокая ассоциативная связь между уровнем сывороточного витамина D и риском развития инфекционных (острые респираторные вирусные инфекции, туберкулез), хронических воспалительных (болезнь Крона), аллергических (бронхиальная астма), аутоиммунных (рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, псориаз), сердечно-сосудистых (АГ, ХСН) заболеваний [25]. Более детальное изучение этих связей позволило установить, что витамин D играет одну из ключевых функций в регулировании иммунного ответа организма.

Известно, что первой линией клеток, запускающих каскад реакций в ответ на инфекцию, являются макрофаги, дендритные клетки и лимфоциты [26]. Активная форма витамина D – 1,25(ОН)₂D₃ усиливает ингибирующую функцию Т-клеток, модулирует антигенраспознающие рецепторы Т-лимфоцитов, обеспечивает снижение числа Th1/Th17 CD4+ Т-лимфоцитов, увеличивает число регуляторных Т-лимфоцитов. Наличие достаточного количества 1,25(ОН)₂D₃ обеспечивает снижение синтеза провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α [27]. Активная форма витамина D также способствует дифференцировке моноцитов в зрелые макрофаги посредством индукции р21 [28]. Витамин D регулирует продукцию антимикробных пептидов кателицидина и β-дефензина-2, играющих важную роль во

врожденном иммунном ответе [29]. За счет снижения числа Th1 и ингибирования синтеза ИЛ-12 и интерферона- γ 1,25(OH) $_2$ D $_3$ способен положительно влиять на течение туберкулеза [30]. Особый интерес противовоспалительной функции витамина D представлен в трансплантации органов и тканей. Результаты исследований свидетельствуют о том, что прием витамина D может быть более эффективным, чем прием циклоспорина в максимальных дозах для предотвращения процессов отторжения трансплантата [31].

Витамин D и болезни нервной системы

Активная форма витамина D (кальцитриол) обладает способностью проникать через гемато-энцефалический барьер, оказывая нейротропное действие путем снижения концентрации ионов кальция в мозге [32,33]. Как известно, высокая концентрация ионов Ca оказывает нейротоксичный эффект, который подавляется при введении кальцитриола [33]. При этом происходит снижение концентрации уровня Ca вследствие экспрессии Ca-связывающих белков (парвалбумина и калбиндинов), ингибирования экспрессии кальциевых каналов L-типа в гиппокампе и снижения активности γ -глутамилтранспептидазы [34-37]. Кроме того, нейротропная роль витамина D реализуется путем синтеза фактора роста нервов, нейротрофина NT-3, глиального нейротрофического фактора и нейротрофинового рецептора p75NTR, что обеспечивает терапевтический эффект при состояниях, характеризующихся ишемией мозга [38]. Следует отметить, что кальцитриол оказывает также иммуносупрессивный эффект на нервную систему, индуцируя синтез ИЛ-4 и трансформирующего ростового фактора, а также подавляет экспрессию астроцитами провоспалительных цитокинов ИЛ-6, фактора роста опухоли и макрофагоколониестимулирующего фактора [39]. Активная форма витамина D также способна оказывать влияние на проводимость двигательных нейронов и синтез нейротрофических факторов, тем самым предотвращая повреждение нервных клеток [40].

Подтверждением вышесказанного являются результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо контролируемого исследования, выполненного в Японии [41]. У пациентов с болезнью Паркинсона (n=56) спустя 12 мес после начала приема добавок витамина D $_3$ в дозе 1200 Ед/д отмечалось замедление темпов развития заболевания и стабилизация общего состояния (p=0,005) в сравнении с группой плацебо (n=58). Нейротропный эффект витамина D прослеживается не только у пациентов с болезнью Паркинсона, но и при других нейропатологиях. Так, в одном обсервационном исследовании с участием

202 пациентов с болезнью Альцгеймера прием витамина D (с учетом назначенных лекарственных средств, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и наличия остеопороза) ассоциировался с замедлением прогрессирования заболевания до более тяжелой стадии, отмеченного на год позже по сравнению с участниками, не получавшими лечения витамином D [42]. Подобная ситуация наблюдается у пациентов с рассеянным склерозом. Согласно результатам исследования, проведенного группой ученых во главе с C.J. Willer, у пациентов с концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови выше 40 нг/мл вероятность развития рассеянного склероза на 62% меньше, чем у тех, у кого данный показатель не превышает 25 нг/мл [43]. В другом исследовании с участием более 7 млн. военнослужащих США удалось установить, что у лиц моложе 20 лет со средней концентрацией 25(OH)D более 40 нг/мл риск развития рассеянного склероза на 91% ниже в сравнении с теми, у кого уровень 25(OH)D был менее 40 нг/мл [44].

Кроме вышеперечисленных заболеваний, дефицит витамина D ассоциируется с риском развития эпилепсии, аутизма, шизофрении, сезонно-эмоциональной лабильностью и рядом других заболеваний [45-48].

Витамин D и онкологические заболевания

К настоящему моменту известны ряд патогенетических механизмов, посредством которых витамин D оказывает профилактический эффект в отношении риска развития онкологических заболеваний:

1. Локальный синтез 1,25(OH) $_2$ D в молочной железе, толстом кишечнике, предстательной железе и в клетках других органов регулирует активность различных генов, которые контролируют пролиферацию, включая p21 и p27, а также гены, которые ингибируют ангиогенез и индуцируют апоптоз, тем самым регулируя процессы нормальной клеточной пролиферации и дифференцировки [49].

2. Пролиферация опухолевых клеток связана с гиперэкспрессией TGF- α и эпидермального фактора роста (EGFR). Активация EGFR вследствие гиперэкспрессии его рецепторов, повышенной продукции факторов роста или мутации может приводить к избыточной стимуляции сигнальных путей. Активный витамин D может ингибировать TGF α /EGFR-сигнальные пути [50].

3. Активная форма витамина D повышает синтез ингибиторов циклин-зависимой киназы p21 и p27, останавливающей клеточный цикл и блокирующей онкопротеин c-Мус, что сопровождается замедлением пролиферации [51].

4. Активная форма витамина D снижает синтез антиапоптотических белков, в том числе Bcl2, которые

уменьшают скорость пролиферации раковых клетках в фазе G0/G1 клеточного цикла [51].

5. Активный витамин D может индуцировать экспрессию CCAAT/энхансер связывающего белка-бета (C/EBP β), который влияет на пролиферацию клеток и выход части клеток из клеточного цикла [52].

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о возможности использования витамина D при лечении онкологических заболеваний. Кроме того, имеются данные о профилактической роли витамина D в отношении рака молочной железы, предстательной железы, кишечника, поджелудочной железы [53]. Исследования показали, что адекватное содержание витамина D в организме является важным фактором в предупреждении нескольких типов рака и общей смертности.

В частности, в результате одного эпидемиологического исследования установлено, что при концентрации 25(OH)D более 80 нмоль/л риск развития колоректального рака снижается в 2 раза, а увеличение концентрации активной формы витамина D позволяет ежегодно предупредить до 49000 новых случаев онкозаболеваний [54]. Кроме того, увеличение 25(OH)D в плазме крови до 30-50 нг/мл ассоциируется со снижением риска развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе на 30-50%, рака эндометрия на 35%, рака яичников на 20-25%. В проспективном перекрестном исследовании при проведении колоноскопии 3121 человеку в возрасте старше 50 лет (96% мужчины) было установлено, что 10% из участников исследования имели, по крайней мере, одно онкологическое заболевание [55]. Ученые заметили, что у лиц, имеющих самый высокий (более 645 МЕ/сут) уровень витамина D, наличие онкозаболеваний встречалось значительно реже. В целом, согласно результатам ряда исследований, оптимальными уровнями витамина D для профилактики онкологических исследований является 40-60 нг/мл (100-150 нмоль/л) [56].

Витамин D и процессы старения

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о связи между длиной теломер и риском развития артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, атеросклероза, инфаркта миокарда, сахарного диабета, ожирения, инсульта, онкологических заболеваний [57-61]. В этой связи становится актуальным поиск путей, благодаря которым удалось бы повлиять на скорость укорочения теломер, и тем самым предупредить развитие возраст-ассоциированных заболеваний и процессов старения.

Теломерами называют специализированные концевые районы линейной хромосомной ДНК, состоя-

щие из многократно повторяющихся коротких последовательностей гексануклеотидов 5'-TTAGGG-3' (Т – тимин, А – аденин, G – гуанин) и специфических белков (комплекс shelterin и вспомогательные белки) [62].

Теломеры никаких белков не кодируют. Тем не менее, они выполняют ряд важных функций, среди которых сохранение целостности генома эукариотической клетки путем защиты от слияния концов хромосом, обеспечение фиксации хромосом к ядерной оболочке, влияние на экспрессию генов, определение репликационного потенциала клетки и многие другие.

Длина теломерного участка хромосомы человека составляет от 5000 до 20000 пар нуклеотидов (п.н.). При достижении критической длины теломер (менее 2000 п.н.) в клетке наступает резкое нарушение метаболических процессов, результатом чего является гибель клетки. В настоящее время известен ряд факторов, ассоциирующихся с увеличением скорости укорочения теломер: низкий уровень физической активности, высокое содержание поваренной соли, продолжительность сна, курение табака, хронический психологический стресс, социальные факторы и др. [63-67]. В то же время продолжается поиск лекарственных препаратов, которые способны остановить и/или замедлить скорость укорочения теломер. Некоторые ученые выдвигают гипотезу о том, что увеличение показателей выживаемости кардиологических пациентов, длительно принимающих статины, может быть объяснено воздействием препаратов данной группы на теломеры. Spyridopoulos I. и соавт. доказали, что статины способны повысить миграционную способность эндотелиальных клеток-предшественниц посредством влияния через TRF2 – белок, входящий в состав шелтерин-комплекс Т-петли теломер [68]. Аналогичные данные имеются в отношении омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, витамина B12 [69,70].

Витамин D снижает концентрацию медиаторов системного воспаления, таких как интерлейкин-2 и фактор некроза опухоли-альфа. Кроме того, иммуносупрессивные свойства витамина D подтверждает обратная зависимость между его концентрацией в плазме крови и уровнем маркера воспаления – С-реактивного белка (СРБ). Рецепторы витамина D экспрессируются повсеместно (Т- и В-лимфоциты, моноциты, естественные клетки-киллеры), и посредством снижения уровня цитокинов и других провоспалительных факторов витамин D оказывает стойкое противовоспалительное и антипролиферативное действие. Таким образом, витамин D способен косвенно снизить скорость истощения теломер, что подтверждают ряд клинических исследований.

Одним из первых исследований, подтверждающим влияние витамина D на длину теломер, является работа под руководством J.B. Richards [71]. В исследовании

приняли участие 2160 женщин в возрасте 18-80 лет (средний возраст участников 49,4 года). После поправок на возраст и другие параметры (менопауза, проведение гормонзаместительной терапии, физическая активность, сезонные колебания витамина D и пр.) была установлена прямая корреляционная связь между концентрацией витамина D в сыворотке крови и длиной теломер лейкоцитов. Разница в длине теломер у лиц с самой высокой ($124 \pm 37,3$ нмоль/л) и самой низкой ($40,9 \pm 11$ нмоль/л) концентрацией витамина D составила 107 пар оснований ($p=0,0009$), что эквивалентно 5 годам старения теломер в исследуемой выборке пациентов. Кроме того, авторы проанализировали субпопуляцию 700 женщин, которые использовали добавки витамина D. В этой группе длина теломер также оказалась больше в группе женщин, употребляющих добавки витамина D, чем у женщин, которые их не использовали, однако это различие не было статистически значимым.

Связь «концентрация витамина D – длина теломер лейкоцитов» впоследствии была подтверждена у 1424 женщин в рамках исследования Nurses' Health Study (NHS) – у пациентов с высоким содержанием витамина D в плазме крови отмечалась большая длина теломер лейкоцитов ($p=0,02$) [72]. Кроме того, в рамках указанного исследования авторы установили, что общее потребление кальция является важным модификатором связи «концентрация витамина D – длина теломер лейкоцитов», т.к. большая длина теломер регистрировалась у лиц с низким потреблением кальция.

Наличие связи между витамином D и длиной теломер подтверждает работа группы ученых под руководством Hoffecker B.M., которые исследовали 59 афро-американских женщин, больных системной красной волчанкой (СКВ; средний возраст $39,86 \pm 11,58$ лет) [73]. После поправки на возраст и пол установлено, что у больных СКВ длина теломер была значительно короче ($0,526 \pm 0,022$), чем у пациентов контрольной группы ($0,581 \pm 0,017$, $p=0,0485$), что свидетельствует о более интенсивном процессе старения клеток в группе пациенток с СКВ. Авторы работы считают, что увеличение уровня 25(OH)D у афроамериканцев с СКВ может быть полезно в отношении поддержания длины теломер и предотвращения старения клеток, и, следовательно, возраст-зависимых заболеваний.

Особая группа пациентов в практике врача любой специальности – это пациенты, находящиеся на заместительной почечной терапии (ЗПТ). На 31.12.2011 г. в России ЗПТ получали 28548 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, при этом темп прироста этой группы пациентов в нашей стране по-прежнему опережает средне-

мировые значения [74]. Нарушения функции почек, возникающие при гипертонической болезни (относящейся к возраст-зависимым заболеваниям), чаще являются следствием заболевания, чем его причиной. Кроме того, подобные нарушения могут способствовать прогрессированию болезни, и нефросклероз, как правило, становится конечной точкой этого процесса. Существуют данные о том, что пациенты, находящиеся на гемодиализе, имеют меньшую длину теломер по сравнению с группой контроля [75]. Оценить потенциальную защитную роль активного витамина D в процессах изменения длины теломер при лечении пациентов, находящихся на гемодиализе, решили ученые во главе с M. Borras [76]. В ходе ретроспективного исследования случай-контроль в очередной раз подтвержден факт: длина теломер у пациентов, находящихся на гемодиализе, меньше по сравнению с группой контроля ($8,8 \pm 1,51$ тыс. пар оснований и $10,48 \pm 2,92$ тыс. пар оснований, соответственно; $p=0,0001$). Кроме того, было установлено, что пациенты, находящиеся на ЗПТ и получавшие витамин D, имели большую длину теломер по сравнению с пациентами на гемодиализе, в схемах лечения которых витамин D не был задействован ($9,5 \pm 0,2$ тыс. пар оснований и $8,4 \pm 0,2$ тыс. пар оснований, соответственно; $p=0,003$).

Заключение

Хроническое воспаление и окислительный стресс являются ключевыми факторами, определяющими биологию старения [77]. Одной из главенствующих теорий в настоящее время служит теломерная теория старения. Ряд факторов, усиливающих окислительный стресс и воспаление, относят к генетическим или немодифицируемым. Другие – модифицируемые, являются не менее важными и привлекают внимание научной общественности в связи с тем, что, оказывая влияние на них, можно предотвратить ряд социально-значимых заболеваний. К числу таких факторов относят курение, ожирение, малоподвижный образ жизни и пр., негативное влияние которых ассоциируется с укорочением теломер [78-80]. В то время как вышеперечисленные привычки образа жизни являются трудно корректируемыми, повышение концентрации витамина D посредством приема добавок к питанию и/или увеличению времени пребывания под открытым солнечным светом не составляет больших трудностей. Это оправдано тем, что ряд клинических исследований свидетельствуют о связи между уровнем сывороточного витамина D, длиной теломер и активностью теломеразы. В настоящее время существуют данные, свидетельствующие о новом плейотропном эффекте витамина D – о потенциальной пользе в борьбе со старением и возрастными забо-

леваниями. Несмотря на это, очевидна необходимость проведения дополнительных крупных клинических исследований, позволяющих установить механизмы влияния витамина D на процессы предотвращения возраст-ассоциированных заболеваний и замедления старения.

References / Литература

1. Zittermann A., Gummert F. J. Nonclassical Vitamin D actions. *Nutrients* 2010; 2(4): 408-25.
2. Kim D.H., Sabour S., Sagar U.N., et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1540-4.
3. Kassi E., Adamopoulos C., Basdra E.K., Papavassiliou A.G. Role of Vitamin D in atherosclerosis. *Circulation* 2013; 128: 2517-31.
4. Tomson J., Emberson J., Hill M., et al. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12 000 deaths. *Eur Heart J* 2013; 34(18): 1365-74.
5. Holick M.F. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic, Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2009; 7: 2-19.
6. Holick M.F. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005; 135: 11: 2739S-48S.
7. Lavie C.J., DiNicolantonio J.J., Milani R.V. Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation* 2013; 128: 2404-6.
8. Menezes A.R., Lamb M.C., Lavie C.J., DiNicolantonio J.J. Vitamin D and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29(6):571-7.
9. Li Y.C., Kong J., Wei M., et al. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *Journal of Clinical Investigation* 2002; 110(2):229-38.
10. Nadir M.A., Szejewski B.R., Witham M.D. Vitamin D and cardiovascular prevention. *Cardiovasc Ther* 2010; 28(4): 5-12.
11. Wu J., Garami M., Li Q., Gardner D.G. 1.25(OH)2D3 suppress expression and secretion of atrial natriuretic peptide from cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1995; 268: E1108-13.
12. Levin E.R., Gardner D.G., Sampson W.K. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
13. Schurgers L.J., Dissel P.E., Spronk H.M.H. et al. Role of Vitamin K and Vitamin K-dependent proteins in vascular calcification. *Zeitschrift fur Kardiologie* 2001; 90(3): 57-63.
14. Müller K., Haahr P.M., Diamant P.M., et al. 1,25-dihydroxy-Vitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine* 1992; 4(6):506-12.
15. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
16. Galkina O.V., Volkov M.M., Smirnov A.V., et al. Effects of vitamin D in patients with renal insufficiency. *Meditsinskie Novosti* 2011; 3: 35-6. In Russian (Галкина О.В., Волков М.М., Смирнов А.В., и др. Эффекты витамина D при почечной недостаточности. Медицинские Новости 2011; 3:35-6).
17. Isakova T.I., Gutiérrez O.M., Patel N.M., et al. Vitamin D deficiency, inflammation, and albuminuria in chronic kidney disease: complex interactions. *J Ren Nutr* 2011;21(4):295-302.
18. Alborzi P., Patel N.A., Peterson C. et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52:249-55.
19. Patel T.V., Singh A.K. Role of Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2009; 29(2): 113-21.
20. Foltyn V.N., Bendikov I., J. De Miranda et al. Serine racemase modulates intracellular D-serine levels through an α,β -elimination activity. *The Journal of Biological Chemistry* 2005; 280(3): 1754-63.
21. Tan X., Li Y., Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 17(2): 3382-93.
22. Tan X., Wen X., Liu Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting Vitamin D receptor-mediated sequestration of NF- κ B signaling. *Journal of the American Society of Nephrology* 2008; 19(9):1741-52.
23. Hayes C. E., Nashold F. E., Spach K. M., Pedersen L. B. The immunological functions of the Vitamin D endocrine system. *Cellular and Molecular Biology* 2003; 49(2): 277-300.
24. Asaka M., Iida H., Izumino K., Sasayama S. Depressed natural killer cell activity in uremia. Evidence for immunosuppressive factor in uremic sera. *Nephron* 1988; 49(4): 291-5.
25. Dudinskaya EN, Tkacheva ON. The role of vitamin D in the development of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2012; 11 (3): 77-81. In Russian (Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2012; 11(3): 77-81).
26. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *British Journal of Nutrition* 2003; 89(5): 552-72.
27. Kamen D.L., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med* 2010; 88: 441-50.
28. Liu M., Lee M., Cohen M., et al. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by Vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes and Development* 1996; 10(2): 142-53.
29. Schaubert J., Dorschner R. A., Coda A. B. et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a Vitamin D-dependent mechanism. *Journal of Clinical Investigation* 2007; 117(3): 803-11.

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

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

30. O'Kelly J., Hisatake J., Hisatake Y., et al. Normal myelopoiesis but abnormal T lymphocyte responses in Vitamin D receptor knockout mice. *Journal of Clinical Investigation* 2002; 109(8): 1091-9.
31. Hullett D. A., Cantorna M. T., Redaelli C. et al. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyVitamin D3. *Transplantation* 1998; 66(7): 824-8.
32. Brewer L.D., Thibault V., Chen K.C., et al. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2001; 21(1): 98-108.
33. Ibi M., Sawada H., Nakanishi M., et al. Protective effects of 1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacol* 2001; 40(6): 761-71.
34. Cornet A., Baudet C., Neveu I., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of VDR and NGF gene in Schwann cells in vitro. *J Neurosci Res* 1999; 53 (6): 742-6.
35. Li Y.C., Piro A.E., Demay M.B. Analysis of vitamin D-dependent calcium-binding protein messenger ribonucleic acid expression in mice lacking the vitamin D receptor. *Endocrinol* 1998; 139(3): 847-51.
36. Losel R., Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nature Revs Mol Cell Biol* 2003; 4(1): 46-55.
37. Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(3): 100-5.
38. Chen K.B., Lin A.M., Chiu T.H. Systemic vitamin D3 attenuated oxidative injuries in the locus coeruleus of rat brain. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 993: 313-24.
39. Canthorna M.T., Hayes C.E., DeLuca H.F. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7861-4.
40. Brown J., Bianco J.I., McGrath J.J., Eyles J.J. 1,25-DihydroxyVitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neuroscience Letters* 2003; 343(2): 139-43.
41. Suzuki M., Yoshioka M., Hashimoto M., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr* 2013; 97(5):1004-13.
42. Chaves M., Toral A., Bissoni A., et al. Treatment with vitamin D and slowing of progression to severe stage of Alzheimer's disease. *Vertex* 2014; 25(114): 85-91.
43. Willer C.J., Dymnt D.A., Sadovnick A.D., et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: Population based study. *BMJ* 2005; 330(120):120.
44. Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179460> 2006; 296(23):2832-8.
45. Kaluiff A.V., Minasyan A., Keisala T., et al. Increased severity of chemically induced seizures in mice with partially deleted Vitamin D receptor gene. *Neurosci Lett* 2006; 394: 69-73.
46. Cannell J.J. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses* 2008; 70: 750-9.
47. McGrath J., Saari K., Hakko H., et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 2004; 67: 237-45.
48. Gloth III F.M., Alam W., Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999;3: 5-7.
49. Liu M., Lee M., Cohen M., et al. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by Vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes and Development* 1996; 10(2): 142-53.
50. Cordero J.B., Cozzolino M., Lu Y. et al. 1,25-DihydroxyVitamin D down-regulates cell membrane growth- and nuclear growth-promoting signals by the epidermal growth factor receptor. *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(41): 38965-71.
51. Welsh J. Targets of Vitamin D receptor signaling in the mammary gland. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007; 22(2): 86-90.
52. Baldwin B. R., Timchenko N. A., Zahnow C. A. Epidermal growth factor receptor stimulation activates the RNA binding protein CUG-BP1 and increases expression of C/EBP β -LIP in mammary epithelial cells. *Molecular and Cellular Biology* 2004; 24(9): 3682-91.
53. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *British Journal of Nutrition* 2003; 89(5): 552-72.
54. Garland C.F. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann. Epidemiol* 2009; 19: 468-83.
55. Lieberman D.A., Prindiville S., Weiss D.G., Willett W. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA* 2003; 290(22): 2959-67.
56. Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B., Garland F.C. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Annals of Epidemiology* 2009; 19(7): 468-83.
57. Drapkina OM, Shepel RN. Modern ideas about the role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya* 2013; 19 (4): 290-8. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни. Артериальная Гипертензия 2013; 19(4): 290-8).

58. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and chronic heart failure. *Kardiologia* 2014; 54 (4): 60-7. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиология* 2014; 54(4): 60-7).
59. Cappuccio F.P., D'Elia L., Strazzullo P., Miller M.A. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33: 414-20.
60. Cappuccio F.P., Taggart F.M., Kandala N.B., et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children, adolescents and adults. *Sleep* 2008; 31: 619-26.
61. Ikehara S., Iso H., Date C., et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep* 2009; 32(3): 259-30.
62. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and telomerase complex. The main manifestations of the genetic fault. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2015; 1: 70-7. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные проявления генетического сбоя. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2015; 1: 70-7).
63. Drapkina OM, Shepel RN Social health risk factors. Focus on education. *Kardiologiya v Belarusi* 2015; 5 (42): 51-62. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Социальные факторы риска здоровья. Фокус на образование. *Кардиология в Беларуси* 2015; 5(42): 51-62).
64. Drapkina OM, Shepel RN. A diet low in salt: the pros and cons. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11 (2): 190-5. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Диета с низким содержанием поваренной соли: за и против. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11(2): 190-5).
65. Drapkina OM, Shepel RN. Duration of sleep: a modern view on the problem from the viewpoint of a cardiologist. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11 (4): 413-9. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Продолжительность сна: современный взгляд на проблему с позиций кардиолога. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11(4): 413-9).
66. Drapkina OM, Shepel RN Smoking, telomere length, and cardiovascular disease. *Kardiologiya* 2015; 55 (10): 85-9. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Курение, длина теломер и сердечно-сосудистые заболевания. *Кардиология* 2015; 55(10): 85-9).
67. Drapkina OM, Shepel RN The length of telomeres, and cardiovascular disease: emphasis on chronic psychological stress. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2015; 2: 48-53. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Длина теломер и сердечно-сосудистые заболевания: акцент на хронический психологический стресс. *Кардиология: новости, мнения, обучение* 2015; 2: 48-53).
68. Spyridopoulos I., Haendeler J., Urbich C., et al. Statins enhance migratory capacity by upregulation of the telomere repeat-binding factor TRF2 in endothelial progenitor cells. *Circulation* 2004; 110:3136-42.
69. Drapkina OM, Shepel RN. Omega-3 polyunsaturated fatty acids, and age-associated disease: reality and prospects. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11 (3): 309-16. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и возраст-ассоциированные болезни: реалии и перспективы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11(3): 309-16).
70. Xu Q., Parks C.G., DeRoo L.A., et al. Multivitamin use and telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(6): 1857-63.
71. Richards J.B., Valdes A.M., Gardner J.P., et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1420-1425.
72. Liu J.J., Prescott J., Giovannucci E., Hankinson S.E., Rosner B., Han J., et al. Plasma vitamin D biomarkers and leukocyte telomere length. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1411-7.
73. Hoffecker BM, Raffield LM, Kamen DL, Nowling TK. Systemic lupus erythematosus and vitamin D deficiency are associated with shorter telomere length among African Americans: a case-control study. *PLoS One* 2013; 8:e63725.
74. Bikbov BT, Tomilina NA. Condition replacement therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2009 years. Report to the Russian Register of renal replacement therapy. *Nefrologiya i Dializ* 2014; 16 (1): 11-127. In Russian (Бикбов Б. Т., Томилина Н. А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. *Нефрология и Диализ* 2014; 16(1): 11-127).
75. Ramirez R., Carracedo J., Soriano S., et al. Stress-induced premature senescence in mononuclear cells from patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 353-9.
76. Borras M., Panizo S., Sarro F., et al. Assessment of the potential role of active vitamin D treatment in telomere length: a case-control study in hemodialysis patients. *Clin Ther* 2012; 34: 849-56.
77. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239-47.
78. Valdes A.M., Andrew T., Gardner J.P., et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005; 366: 662-4.
79. Nawrot T.S., Staessen J.A., Gardner J.P., Aviv A. Telomere length and possible link to X chromosome. *Lancet* 2004; 363: 507-10.
80. Drapkina OM, Shepel RN. Physical inactivity - century disease: physical inactivity as a risk factor for diseases of the cardiovascular system and premature aging. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2015; 3: 53-8. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Гиподинамия - болезнь века: низкая физическая активность как фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы и преждевременного старения. *Кардиология: новости, мнения, обучение* 2015; 3: 53-8).

Поступила: 14.03.2016
Принята в печать: 07.04.2016

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И РОЛЬ НИТРАТОВ И БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А.Н. Бритов*

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

Обсуждается значение ишемической болезни сердца, а также некоторых других сердечно-сосудистых заболеваний в патогенезе эндотелиальной дисфункции, которая происходит в самых ранних стадиях заболеваний. Обсуждается взаимодействие сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов, продуцируемых эндотелием сосудов. Обсуждается роль ряда лекарственных препаратов (нитраты, бета-адреноблокаторы и др.), лечебный эффект которых в определенной степени обусловлен корректирующим воздействием на функцию эндотелия.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, нитраты, бета-адреноблокаторы

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):234-238

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-234-238>

Endothelial dysfunction and role nitrates and beta-blockers in its correction in ischemic heart disease

A.N. Britov*

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10-3, Moscow, 101990 Russia

The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of ischemic heart disease and some other cardiovascular diseases is considered. The endothelial dysfunction takes place at the earliest stages of diseases. The interaction of vasodilator and vasoconstrictor factors produced by vascular endothelium is discussed. The treating effect of some medicinal products (nitrates, beta-blockers and others) is analyzed from the point of view of their correcting influence on endothelial function.

Keywords: ischemic heart disease, endothelial dysfunction, nitrates, beta-blockers.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):234-238

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-234-238>

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

Введение

Сосудистый эндотелий, имеющий огромную площадь (некоторые авторы сравнивают ее с несколькими футбольными полями), синтезирует и выбрасывает в системный и региональный кровоток целый спектр вазоактивных субстанций, которые играют весьма существенную роль в регуляции системы кровообращения [1]. Хотя роль каждой из субстанций достаточно конкретна, их, как правило, делят на две большие группы: вазодилататоры и вазоконстрикторы. Эндотелий находится под постоянным влиянием как немодифицируемых (наследственная предрасположенность, возраст, пол), так и модифицируемых факторов риска атеросклероза (курение, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия, сахарный диабет и другие). Под их влиянием может произойти нарушение баланса вазодилататоров и вазоконстрикторов – эндотелиальная дисфункция, являющаяся независимым предвестником сердечно-сосудистых событий и ранним маркером сосудистого поражения.

Основные вазоактивные субстанции

Оксид азота (NO) – основной производимый эндотелием фактор вазодилатации (EDRF – endothelium

derived relaxing factor). Эндотелиальная дисфункция может возникать в результате снижения бионакопления NO, который выделяется эндотелиальными клетками в ответ на внутрисосудистое напряжение и на активацию рецепторов к ангиотензину II и эндотелину. NO – свободный радикал, период полужизни которого исчисляется несколькими секундами. Этого времени, однако, достаточно для проникновения через мембраны гладкомышечных клеток, что приводит к их расслаблению посредством влияния на циклический гуанозинмонофосфат (cGMP) [2-5]. NO синтезируется из L-аргинина под воздействием фермента NO-синтазы (NOS). NOS, в зависимости от места ее синтеза, подразделяется на эндотелиальную (eNOS), нейронную (nNOS) и индуцибельную (iNOS), последняя образуется как элемент воспалительного процесса, преимущественно в макрофагах.

Выделение NO усиливает ацетилхолин, что можно зафиксировать как биохимически, по увеличению в сыроворотке метаболитов NO (NO_2 и NO_3), так и по степени возникающей при этом вазодилатации. Как правило, NO высвобождается одновременно с рядом других факторов, характеризующих эндотелиальную функцию, в том числе фибринолитическим фактором – тканевым активатором плазминогена (t-PA), который также выделяется эндотелием и играет важную роль в предупреждении тромботических осложнений, в том числе коронарного тромбоза. Азотсодержащие препара-

Сведения об авторе:

Бритов Анатолий Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории профилактики артериальной гипертензии ГНИЦ ПМ

ты, например, нитропруссид натрия и нитроглицерин являются непосредственными донаторами NO.

Среди вазоконстрикторов, выделяемых эндотелием, ведущим считается эндотелин-1 (ЕТ-1). Практически любые известные факторы риска атеросклероза повышают выделение данного вазоконстриктора. Показано, что уровень ЕТ-1 имеет и положительную достоверную корреляцию с уровнем инсулина сыворотки крови у больных стабильной стенокардией ($r=0,53$; $p<0,05$). В тоже время на фоне терапии лозартаном и бисопрололом достоверной корреляции между данными показателями уже не наблюдается ($r=0,17$; $p>0,05$) [6]. Авторы рассматривают это как доказательство роли гиперинсулинемии в возникновении эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца (ИБС).

Оксидативный стресс – основная причина эндотелиальной дисфункции. Одним из основных субстратов воздействия активных форм кислорода (АФК) является NO, который, реагируя с супероксидными анионами O_2^- , превращается в пероксинитрит ($ONOO^-$), теряя при этом способность к вазодилатации. Другим, не менее важным объектом оксидативного стресса являются липиды. Перекисное окисление липидов – также важнейший механизм атеросклеротического процесса [6]. Оксидативный стресс имеет отношение не только к атеросклерозу как таковому, сходные процессы наблюдаются при любом сосудистом воспалении, например, при ревматизме, коллагенозах [7].

Клинические проявления коронарного атеросклероза

Наиболее часто встречающаяся клиническая форма коронарного атеросклероза – стабильная стенокардия напряжения, характеризующаяся чувством сдавливания или дискомфорта, которое локализуется, как правило, позади грудины и продолжается от 3-х до 15 мин. В настоящее время общепринятой классификацией стабильной стенокардии является канадская, которая учитывает возникновение клинических проявлений в ответ на нагрузки разной степени, тем самым относит пациентов к различным функциональным классам (ФК) (табл. 1).

Отнесение больного к тому или иному ФК может меняться в течение заболевания. Со временем частота и степень провоцирующей физической нагрузки могут усугубляться, а под влиянием успешной терапии – снижаться, и больной переходит в менее тяжелый ФК. Это, собственно, и является целью консервативной терапии, наряду с предупреждением более грозных проявлений ИБС (не-стабильная стенокардия, инфаркт миокарда и др.).

Возможности консервативного лечения ИБС

Говоря о возможности эффективного консервативного лечения стенокардии, следует отметить, что стра-

Table 1. Canadian Classification of stable angina [8]
Таблица 1. Канадская классификация стабильной стенокардии [8]

Класс	Клинические проявления
I	Обычная физическая активность (ходьба, подъем по лестнице) не вызывает стенокардии. Стенокардия возникает только при выраженной, быстрой или продолжительной физической активности во время работы или активного отдыха
II	Небольшое снижение физической активности. Стенокардия возникает при быстрой ходьбе или быстром подъеме по лестнице, ходьбе в гору, ходьбе или подъеме по лестнице после еды, в холодную, ветреную погоду, после эмоционального стресса, вскоре после пробуждения. Больной может пройти в обычном темпе более 2-х кварталов и может подняться более чем на один этаж обычной лестницы
III	Выраженное снижение физической активности. Стенокардия возникает при ходьбе в обычном темпе менее чем через 2 квартала или при подъеме на один этаж
IV	Невозможность выполнить любую физическую активность без возникновения стенокардии или дискомфорта. Приступы стенокардии могут возникать в покое

тегической задачей такого лечения является не только купирование болевого синдрома, но, главным образом, – предупреждение прогрессирования болезни, а также возникновения инфаркта миокарда и внезапной смерти. Среди медикаментозных методов, позволяющих добиться поставленных целей, основным является восстановление нарушенной эндотелиальной функции коронарных артерий. Именно с этих позиций хотелось бы разобрать две наиболее зарекомендовавших себя группы антиангинальных препаратов – нитраты и β -адреноблокаторы.

Нитраты

Хотя нитраты применяются при «грудной жабе» еще со второй половины XIX века (Brunton в 1867 г. применил амилнитрит), они до сих пор остаются одними из наиболее востребованных лекарственных средств [9]. Представления о механизмах их действия за прошедшие годы менялись несколько раз. Общепризнано, что нитраты обладают сосудорасширяющим эффектом, направленным как на артерии, в том числе коронарные, так и вены. По-видимому, расслабление венозного тонуса даже преобладает [10]. Это объясняет снижение при приеме нитратов преднагрузки на желудочки сердца (нагрузки, при которой миокард находится перед его укорочением; конечное диастолическое давление); снижается и постнагрузка (давление в магистральных артериях, против которого происходит изгнание крови миокардом). Имеются надежные экспериментальные и клинические данные о том, что нитроглицерин приводит к расширению эпикардiallyного участка стенозированных коронарных артерий, при-

Table 2. Advantages of isosorbide mononitrate compared with first generation nitrodrugs [8]

Таблица 2. Преимущества изосорбида мононитрата по сравнению с препаратами «старых поколений» [8]

Изосорбида мононитрат	Изосорбида динитрат
• Прямая зависимость концентрации в крови от дозы • Отсутствие эффекта «первого прохождения через печень», биодоступность ~ 100% • Мононитрат – активное действующее вещество • Эффективен и безопасен, независимо от состояния печени	• Выраженный эффект «первого прохождения через печень», поэтому биодоступность ~ 20–30% • Препараты-пролекарства • Эффективность и безопасность зависят от состояния печени
Вывод: простое и высокоэффективное применение у всех больных	Вывод: высок риск недодозирования и передозировки

чем, независимо от расположения атеросклеротической бляшки [9, 10]. А ведь даже небольшое увеличение просвета суженной коронарной артерии может существенно улучшить кровоснабжение ишемизированного участка миокарда [9].

Нитраты обладают благоприятным эффектом и в отношении коронарного резерва при ИБС [10]. Есть экспериментальные данные, что нитроглицерин как бы перераспределяет коронарный кровоток в пользу ишемизированного миокарда, при этом существенно повышается его сократительная функция [10]. Показано, что внутривенное введение нитроглицерина в определенной степени понижает агрегационные свойства тромбоцитов [10, 11].

Нитроглицерин имеет три активные группы ($-\text{ONO}_2$), которые, взаимодействуя с SH-группами ацетилцистеина, превращаются в NO_2 и далее – в NO . Действие нитратов практически не зависит от активности эндотелиальной NOS, а сам терапевтический механизм воздействия нитратов на коронарный кровоток вполне можно отнести к заместительной терапии. То есть, имеющаяся при атеросклерозе эндотелиальная дисфункция создает дефицит NO , а назначение нитратов этот дефицит нивелирует.

В настоящее время нитраты используются в клинике в виде нескольких лекарственных форм. Это сублингвальные таблетки или спреи, растворы для внутривенного капельного введения, таблетки для перорального применения, буккальные формы, кожные кремы. При стабильной стенокардии чаще всего применяются таблетированные формы. Это различные варианты изосорбида динитрата или изосорбида мононитрата. Изосорбида динитрат – группа эффективных антиангинальных препаратов, требующих приема 3–4 р/д. В организме лекарство метаболизируется в клетках печени (эффект первого прохождения) под влиянием глутатионредуктазы. Обычно при применении таблетированного препарата довольно быстро вырабатывается толерантность к лекарству, преодолеть которую удается, только отменив лечение на некоторое время.

Определенными преимуществами обладают препараты изосорбида 5-мононитрата. Эти препараты не

требуют метаболизации в гепатоцитах, а значит, их биодоступность выше, они могут применяться и при определенных нарушениях функции печени [11]. При однократном приеме толерантность к препаратам, как правило, не возникает. Под влиянием мононитратов увеличивается переносимость физической нагрузки, снижается суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST за сутки [9]. Лекарственные формы изосорбида мононитрата можно назначать 1 р/д [12, 13]. Однако в некоторых случаях через 8 ч после приема препарата его эффективность несколько ослабевает, и может потребоваться повторный прием. Рекомендуются интервалы между приемом нитратов делать «асимметричными» (например, в 08.00 и 16.00 ч), что также позволяет избежать толерантности к препаратам. В табл. 2 приведены преимущества изосорбида мононитрата перед изосорбида динитратом.

β-адреноблокаторы

Действие β-адреноблокаторов основано на том факте, что вегетативная симпатическая иннервация сердца и сосудов возможна только через активацию адренергических рецепторов, подразделяемых на α , β_1 , β_2 . Физиологические функции β-адренорецепторов весьма важны. Так β_1 -адренорецепторы локализованы в синоаурикулярном узле, предсердиях, атриовентрикулярном узле, системе Гиса-Пуркинье и в миокарде желудочков. В ответ на различные стимулы они обеспечивают увеличение числа сердечных сокращений, повышение возбудимости и проводимости проводящей системы сердца и сократимости миокарда предсердий и желудочков. Экстракардиальные функции β_1 -адренорецепторов заключаются в увеличении секреции инсулина, регуляции печеночного и мышечного глюконеогенеза. β_2 -адренорецепторы обеспечивают вазодилатацию артерий, расширение бронхов, а у женщин – расслабление гладкой мускулатуры матки.

Применение блокады β-адренорецепторов началось более 50 лет назад. Показания к их применению были весьма широкими изначально (аритмии, артериальная гипертония, КБС, в том числе стенокардия) и расширялись до последнего времени (сердечная недоста-

Table 3. The cardiac effects of nebivolol isomers [14]

Таблица 3. Кардиотропные эффекты изомеров небиволола [14]

D-изомер	L-изомер
• Сильный β_1-адреноблокатор • Снижает частоту сердечных сокращений, ударный объем • Повышает ОПСС	• Модулятор NOS, эндотелийзависимой венодилатации и артериолодилатации • Снижает ОПСС • Улучшает диастолическую функцию сердца • Увеличивает фракцию выброса
NOS - синтаза оксида азота, ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов	

точность, состояние после перенесенного острого инфаркта миокарда). Этому способствовало, в частности, появление лекарств с высоким уровнем селективности. Оказалось, что высокоселективные блокаторы β_1 -адренорецепторов (бетаксолол, бисопролол, метопролол) вызывают существенно меньше таких побочных эффектов, как бронхоспазмы, синдром Рейно, фотодерматоз и др. [10].

В качестве примера целесообразно рассмотреть относительно новые β -адреноблокаторы. Например, не так давно был создан препарат III поколения, небиволол – кардиоселективный β_1 -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами. Его активное вещество представлено двумя изомерами (энантиомерами): D и L. У D-изомера сродство к β_1 -адренорецепторам почти в 300 раз выше, чем к β_2 -адренорецепторам [8, 13]. Кардиофармакологические эффекты изомеров небиволола приведены в табл. 3.

Небиволол обладает высокой биодоступностью, эффективно урежает частоту сердечных сокращений и уровень артериального давления в покое и при физической нагрузке, улучшает диастолическую функцию сердца, а у больных с признаками сердечной недостаточности увеличивает фракцию выброса. К 3-4 нед от начала терапии небивололом приступы стенокардии и некоторые нарушения сердечного ритма (желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмы наджелудочковой тахикардии и мерцательной аритмии) возникают существенно реже [12]. Эффективность небиволола при ИБС оценивалась в пробах с физической нагрузкой (тредмил) и при холтеровском мониторинге ЭКГ [15]. Очень важно, что в отличие от других β -адреноблокаторов небиволол не вызывает нежелательных отклонений липидного спектра, а также не влияет на уровень глюкозы крови, но в то же время корректирует эндотелиальную функцию [14].

Вазодилатирующие свойства небиволола преимущественно связаны с его способностью стимулировать активность эндотелиальной NO синтазы (eNOS) и тем самым обеспечивать достаточно стабильное расслабление артериального русла [14]. Это его свойство оценивалось на периферическом кровотоке, в частности,

на сосудах кожи и подкожной клетчатки. Но можно судорасширяющее свойство препарата уверенно переносить и на другие сосуды, в том числе коронарные артерии сердца.

Другой широко применяемый у больных ИБС «новый» β -адреноблокатор – карведилол [16]. Препарат не имеет собственной симпатомиметической активности, обладает мембраностабилизирующими свойствами. Сочетание вазодилатации и блокады β -адренорецепторов приводит к следующим эффектам карведилола: у больных с артериальной гипертензией снижение артериального давления не сопровождается увеличением общего периферического сопротивления сосудов, не снижается периферический кровоток (в отличие от β_1 -адреноблокаторов); частота сердечных сокращений снижается незначительно. У больных ИБС оказывает антиангинальное действие, уменьшает пред- и постнагрузку на сердце, что делает его эффективным и при артериальной гипертонии, и при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [16, 17]. Не оказывает выраженного влияния на липидный обмен и содержание K^+ , Na^+ и Mg^{2+} в плазме. У пациентов с нарушениями функции левого желудочка (ЛЖ) и/или сердечной недостаточностью благоприятно влияет на гемодинамические показатели и улучшает фракцию выброса, препятствует дилатации ЛЖ [17]. Как и небиволол, карведилол улучшает эндотелиальную функцию путем антиоксидантного действия – устраняя свободные кислородные радикалы. Карведилол снижает риск смерти (на 65%) больных с декомпенсированной ХСН и частоту госпитализаций (на 38%). При умеренной ХСН снижает риск смерти на 28%. Эффект больше выражен у пациентов с тахикардией и низкой фракцией выброса (менее 23%) [17]. Терапевтический эффект проявляется при ишемической этиологии хронической сердечной недостаточности, и у больных с дилатационной кардиомиопатией [17].

Безусловно, помимо нитратов и β -адреноблокаторов существуют и другие препараты, используемые у больных с разными формами ИБС и влияющие на эндотелий. Например, ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) снижают синтез ан-

гиотензина II и препятствуют разрушению кининов, способны предотвращать распад брадикинина, который представляет собой мощный стимулятор продукции NO [18]. Есть данные, свидетельствующие, что ингибиторы АПФ не только стимулируют синтез NO, но и вызывают экспрессию NO-синтазы, антагонисты кальция тормозят активность ангиотензина II и эндотелина в гладких мышцах сосудов, усиливая вазодилаторный эффект NO, также уменьшают агрегацию тромбоцитов и подавляют активацию макрофагов. Имеются литературные данные о положительном влиянии статинов на функцию эндотелия (плейотропные эффекты статинов) [19-21].

Заключение

Таким образом, современная кардиофармакология располагает надежными лекарственными средствами, помогающими врачу эффективно управлять лечебным процессом у больных ИБС. Практическим врачам, да и самим пациентам необходимо помнить, что коронарный атеросклероз и сопровождающая его ИБС – это многопричинное и многокомпонентное заболевание, требующее целого комплекса как ме-

дикаментозных, так и немедикаментозных вмешательств. Подчас это заболевание подчиняет себе всю жизнь пациента, а порой – и членов его семьи. Но даже довольно скрупулезное выполнение всех предписаний полностью не исключает возможность возникновения смертельно опасных осложнений. В ряде случаев необходима хирургическая коррекция пораженных атеросклерозом коронарных артерий. Впрочем, это также не отменяет необходимости дальнейшей комплексной терапии: наличие в арсенале врача лекарственных средств, позитивно влияющих на эндотелиальную функцию, позволяет весьма эффективно влиять на здоровье пациентов с коронарной болезнью сердца, что продлевает жизнь и улучшает ее качество.

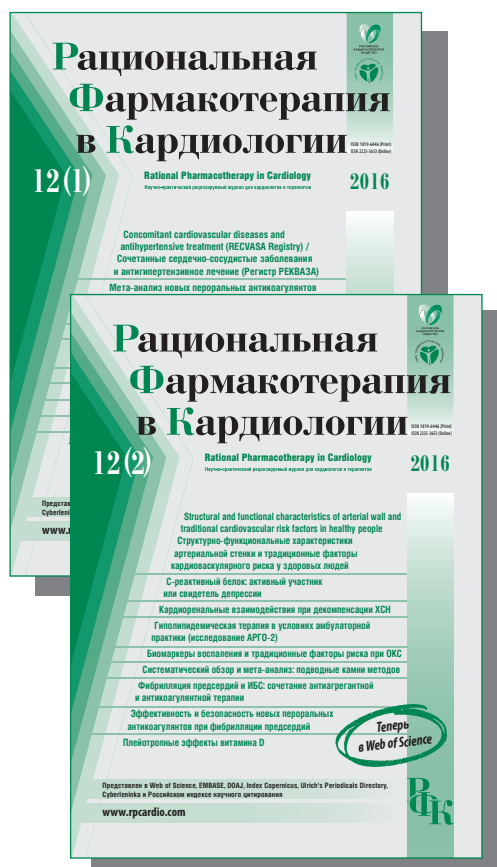
Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

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

References / Литература

1. Lüscher T.F., Vanhoutte P.M. The Endothelium: Modulator of Cardiovascular Function. Boca Raton, FL: CRC Press; 1990.
2. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;299:373-6.
3. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
4. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-6.
5. Palmer R.M.J., Rees D.D., Ashton D.S., Moncada S. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 153: 1251-6.
6. Feihl F., Liaudet L., Waeber B. The Macrocirculation and Microcirculation of Hypertension. *Current Hypertension Reports* 2009; 11(3): 182-9.
7. Ilyina A.E., Kijukina N.G., Alexandrova E.N., et al. Atherosclerotic vascular lesion in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in men. *Klinicheskaya meditsina* 2006; 84 (4): 23-8. In Russian (Ильина А. Е., Ключкина Н. Г., Александрова Е. Н., и др. Атеросклеротическое поражение сосудов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме у мужчин. *Клиническая медицина* 2006;84(4): 23-8).
8. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:5223.
9. Fischenko A.L., Vertkin A.L., Martynov A.I. Nitrates in the treatment of ischemic heart disease. *Kardiologiya* 1996; 36 (6): 88-95. In Russian (Фищенко А.Д., Верткин А.Л., Мартынов А.И. Применение нитратов в лечении ишемической болезни сердца. *Кардиология* 1996; 36(6):88-95).
10. Heidenreich P.A., McDonald K.M., Hastie T., et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: 1927-9.
11. Belousov Y.B. Isosorbide-5-mononitrate: Clinical Pharmacology. *Novyy Meditsinskiy Zhurnal* 1997; 3: 3-6. In Russian (Белюсов Ю.Б. Изосорбид-5-монострат: клиническая фармакология. *Новый Медицинский Журнал* 1997; 3:3-6).
12. Pucshin Y.M., Nikolaeva E.P., Shubin S.K. et al. Clinical evaluation of efficacy retard forms of isosorbide-5-mononitrate in patients with chronic ischemic heart disease. *Kardiologiya* 1999; 2: 45-9. In Russian (Пушин Ю.М., Николаева Е.П., Чурина С.К., и др. Клиническая оценка эффективности препарата ретардной формы изосорбид-5-монострата у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 1999; 2:45-9).
13. Parker I.O. "IS-5-MN Study Group": Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993; 72: 871-6.
14. Kubli S., Feihl F., Waeber B. Beta-blockade with nebivolol enhances the acetylcholine-induced cutaneous vasodilation. *Clin Pharmacol Therap* 2001; 69: 238-44.
15. Stoleru L., Wijns W, van Eyck C, et al. Effects of D-nebivolol and L-nebivolol on left ventricular systolic and diastolic function: comparison with D-L-nebivolol and atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993,22(2):183-90.
16. Palazzuoli A, Calabria P., Verzuri M.S., Auteri A. Carvedilol: something else than a simple beta-blocker? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2002;6(6):115-26.
17. Das Gupta P, Broadhurst P, Raftery EB et al. Value of carvedilol in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1118-23.
18. Broeders MAW, Doevendans PA, Bas CAM. A Third-Generation b-Blocker That Augments Vascular Nitric Oxide Release. *Circulation* 2000;102:677.
19. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997;95:1126-31.
20. Van N, Amerongen GP, Vermeer MA, et al. Simvastatin improves disturbed endothelial barrier function. *Circulation* 2000;102:2803-09.
21. Britov A.N., Gornazkov O.A. Biochemical, structural and clinical analysis of pleiotropic effects of statins. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2009; 5: 92-102. In Russian (Бритов А.Н., Гомазков О.А. Биохимический, структурный и клинический анализ плейотропных эффектов статинов. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2009;5: 92-102).

Поступила: 10.12.2015
Принята в печать: 18.02.2016



Уважаемые Читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» на второе
полугодие 2016 г. (3 номера) 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 второе полугодие 2016 г.
(3 номера) 600 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
(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
(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) _____



Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2016 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на второе полугодие 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, Стромынка 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





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 антигиперлипидные средства), у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протазы 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 протазы 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, эозиноз, кожные 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

Розулип

Розувастатин

ЛЕГКО НА СЕРДЦЕ
ОТ ЧИСТЫХ СОСУДОВ

Розулип®

5 мг

Розувастатин

5

EGIS

28 таблеток покрытых пленочной оболочкой

Розулип®

10 мг

Розувастатин

10

EGIS

28 таблеток покрытых пленочной оболочкой

Розулип®

20 мг

Розувастатин

20

EGIS

28 таблеток покрытых пленочной оболочкой

Краткая инструкция по медицинскому препарату Розулип®

Регистрационное удостоверение ЛП-000799. Торговое название препарата: Розулип®. Международное непатентованное название: розувастатин. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Каждая таблетка содержит 5 мг, 10 мг, 20 мг или 40 мг розувастатина. Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор. Показания к применению: Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксону, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения оказываются недостаточными. Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, в том числе, которым показана терапия для снижения уровня общего Хс и Хс-ЛПНП. Профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт миокарда, артериальная реваскуляция) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития. Способ применения и дозы: Рекомендуемая начальная доза препарата Розулип для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг один раз в сутки. В случае необходимости через 4 недели доза может быть увеличена. Для лечения пациентов старше 65 лет и пациентов азиатской расы, рекомендуемая начальная доза 5 мг. После 2-4 недель терапии и/или при повышении дозы препарата Розулип необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости требуется коррекция дозы. Противопоказания: повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период лактации, а также отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией; предрасположенность к развитию миотоксических осложнений; детский возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Особые указания: При применении препарата Розулип в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели функции почек. При применении препарата Розулип во всех дозах, особенно более 20 мг, сообщалось о развитии миалгии, миопатии и в редких случаях рабдомиолиза. Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. Терапию следует прекратить, если активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК в 5 раз меньше по сравнению с ВГН). Для ознакомления со всеми особыми указаниями см. полную инструкцию по медицинскому препарату. Взаимодействие: Циклоспорин. При одновременном применении розувастатина и циклоспорина АУС розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев. Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз, плазменная концентрация циклоспорина при этом не меняется. Эритромицин. Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению АУС розувастатина на 20 % и С_{max} розувастатина на 30 %, вероятно, в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина. По взаимодействию с другими лекарственными препаратами см. полную инструкцию по медицинскому препарату. Побочные действия: Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение; очень редко - полинейропатия, потеря памяти. Со стороны пищеварительной системы: часто - запор, тошнота, боль в животе; нечасто - незначительное, бессимптомное, транзитное повышение активности «печеночных» трансаминаз; редко - панкреатит, неуточненная частота - диарея; очень редко - желтуха, гепатит. Со стороны кожи и подкожных структур: нечасто - кожный зуд, сыпь и крапивница; неуточненная частота - синдром Стивенса-Джонсона. Со стороны костно-мышечной системы: часто - миалгия; редко - миопатия (включая миозит) и рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее. Дозозависимое повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) наблюдается у небольшого числа пациентов. В случае повышения концентрации КФК более чем в 5 раз выше ВГН терапию следует приостановить. Очень редко - артралгия. Со стороны мочевыделительной системы: протеинурия. Очень редко - гематурия. Со стороны органов дыхания: кашель, одышка. Со стороны лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы. Прочие: часто - астенический синдром; возможны нарушения функции щитовидной железы. Код АТХ: С10А А07. Срок годности: 3 года.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия). Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

